レベトールカプセル200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第1部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　非臨床試験の経緯 3
1.5.3　臨床試験の経緯 3
1.5.3.1　C 型慢性肝炎におけるインターフェロン併用療法としての開発の経緯 3
1.5.3.1.1　海外の開発の経緯 3
1.5.3.1.2　本邦の開発の経緯 3
1.5.3.2　C 型代償性肝硬変におけるインターフェロン併用療法としての開発の経緯 4
1.5.3.2.1　海外の開発の経緯 4
1.5.3.2.2　本邦の開発の経緯 4
1.5.3.3　ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変における開発の経緯 5
1.5.3.3.1　海外の開発の経緯 5
1.5.3.3.2　本邦の開発の経緯 5
1.5.3.4　オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルとの併用による C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変における開発の経緯 6

C Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語	日本語
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
NS3/4A	nonstructural protein 3/NS4A	非構造タンパク質3/4A
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造タンパク質5A
OBV	ombitasvir (hydrate)	オムビタスビル（水和物）
PEG-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PTV	paritaprevir (hydrate)	パリタプレビル（水和物）
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTV	ritonavir	リトナビル
SOF	sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	sustained virologic response	HCV-RNA 持続陰性化
SVR12	sustained virologic response 12	治験薬の投与終了後12週時点の HCV-RNA 持続陰性化

C Confidential

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

リバビリン（以下、RBV）は、1972年に Witkowski らによって合成されたプリンヌクレオシド類似体であり、in vitro 及び in vivo においてリボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を示すことが報告されている。経口投与された RBV はその約90%が腸管から吸収され、神経と骨格以外の全身の組織細胞に分布する。RBV の血中半減期は約290時間と長く、肝臓内に比較的長時間高濃度で残存し、赤血球中や筋肉中にも長く残る傾向がある。また、主として腎を介して排泄される。

RBV の C 型慢性肝炎に対する効果は、RBV の単独投与によりアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）改善が認められるものの、抗ウイルス効果は認められなかった。しかし、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、IFNα-2b）と併用することにより、従来のインターフェロン（以下、IFN）単独投与と比較して優れた抗ウイルス効果が認められることが明らかとなったため、C 型慢性肝炎に対する IFN 併用療法として RBV の開発が行われた。

1.5.2　非臨床試験の経緯

本申請にあたり、新たに実施した非臨床試験はない。

1.5.3　臨床試験の経緯

1.5.3.1　C 型慢性肝炎におけるインターフェロン併用療法としての開発の経緯

1.5.3.1.1　海外の開発の経緯

米国シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）は、C 型慢性肝炎を対象として、欧米ではまず IFNα-2b との併用投与（以下、IFN/R 併用投与）として RBV の開発に着手し、IFN/R 併用投与の IFNα-2b 単独投与に対する優越性が確認されたことから、米国では1998年6月、欧州では1999年5月に C 型慢性肝炎に対する適応を取得した。

また、IFN/R 併用投与の開発に着手した頃、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、PEG-IFNα-2b）の単独投与の開発も行われ、PEG-IFNα-2b 単独投与の IFNα-2b 単独投与に対する優越性が確認されたことから、PEG-IFNα-2b と RBV の併用投与（以下、PEG/R 併用投与）の開発にも着手した。その結果、PEG/R 併用投与の IFN/R 併用投与に対する優越性が確認され、欧州では2001年3月に、米国では2001年8月に C 型慢性肝炎に対する適応を取得した。RBV 製剤であるレベトールカプセルは2016年1月時点で、96の国・地域で承認されている。

1.5.3.1.2　本邦の開発の経緯

本邦においても IFN/R 24週間併用投与により、投与終了後24週時点における C 型肝炎ウイルス（HCV）-RNA 陰性化（以下、HCV-RNA 持続陰性化）率が IFNα-2b 単独投与に比して有意に高いことが確認されたことから、2001年11月に IFN/R 併用投与の C 型慢性肝炎に対する適応を取得し

C Confidential

た。しかしながら、本邦での C 型慢性肝炎患者の大部分を占める「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」の患者での IFN/R 24週間併用投与時の HCV-RNA 持続陰性化（以下、SVR）率は17～20%[資料5.4: 1]で十分な治療効果を示しているとはいえず、C 型慢性肝炎の予後を考慮すると新たな治療法の開発は医療上急務であった。このため、この「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とした PEG/R 併用投与の開発（投与期間は48週）を開始した。その結果、IFN/R 48週間併用投与に対する非劣性が検証されるとともに、当時標準療法であった IFN/R 24週間併用療法に比べても高い有効性が得られたことから、2004年2月に効能・効果追加に係る承認事項の一部変更承認申請を行い、同年10月に承認された。

さらに、「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者に対しても、PEG/R 24週間併用投与の IFN/R 24週間併用投与に対する非劣性が検証されたことから、2004年11月に効能・効果追加に係る承認事項の一部変更承認申請を行い、2005年12月に承認された。

1.5.3.2　C 型代償性肝硬変におけるインターフェロン併用療法としての開発の経緯

1.5.3.2.1　海外の開発の経緯

欧米では、代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者を対象として PEG/R 併用投与と IFN/R 併用投与との比較試験が実施され、PEG/R 48週間併用投与の SVR 率は、IFN/R 48週間併用投与よりも高いことが確認された。この成績に基づき、PEG/R 48週間併用投与での代償性肝硬変を含む C 型慢性肝炎に対する適応を取得した。

1.5.3.2.2　本邦の開発の経緯

本邦では、20[redacted]年[redacted]月よりすべてのジェノタイプの C 型代償性肝硬変患者を対象として、C 型慢性肝炎に対する標準的用法用量である PEG-IFNα-2b（1.5 μg/kg/週）と RBV（体重に応じ600～1000 mg/日を経口投与）の48週間併用投与を用いた第Ⅲ相臨床試験（JPC-02-320-34、以下、34試験）を実施した。しかしながら、34試験の実施中に有害事象、特に好中球数及びヘモグロビン減少による投与中止が予想よりも高頻度に認められたため被験者登録を中止し、登録被験者のみで試験計画を完了した。34試験では投与中止が高頻度に認められたものの、SVR が得られた被験者も認められたことから、C 型代償性肝硬変に対する PEG/R 併用投与の開発を継続する意義はあると判断した。そこで、34試験の成績を踏まえ、試験完遂が可能となるよう、PEG-IFNα-2b の用量を1.0 μg/kg/週に下げ、RBV の用量を体重に加えスクリーニング検査時のヘモグロビン値により 400 mg～1000 mg/日に調整した JPC-06-320-35を実施した。その結果、このレジメンでの PEG/R 併用投与の有効性及び安全性が確認されたことから、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の効能・効果追加に係る承認事項の一部変更承認申請を2011年3月に行い、同年12月に承認が得られた。

C Confidential

1.5.3.3　ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変における開発の経緯

1.5.3.3.1　海外の開発の経緯

ソホスブビル（以下、SOF）は米国Gilead Sciences, Inc.（以下、ギリアド社）により開発が進められた直接作用型抗ウイルス薬（以下、DAA）である。SOFは、新規のヌクレオチドプロドラッグであり、in vitroでのHCV-RNAの複製阻害、in vivoで他の抗ウイルス剤との併用によるHCV-RNAの急速な抑制が認められており、慢性HCV感染患者に対して高いSVR率をもたらす。

海外においてSOFは、RBV（±PEG-IFNα）との併用により、ジェノタイプ1～6のC型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験で有効性が評価された。これらの試験データに基づき、ギリアド社は、SOF（Sovaldi®）について、RBVとの併用又はPEG-IFNα及びRBVとの併用として、米国及びカナダではジェノタイプ1～4のHCV感染治療に対し、それぞれ2013年12月6日及び2013年12月13日に、欧州連合（EU）ではジェノタイプ1～6のHCV感染治療に対し、2014年1月16日に製造販売承認を取得している。

1.5.3.3.2　本邦の開発の経緯

ギリアド社はSOF及びRBV併用療法は、海外での試験結果を踏まえると、日本人のジェノタイプ2のHCV感染患者に対しても、(1) 経口薬のみで構成された初の治療法となり、(2) 従来のIFN + RBVをベースとする治療法に比較して治療期間が短縮され、(3) 現在、適切な治療選択肢を持たない患者集団（IFN治療に不適格、不耐容又はIFN治療を受ける意思のない患者、並びにPEG-IFNα + RBVによる前治療に無効の患者）に対し、新たな治療法を提供することが可能となると考え、本邦での開発に着手した。ギリアド社は、本邦での臨床開発に先立って、日本人及び白人健康被験者における薬物動態試験を米国で実施した。その結果、日本人及び白人健康被験者の安全性評価において明らかな違いは認められず、薬物動態においても臨床的に意味のある差は認められなかったことから、海外での推奨治療用量である400 mgを日本人C型慢性肝炎患者に投与することは問題ないと考えられた。よって、本邦では、未治療及び前治療のあるジェノタイプ2の日本人慢性HCV感染患者を対象に、SOF及びRBVの12週間併用投与における有効性、安全性及び忍容性の評価を目的とした、多施設共同、オープンラベル第Ⅲ相試験を実施することとした。その結果、SOF及びRBVの12週間併用投与により、代償性肝硬変を含むジェノタイプ2のHCV感染患者において海外試験と同様の高い有効性及び安全性が示されたことから、本邦において、2014年6月に製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認が得られた。

MSD株式会社は、GS-US-334-1345試験（RBV製剤であるコペガス®錠及びレベトール®カプセルの生物学的同等性試験）及びGS-US-334-0118試験（国内第Ⅲ相臨床試験）の結果に基づき、レベトール®カプセル200mg及びSOFとの併用の場合でも、ギリアド社実施の国内第Ⅲ相臨床試験と同程度の結果が得られることが示唆されると考えられたことより、2015年1月に、レベトール®カプセル200mgの効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行い、同年7月に承認が得られた。

C Confidential

1.5.3.4　オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルとの併用によるC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変における開発の経緯

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルは、オムビタスビル（以下、OBV）、パリタプレビル（以下、PTV）及びリトナビル（以下、RTV）を含有する固定用量配合剤（錠剤）である。OBV、PTV及びRTVは、米国Abbott Laboratories（現AbbVie Inc.）により見出された化合物である。OBV及びPTVはHCVの複製に関わる非構造タンパク質（以下、NS）5A及びNS3/4Aプロテアーゼをそれぞれ阻害することによりHCVの増殖を抑制する。RTVは、日本を含む世界各国で承認されているヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤であり、抗HCV活性はなく、ヒトチトクロムP450（以下、CYP）アイソザイムであるCYP3Aへの強い阻害作用を有することから、主にCYP3Aで代謝されるPTVの曝露量の増大を目的に配合されている。また、感染症の治療では、服薬不良が耐性ウイルスの出現につながる場合があることから、製剤化においては服薬が簡便な1つの配合錠を開発した。

OBV/PTV/RTV（以下、DAA2剤併用療法）はAbbott Laboratories（現AbbVie Inc.）により米国でC型慢性肝炎を対象とした開発が開始され、分社化によりAbbVie Inc.が開発を引き継いだ。

本邦ではアボットジャパン株式会社が、日本人において大きな割合を占めるジェノタイプ1及び2のHCV感染患者を対象に開発を開始し、Abbott Laboratoriesの分社化以降アッヴィ合同会社（以下、アッヴィ社）が引き継いでいる。DAA2剤併用療法のジェノタイプ1のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の適応は2015年9月に承認された。

2014年1月より開始した、未治療及びIFN既治療（代償性肝硬変を含む）のHCVジェノタイプ2感染患者を対象とし、RBV併用下でのDAA2剤併用療法の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相試験（M14-153試験）で、16週間投与群の有効性主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療例）では有効性の主要評価項目［SVR12に関して、PEG-IFN/RBV併用投与のヒストリカルSVR達成率に基づいて事前に定義した臨床的に適切な閾値（67%）に対する優越性を検証］を達成し、肝硬変の認められない既治療例におけるSVR12達成率は75.8%であった。さらに、忍容性は良好で安全性も大きな問題がなかったことから、アッヴィ社は、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎に対する適応を追加するため、2015年12月にヴィキラックス®配合錠（OBV/PTV/RTV固定用量配合剤）の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

MSD株式会社は、RBV併用下でのDAA2剤併用療法の有効性及び安全性を検討した上記の第Ⅲ相試験（M14-153試験）成績に基づき、DAA2剤と併用投与した場合のRBVの有効性と安全性が示されたと考え、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎に対する、レベトール®カプセル200 mgの効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

C Confidential

CTD 第1部
1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における使用状況等 3
1.6.2　外国の添付文書 5
1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳） 5
1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳） 5
1.6.2.1.2　EU 添付文書の概要（和訳） 29
1.6.2.2　外国の添付文書（原文）
1.6.2.2.1　米国添付文書（原文）
1.6.2.2.2　EU の添付文書（原文）

C Confidential

表一覧

頁

表 1.6-1　米国及び EU における使用状況 4
表 1.6-2　レベトールのペグイントロン併用投与における推奨投与量（成人） 6
表 1.6-3　レベトールの推奨用量*　併用投与（小児） 6
表 1.6-4　推奨用量 7
表 1.6-5　臨床検査値に基づく成人及び小児でのペグイントロン又はイントロン A とレベトールとの併用時の用量補正及び投与中止のガイドライン 9
表 1.6-6　成人被験者で発現率が5%を超えた副作用 15
表 1.6-7　治療に関連する副作用（発現率10%以上、降順） 16
表 1.6-8　治療に関連する副作用が認められた小児被験者の割合（%）　（全被験者の10%以上で認められたもの） 19
表 1.6-9　未治療被験者を対象としたレベトール／ペグイントロン併用投与又はレベトール／イントロン A 併用投与による投与期間中の臨床検査値異常（一部） 20
表 1.6-10　治療に関連する副作用（一部）：未治療の成人被験者、再燃した成人被験者及び未治療の小児被験者 23
表 1.6-11　レベトール／イントロン A 併用投与中にみられた特定の臨床検査値異常：未治療の成人被験者、再燃した成人被験者及び未治療の小児被験者 24
表 1.6-12　インターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b との併用時における小児患者の体重に基づくレベトール用量 30
表 1.6-13　副作用の管理（成人） 30
表 1.6-14　副作用の管理（小児） 31
表 1.6-15　腎機能障害を有する成人患者に対する用量補正 32
表 1.6-16　レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用投与による臨床試験又は市販後の使用で報告された副作用 40
表 1.6-17　小児及び青年を対象としたレベトールとインターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b の併用投与に関する臨床試験で報告された副作用（非常によくみられる事象、よくみられる事象、あまりみられない事象） 46

C Confidential

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

リバビリンは2016年1月時点で、96の国・地域で承認されている。EU では、集中審査方式が採用されているため、EU 内での承認年月日及び添付文書は同一である。

米国及び EU における本剤の登録・承認状況を[表 1.6-1]に示す。また、米国添付文書及び EU 添付文書の概要（和訳）を[1.6.2.1項]に示す。米国添付文書及び EU 添付文書の原文は[1.6.2.2項]に添付した。

Confidential

表 1.6-1 米国及び EU における使用状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>販売名</th><th>承認年月</th><th>剤形／含量</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>Rebetol</td><td>1998年6月</td><td>200 mg カプセル</td><td>C 型慢性肝炎
レベトール（リバビリン）は、インターフェロン α-2b（PEG 修飾型及び非 PEG 修飾型）との併用により、代償性肝疾患を有する3歳以上の C 型慢性肝炎患者の治療に使用する。

レベトールとペグイントロン又はイントロン A との併用投与を開始するにあたり、次の点に留意すること。
投与開始後24週又は48週時点の HCV-RNA 検出不可及び最終投与後24週時点の HCV-RNA 持続陰性化（SVR）により奏効を判断する。
レベトール／ペグイントロン併用投与は、奏効率が大幅に高くなるため、レベトール／イントロン A 併用投与よりも望ましい。
次の患者では、治療が奏効しなかった場合、再投与による効果は期待できない。
- 以前の治療で効果がみられなかった患者
- ペグインターフェロンの投与を受けたことがある患者
- 線維化又は肝硬変の進行が著しい患者集団及び genotype1患者
1年を超える長期の安全性及び有効性データはない。</td><td>イントロン A との併用：
<table><tr><th>患者の体重（kg）</th><th>1日用量</th></tr><tr><td>≤75</td><td>朝400 mg
夕600 mg</td></tr><tr><td>>75</td><td>朝600 mg
夕600 mg</td></tr></table>
ペグイントロンとの併用：
<table><tr><th>患者の体重（kg）</th><th>1日用量</th></tr><tr><td><66</td><td>800 mg</td></tr><tr><td>66～80</td><td>1,000 mg</td></tr><tr><td>81～105</td><td>1,200 mg</td></tr><tr><td>>105</td><td>1,400 mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>EU</td><td>Rebetol</td><td>1999年5月</td><td>200 mg ハードカプセル</td><td>レベトールは、他の薬剤と併用し、慢性 C 型肝炎の成人患者の治療に使用する（「用法・用量」、「警告及び使用上の注意」の項参照）。

レベトールは、他の薬剤と併用し、過去に投与を受けたことがなく、肝代償不全がない慢性 C 型肝炎の小児患者（3歳以上の小児及び青年）の治療に使用する（「用法・用量」、「警告及び使用上の注意」の項参照）。</td><td>インターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b との併用時における小児患者の体重に基づくレベトール用量：
<table><tr><th>患者の体重（kg）</th><th>1日の投与量</th><th>カプセル数</th></tr><tr><td>47～49</td><td>600 mg</td><td>3†</td></tr><tr><td>50～65</td><td>800 mg</td><td>4‡</td></tr><tr><td>>65</td><td colspan="2">成人の推奨用量§を参照</td></tr></table>†朝1カプセル、夜2カプセル
‡朝2カプセル、夜2カプセル
§成人の推奨用量
患者の体重（kg）
<75：1,000 mg、>75：1,200 mg</td></tr>
</table>

C Confidential

1.6.2　外国の添付文書

1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Rebetol/ Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J 08889, U.S.A.

剤形・含量

レベトール200 mg カプセル

レベトール経口内服液40 mg/mL

効能・効果

C 型慢性肝炎

レベトール（リバビリン）は、インターフェロン α-2b（PEG 修飾型及び非 PEG 修飾型）との併用により、代償性肝疾患を有する3歳以上の C 型慢性肝炎患者の治療に使用する。

レベトールとペグイントロン又はイントロン A との併用投与を開始するにあたり、次の点に留意すること。

- 本剤の投与により、投与後24週又は48週時点の HCV-RNA が検出不可及び最終投与後24週時点の HCV-RNA 持続陰性化（SVR）の達成により奏効を判断する。
- レベトール／ペグイントロン併用投与は、奏効率が大幅に高くなるため、レベトール／イントロン A 併用投与よりも望ましい。
- 次の患者は、治療が奏効しなかった場合、再投与による効果は期待できない。
  - 以前の治療で効果がみられなかった患者
  - ペグインターフェロンの投与を受けたことがある患者
  - 線維化又は肝硬変の進行が著しい患者及び genotype 1患者

1年を超える長期投与の安全性及び有効性データはない。

用法・用量

カプセルを開けたり、押しつぶしたり、壊したりしないこと。レベトールは食後に服用すること。クレアチニンクリアランス値が50 mL/分未満の患者にはレベトールを投与しないこと。

1)　ペグイントロン／レベトール併用投与

(1)　成人患者

ペグイントロンの推奨用量は、皮下投与による1.5 μg/kg/週であり、患者の体重に応じてレベトールカプセル800～1400 mg の経口投与と併用する[表 1.6-2]。ペグイントロンの投

C Confidential

与量は、ペグイントロンの含量と患者の体重に応じて決定する[表 1.6-2]。

投与期間－インターフェロンα未治療患者

Genotype 1の患者に対する投与期間は48週間である。投与開始後12週時点で2 $\log_{10}$以上の減少又は HCV-RNA の消失が認められない場合、あるいは、投与開始後24週時点で HCV-RNA が陽性である場合には投与を中止すること。Genotype 2及び3の患者の投与期間は24週間とする。

投与期間－治療無効例に対するペグイントロン／レベトールの再投与

前治療が無効であった患者の投与期間は、HCV genotype を問わず48週間である。再治療患者のうち、投与12週後に HCV-RNA が陽性であった患者及び24週後時点においても陽性であった患者では、HCV-RNA 持続陰性化が望めないため、投与中止を検討すること。

表 1.6-2 レベトールのペグイントロン併用投与における推奨投与量（成人）

体重 kg (ポンド)	レベトール1日投与量	レベトールカプセル数
<66 (<144)	800 mg/日	朝200 mg カプセル2錠 夕200 mg カプセル2錠
66-80 (145-177)	1000 mg/日	朝200 mg カプセル2錠 夕200 mg カプセル3錠
81-105 (178-231)	1200 mg/日	朝200 mg カプセル3錠 夕200 mg カプセル3錠
>105 (>231)	1400 mg/日	朝200 mg カプセル3錠 夕200 mg カプセル4錠

(2)　小児患者

ペグイントロンは体表面積により、レベトールは体重により投与量を決定する。3～17歳の患者には、ペグイントロン60 μg/m^2/週を皮下投与し、レベトール15 mg/kg/日を1日2回経口で併用投与する[表 1.6-3]。ペグイントロン／レベトールの投与期間中に18歳に達した患者には、小児用量の投与を継続する。Genotype 1の患者の投与期間は48週間とする。Genotype 2及び3の患者の投与期間は24週間とする。

表 1.6-3 レベトールの推奨用量*　併用投与（小児）

体重 kg (ポンド)	レベトール1日投与量	レベトールカプセル数†
<47 (<103)	15 mg/kg/日	レベトール経口内服液を使用†
47-59 (103-131)	800 mg/日	朝200 mg カプセル2錠 夕200 mg カプセル2錠
60-73 (132-162)	1000 mg/日	朝200 mg カプセル2錠 夕200 mg カプセル3錠
>73 (>162)	1200 mg/日	朝200 mg カプセル3錠 夕200 mg カプセル3錠

* レベトールは、ペグイントロン60 μg/m^2/週と併用投与する。
† レベトール経口内服液は、体重に関係なくすべての患者に投与できる。

C Confidential

2)　レベトール／イントロン A 併用投与

(1)　成人

投与期間－インターフェロン α 未治療患者

イントロン A の推奨用法は、300万 IU の週3回皮下投与である。レベトールカプセルの用量は患者の体重に応じて決定する[表 1.6-4]。インターフェロン未治療患者の推奨投与期間は24～48週間である。投与期間は、ベースラインの病態、治療法への反応及び忍容性に基づいて患者ごとに決定すること。投与開始後24週時点で HCV-RNA 陰性化が達成されたか評価すること。24週までに HCV-RNA 陰性化がみられない患者については、投与の中止を検討すること。インターフェロン未治療患者については、48週を超える長期投与の安全性及び有効性データはない。

投与期間－再燃した患者に対するイントロン A／レベトールの再投与

非 PEG 修飾型インターフェロン単独投与の後に再燃した患者では、投与期間は24週である。

表 1.6-4 推奨用量

体重	レベトールカプセル
≦75 kg	朝200 mg カプセル2錠 夕200 mg カプセルを3錠 毎日経口投与
>75 kg	朝200 mg カプセルを3錠 夕200 mg カプセルを3錠 毎日経口投与

(2)　小児

レベトールの推奨用量は、経口投与による15 mg/kg/日である（朝と夕の2回に分けて投与）。イントロン A との併用時におけるレベトールの小児用量については、[表 1.6-3]を参照すること。体重が25～61 kg の場合、イントロン A 注射用を300万 IU/m^2で週3回皮下投与する。体重が61 kg を超える場合は成人用量の表を参照すること。

Genotype 1の小児患者に対する推奨投与期間は48週間である。投与開始後24週時点で HCV-RNA 陰性化が達成されたか評価すること。投与開始後24週時点までに HCV-RNA 陰性化がみられない患者については、投与の中止を検討すること。Genotype 2又は3の小児患者に対する推奨投与期間は24週間である。

3)　臨床検査

レベトールを投与するすべての患者に対して、投与開始前及び開始後定期的に以下の臨床検査を実施することが推奨される。

- 標準的な血液学的検査 - ヘモグロビン（投与前、投与開始後2週及び4週並びに臨床的に

C Confidential

必要な時期)、全白血球数、白血球分画及び血小板数
- 血液生化学検査 - 肝機能検査及び TSH
- 妊娠検査 - 妊娠の可能性のある女性の月1回の診察
- 心電図

4)　用量補正

レベトール／イントロンA又はレベトール／ペグイントロンの併用投与中に重度の副作用又は臨床検査値異常が発現した場合は、副作用が軽減するまで用量を補正するか、投与を中止すること。用量を補正しても改善がみられない場合は、併用投与を中止すること。レベトール／ペグイントロン併用投与を受けている成人患者でのペグイントロン減量は、元の開始用量である1.5 μg/kg/週からまず1 μg/kg/週まで減量し、次に必要に応じて0.5 μg/kg/週まで減量するという2段階で行われる。ペグイントロンの減量方法に関する詳細については、ペグイントロン皮下注用の添付文書を参照すること。

成人患者での併用投与に関する臨床試験2では、ペグイントロン1.5 μg/kg とレベトール800 mg/日の併用投与を受けた被験者の42%で減量が行われており、体重が60 kg 以下の患者では57%で減量が行われた。臨床試験4では、レベトールとペグイントロンの併用投与を受けた被験者の16%がペグイントロンを1 μg/kg まで減量しており、更に被験者の4%では副作用のため、0.5 μg/kg までの2回目のペグイントロン減量を要した。

小児患者での減量は、ペグイントロンの用量を元の開始用量である60 μg/m^2/週からまず40 μg/m^2/週まで減量し、次に必要に応じて20 μg/m^2/週まで減量する2段階で行われる（表1.6-5を参照)。小児を対象とした併用投与に関する試験では、ペグイントロン60 μg/m^2/週とレベトール15 mg/kg/日の併用投与を受けていた被験者の25%で減量が行われた。小児患者での減量は、レベトールの用量を開始用量である15 mg/kg/日からまず12 mg/kg/日まで減量し、次に必要に応じて8 mg/kg/日まで減量する2段階で行われる[表 1.6-5]。

クレアチニンクリアランス値が50 mL/分未満の患者にレベトールを使用しないこと。腎機能障害のある被験者及び50歳以上の被験者では、貧血が発現していないかどうか慎重に観察すること。

レベトールは心疾患の既往のある患者には慎重に投与すること。投与開始前に患者の状態を評価し、投与期間中も適宜観察すること。心血管系の状態が悪化した場合は、投与を停止すること。

心血管疾患の既往歴があり症状が安定した患者で、ヘモグロビン値が4週間で2 g/dL 以上低下した場合は減量すること（減量後は投与量を戻さない)。更に、こうした心疾患歴のあ

C Confidential

る患者で、減量しても4週間後のヘモグロビン値が12 g/dL 未満である場合は、併用投与を中止すること。

ヘモグロビン値が10 g/dL 未満に低下した成人患者は[表 1.6-5]に従ってレベトール用量を補正するか、投与を中止すること。

表 1.6-5 臨床検査値に基づく成人及び小児でのペグイントロン又はイントロンＡとレベトールとの併用時の用量補正及び投与中止のガイドライン

臨床検査値	以下の場合には、レベトール投与量／日を減量すること（注1を参照）	以下の場合には、ペグイントロン／イントロン A 投与量を減量すること（注2を参照）	以下の場合には、投与を中止すること
白血球数	該当しない	1.0 - < 1.5 × 10^9/L	< 1.0 × 10^9/L
好中球数	該当しない	0.5 -< 0.75 × 10^9/L	< 0.5 × 10^9/L
血小板数	該当しない	25 - < 50 × 10^9/L（成人）	< 25 x 10^9/L（成人）
	該当しない	50 - < 70 × 10^9/L（小児）	< 50 x 10^9/L（小児）
クレアチニン	該当しない	該当しない	> 2 mg/dL（小児）
ヘモグロビン：心疾患の既往歴がない患者	8.5 - < 10 g/dL	該当しない	< 8.5g/dL
	以下の場合には、レベトールを200 mg/日減量し、ペグイントロン又はイントロン A を50%減量すること		
ヘモグロビン：心疾患の既往歴があり症状が安定した患者*†	投与期間中の4週間で2 g/dL 以上低下		< 8.5g/dL 又は4週間の用量減量後に< 12 g/dL

注1： 成人患者：1段階目のリバビリンの減量は200 mg/日（1400 mg の投与を受けている患者の場合は、400 mg/日）を減量する。必要に応じて、2段階目にリバビリンを、更に200 mg/日を減量する。リバビリンの用量を600 mg/日にまで減量した患者は、200 mg カプセルを朝1錠、夕方2錠服用すること。
小児患者：1段階目でリバビリンを12 mg/kg/日まで、2段階目でリバビリンを8 mg/kg/日まで減量する。

注2： レベトールとペグイントロンの併用投与を受けている成人患者：1段階目でペグイントロンを1 μg/kg/週まで減量する。必要に応じて、2段階目でペグイントロンを0.5 μg/kg/週まで減量する。
レベトールとペグイントロンの併用投与を受けている小児患者：1段階目でペグイントロンを40 μg/m^2/週まで、2段階目でペグイントロンを20 μg/m^2/週まで減量する。
レベトール/イントロン A 併用投与を受けている患者：イントロン A を50%減量する。

* 心疾患の既往を有する小児患者において、投与期間中の4週間でヘモグロビン値が2 g/dL 以上低下した場合には、毎週の評価とともに血液学的検査を行うこと。

† このガイドラインは、心疾患の既往があり症状が安定した患者を対象としている。重大又は不安定な心疾患の既往歴のある患者にはペグイントロンとレベトールを併用投与しないこと。

イントロン A 又はペグイントロンの減量方法に関する詳細については、イントロン A の添付文書又はペグイントロンの添付文書を参照すること。

5)　投与中止

(1)　成人

インターフェロン α 未治療の HCV genotype 1の患者にペグイントロンとリバビリンの併用投与を行い、投与後12週時に2_{log}以上の減少又は HCV-RNA の消失が認められない場合、あるいは、投与開始後24週時点で HCV-RNA が陽性である場合には投与を中止すること。治療歴のある患者において、12週後又は24週後で HCV-RNA が陽性であった場合には、genotype を問わず、HCV-RNA 持続陰性化が望めないため、投与中止を検討すること。

C Confidential

(2)　小児（3～17歳）

ペグイントロン／レベトール併用投与を受けている患者（HCV genotype 2及び3を除く）で、投与開始後12週時点の HCV-RNA 減少量が投与前と比べて2 $\log_{10}$未満である場合には投与開始後12週後、また24週時点の HCV-RNA が陽性である場合には投与開始後24週後に投与を中止することが推奨される。

禁忌

レベトールは次の患者には併用投与しないこと。

- 妊婦。レベトールを妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響が生じるおそれがある。そのため、妊娠中の女性又は妊娠の可能性のある女性に対しては、レベトールの使用は禁忌である。妊娠中に本剤を使用するか、本剤の服用中に患者が妊娠した場合、胎児に有害な影響が生じる可能性があることを患者に通知すること。
- 女性パートナーが妊娠している男性
- スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑など、リバビリン又は本剤の成分に対する過敏症反応の既往がある患者
- 自己免疫性肝炎患者
- 異常ヘモグロビン症（重症型サラセミア、鎌状赤血球貧血など）の患者
- クレアチニンクリアランス値が50 mL/分未満の患者
- ジダノシンの活性代謝物（ジデオキシアデノシン5-三リン酸）の曝露が増加するため、ジダノシンとレベトールとの併用投与は禁忌である。ジダノシンとリバビリンとの併用投与を受けた患者では、致死的な肝不全の他、末梢性ニューロパチー、膵炎、症候性高乳酸塩血症／乳酸アシドーシスが報告されている。

警告及び使用上の注意

1)　妊娠

レベトールカプセル及びレベトール経口内服液は、胎児の先天異常及び死亡が生じるおそれがある。レベトール投与開始予定日の直前の妊娠検査が陰性でない限り、投与を開始しないこと。投与期間中及び投与終了後6ヵ月間は、患者は避妊法を2種以上併用し、月1回妊娠検査を実施すること。女性患者及び男性患者の女性パートナーは妊娠しないように厳重に注意すること。適切な試験が実施されたすべての動物種で、レベトールは顕著な催奇形性及び胚致死作用を示しており、これらの作用は、リバビリンの臨床推奨用量の1/20という低用量で発現している。

2)　貧血

リバビリンの主要な毒性は溶血性貧血であり、臨床試験ではレベトール／イントロン A が投与された患者の約10%に観察された。レベトールカプセルの使用に伴う貧血は、投与開始後1～2週間以内で発現する。ヘモグロビンは初回の低下が顕著であることが多いため、

C Confidential

投与前、投与開始後2週及び4週にヘモグロビン又はヘマトクリットを測定し、臨床的に必要であればより頻回に測定すること。その後、臨床的に適切な方法で患者を追跡すること。

レベトールによって貧血の発現した患者で致死性及び非致死性の心筋梗塞が報告されている。リバビリン療法の開始前には患者の基礎心疾患を評価すること。心疾患の既往歴のある患者では事前に心電図検査を実施し、投与期間中も適切に観察すること。心血管状態が悪化した場合は、投与を一時停止するか中止する。レベトールの誘発する貧血によって心疾患が増悪する危険性があるため、重大又は不安定な心疾患の既往歴のある患者にはレベトールを投与しないこと。

3)　膵炎

膵炎の症状及び徴候がみられる場合はレベトールとイントロンA又はペグイントロンの併用投与を停止し、膵炎が確認された患者は投与を中止すること。

4)　肺障害

レベトール／インターフェロンαの投与期間中に、呼吸困難、肺浸潤、肺臓炎、肺高血圧症及び肺炎などの肺の症状が報告されており、少数ながら致死性の肺炎も発現している。更に、サルコイドーシスの発症又は増悪も報告されている。肺浸潤及び肺機能障害を示すエビデンスがある場合は、患者を十分に観察し、必要な場合は併用投与を中止すること。

5)　眼障害

リバビリンは、インターフェロンαとの併用で用いられる。インターフェロンα投与に伴って、視力低下又は視力喪失、黄斑浮腫、網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症、網膜出血及び綿花状白斑を含む網膜症、視神経炎、視神経乳頭浮腫並びに漿液性網膜剥離の発症や増悪が認められる。全患者に対して投与開始前に眼科検査を実施すること。眼障害（糖尿病性網膜症又は高血圧性網膜症など）の既往のある患者では、インターフェロンαとの併用投与中、定期的に眼検査を実施すること。眼症状が認められた患者には、速やかに精密検査を実施すること。眼障害の新規発症又は悪化が認められた患者では、インターフェロンαとの併用投与を中止すること。

6)　臨床検査

ペグイントロンをリバビリンと併用した場合、好中球数及び血小板数の重度の減少、血液学的異常、内分泌異常（TSHなど）並びに肝異常が生じるおそれがある。

ペグイントロン／レベトール併用投与を受ける患者に対しては、投与開始前及び投与開始後定期的に、血液学的検査及び血液生化学検査を実施すること。成人を対象とした臨床試験では、全血球数（ヘモグロビン値、好中球数、血小板数）及び血液生化学検査値（AST、

C Confidential

ALT、ビリルビン、尿酸）を投与期間中では2週後、4週後、8週後、12週後、それ以降では6週間隔で測定し、異常が認められた場合はより頻回に測定した。小児被験者に対しては同様の臨床検査値の評価を行うと同時に、ヘモグロビン値を6週後にも測定している。TSH値の測定は投与期間中に12週ごとに行った。投与期間中はHCV-RNA量を定期的に測定すること。

7)　歯牙障害及び歯周障害

リバビリンとインターフェロン又はペグインターフェロンの併用投与を受けている患者で歯牙障害及び歯周障害が報告されている。更に、レベトールとインターフェロンα-2b又はペグインターフェロンα-2bとの併用を長期間継続すると、口内乾燥により歯及び口腔粘膜への悪影響が生じる可能性がある。患者は1日2回十分に歯を磨き、定期的に歯科検診を受けること。嘔吐が生じた場合には、嘔吐後十分に口をすすぐように患者に指示すること。

8)　アザチオプリンの併用投与

文献によると、汎血球減少症（赤血球数、好中球数及び血小板数の顕著な減少）及び骨髄抑制が、ペグインターフェロン／リバビリンとアザチオプリンの併用投与開始後3～7週間で発現したことが報告されている。こうした所見は限られた例数（8名）の患者で認められており、これらの患者では、骨髄毒性はHCV抗ウイルス療法とアザチオプリンの双方を投与中止後4～6週間で消失し、どちらか一方の投与を再開しても発現しなかった。汎血球減少症が発現した場合、ペグイントロン、レベトール及びアザチオプリンの投与を中止し、ペグインターフェロン／リバビリンの投与を再開する場合は、アザチオプリンは併用投与しないこと。

9)　成長への影響－小児への使用

3歳から17歳までの患者を対象とした非盲検試験でペグイントロンとレベトールとの併用投与が成長に及ぼす影響についてデータを収集し、米国内の標準的集団から得られたデータと身長及び体重の変化を比較した。全般的に、投与期間全体を通じて、ペグイントロンとレベトールの併用投与を受けた小児における体重及び身長の増加は、標準的集団のデータに基づく予測値を下回っていた。投与期間中は、被験者の70%で重度の成長速度阻害（3パーセンタイル未満）が認められた。投与終了後、大半の被験者で成長の反跳と体重の増加がみられた。しかし、小児被験者を長期間経過観察したデータでは、ペグイントロンとレベトールの併用投与により成長が阻害され、一部の患者では成人時の身長が減少することが示されている。

同様に、1年間レベトールとイントロンAの併用投与を受けた被験者でも成長への影響が認められている。限られた例数の被験者を長期間経過観察した試験では、併用投与により一部の被験者で成人時の最終的な身長が減少した。

C Confidential

10) 使用上の安全措置

臨床試験の結果から、リバビリンの単独投与はC型慢性肝炎ウイルス感染の治療に有効でないため、レベトールカプセル又はレベトール経口内服液を単独で使用しないこと。イントロン A 又はペグイントロン（他のインターフェロンでない）と併用した場合に限り、レベトールカプセル及びレベトール経口内服液の安全性及び有効性は確認されている。

HIV、アデノウイルス、RS ウイルス感染症、パラインフルエンザ、又はインフルエンザの感染に対する治療としてのレベトールとイントロンA又はペグイントロンの併用投与による安全性及び有効性は確立していない。これらの適応にレベトールカプセルを使用しないこと。吸入用リバビリンには専用の添付文書があるため、リバビリン吸入療法を検討する際は、これを参照すること。

レベトールとイントロンA又はペグイントロンとの併用投与によって、重度のうつ病及び自殺又は殺人念慮、溶血性貧血、骨髄機能抑制、自己免疫及び感染性障害、肺機能障害、膵炎、並びに糖尿病など、重大な副作用が発現する可能性がある。投与期間中及びその後の経過観察期間において、自殺念慮又は自殺企図の発現頻度は、小児（主に青年患者）が成人を上回っていた（2.4%対1%）。併用投与を開始する場合は、事前にイントロンA及びペグイントロンの添付文書を十分に読み、安全情報を詳細に確認すること。

副作用

レベトールとペグイントロン又はイントロン A との併用投与による臨床試験が3～76歳の被験者7,800例以上を対象として実施された。

リバビリンの主要な毒性は溶血性貧血である。経口投与開始から1～2週間でヘモグロビン値が低下した。貧血に伴う心肺反応は患者の約10%に発現した。

臨床試験において1件以上の副作用が認められた被験者は、全体の96%を上回っていた。レベトールとペグイントロン又はイントロンAの併用投与を受けた成人被験者において最も報告頻度の高かった副作用は、注射部位炎症／注射部位反応、疲労／無力症、頭痛、悪寒、発熱、悪心、筋肉痛及び不安／情動不安定／易刺激性であった。レベトールとペグイントロン又はイントロン A の併用投与を受けた小児被験者（3歳以上）において最も発現頻度の高かった副作用は、発熱、頭痛、好中球減少症、疲労、食欲不振、注射部位紅斑及び嘔吐であった。

「副作用」の項で参照した臨床試験を以下に示す。

- レベトール／ペグイントロン併用投与による試験
  - 臨床試験1 - ペグイントロン単独投与について評価（本添付文書では詳細を記載しない。この試験の詳細についてはペグイントロン皮下注用の添付文書を参照すること）。

C Confidential

- 臨床試験2‐レベトール800 mg/日（固定用量）をペグイントロン又はイントロン A 1.5 μg/kg/週と併用した場合について評価。
- 臨床試験3‐ペグイントロン／体重別用量レベトールの併用投与とペグイントロン／固定用量レベトールの併用投与を同時に評価。
- 臨床試験4‐2用量のペグイントロン（1.5 μg/kg/週及び1 μg/kg/週）とレベトールの併用投与と、ペガシス（180 μg/週）／コペガス（1000～1200 mg/日）の併用投与を受けた第3の投与群を比較。
- 臨床試験5‐前治療が無効であった被験者を対象として、ペグイントロン（1.5 μg/kg/週）と体重別用量レベトールの併用投与について評価。

• 小児に対するペグイントロン／レベトール併用投与試験
• 成人及び小児を対象としたレベトール/イントロン A 併用投与による試験

レベトールの併用、非併用を問わず、ペグイントロンによる臨床試験では、被験者の約12%に重篤な副作用が認められた。ペグイントロンとレベトールの併用投与を受けた被験者において最も発現頻度の高かった重篤な事象は、うつ病及び自殺念慮であり、いずれもその頻度は1%未満であった。投与期間中及びその後の経過観察期間において、自殺念慮又は自殺企図の発現頻度は、小児（主に青年）が成人を上回っていた（2.4%対1%）。ペグイントロンとレベトールの併用投与を受けた被験者において最も発現頻度の高かった致死的な副作用は、心停止、自殺念慮及び自殺企図であり、いずれもその頻度は1%未満であった。

臨床試験が実施される条件は大きく異なるため、ある薬剤の臨床試験で確認された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、実際の臨床での発現率を反映したものではない場合もある。

1)　臨床試験成績－レベトール／ペグイントロン併用投与

(1)　成人被験者

臨床試験で発現率が5%を超えた副作用をレベトール／ペグイントロン併用投与（臨床試験2）の投与群別に[表 1.6-6]に示す。

C Confidential

表 1.6-6 成人被験者で発現率が 5%を超えた副作用

副作用	副作用の発現率*		副作用	副作用の発現率*	
	ペグイントロン 1.5 μg/kg/ レベトール (N=511)	イントロン A/ レベトール (N=505)		ペグイントロン 1.5 μg/kg/ レベトール (N=511)	イントロン A/ レベトール (N=505)
投与部位障害			筋骨格系障害		
注射部位炎症	25	18	筋肉痛	56	50
注射部位反応	58	36	関節痛	34	28
自律神経系障害			筋骨格痛	21	19
口内乾燥	12	8	精神障害		
多汗	11	7	不眠症	40	41
潮紅	4	3	うつ病	31	34
全身障害			不安／情動不安定／易刺激性	47	47
疲労／無力症	66	63	集中力障害	17	21
頭痛	62	58	激越	8	5
悪寒	48	41	神経過敏	6	6
発熱	46	33	女性生殖器系障害		
体重減少	29	20	月経障害	7	6
右上腹部痛	12	6	抵抗性機序の障害		
胸痛	8	7	ウイルス感染	12	12
倦怠感	4	6	真菌感染	6	1
中枢・末梢神経系障害			呼吸器系障害		
浮動性めまい	21	17	呼吸困難	26	24
内分泌系障害			咳嗽	23	16
甲状腺機能低下症	5	4	咽頭炎	12	13
消化管系障害			鼻炎	8	6
悪心	43	33	副鼻腔炎	6	5
食欲不振	32	27	皮膚・付属器障害		
下痢	22	17	脱毛症	36	32
嘔吐	14	12	そう痒症	29	28
腹痛	13	13	発疹	24	23
消化不良	9	8	皮膚乾燥	24	23
便秘	5	5	特殊感覚器・その他の障害		
血液系障害			味覚倒錯	9	4
好中球減少症	26	14	視覚障害		
貧血	12	17	霧視	5	6
白血球減少症	6	5	結膜炎	4	5
血小板減少症	5	2			
肝・胆嚢系障害					
肝腫大	4	4			

*　1例が同一の器官別大分類に含まれる副作用を2種類以上報告した場合もある。

臨床試験4において発現率が10%以上であった治療に関連する副作用を[表 1.6-7]に示す。

C Confidential

表 1.6-7 治療に関連する副作用（発現率 10%以上、降順）

副作用	臨床試験4 治療に関連する副作用の発現率		
	ペグイントロン1.5 μg/kg ＋ レベトール (n=1019)	ペグイントロン1 μg/kg ＋ レベトール (n=1016)	ペガシス180 μg ＋ コペガス (n=1035)
疲労	67	68	64
頭痛	50	47	41
悪心	40	35	34
悪寒	39	36	23
不眠症	38	37	41
貧血	35	30	34
発熱	35	32	21
注射部位反応	34	35	23
食欲不振	29	25	21
発疹	29	25	34
筋肉痛	27	26	22
好中球減少症	26	19	31
易刺激性	25	25	25
うつ病	25	19	20
脱毛症	23	20	17
呼吸困難	21	20	22
関節痛	21	22	22
そう痒症	18	15	19
インフルエンザ様疾患	16	15	15
浮動性めまい	16	14	13
下痢	15	16	14
咳嗽	15	16	17
体重減少	13	10	10
嘔吐	12	10	9
詳細不明の疼痛	12	13	9
皮膚乾燥	11	11	12
不安	11	11	10
腹痛	10	10	10
白血球減少症	9	7	10

重篤な副作用の発現率はいずれの試験においても類似していた。臨床試験3においては、体重別用量レベトール群と固定用量レベトール群で重篤な副作用の発現率は類似していた（12%）。臨床試験2における重篤な副作用の発現率は、ペグイントロン／レベトール群17%、イントロン A／レベトール群14%であった。

多くの症例において、副作用は減量又は投与中止後に消失した。被験者の一部では、6ヵ月間の経過観察期間で重篤な副作用の持続又は新規発現が認められた。臨床試験2においては、多くの被験者で投与中止後数ヵ月間は副作用が持続した。6ヵ月間の経過観察期間の終了まで、ペグイントロン1.5 μg／レベトール群における持続中の副作用の発現率を器官別大分類ごとに集計したところ、精神障害が33%、筋骨格系障害が20%、内分泌障害及び胃腸障害が各10%であった。被験者の約10～15%では、体重減少、疲労及び頭痛が消失しなかった。

C Confidential

これらの臨床試験では、投与期間中又は経過観察期間中に31例の死亡が認められた。臨床試験1では、ペグイントロンの単独投与を受けていた被験者で自殺が1例、イントロン A の単独投与を受けていた被験者で死亡が2例（殺人／自殺が1例、突然死が1例）であった。臨床試験2では、ペグイントロン／レベトール併用投与を受けていた被験者で自殺が1例、イントロン A／レベトール群で死亡が1例（自動車事故）認められた。臨床試験3の死亡は14例であり、うち2例は自殺の疑い、うち1例はうつ病の既往を有する被験者での原因不明の死亡であった。臨床試験4における死亡は12例であり、ペグイントロン／レベトール併用投与を受けた被験者では6例、［ペグイントロン1.5 μg／レベトール群（1019例）5例、ペグイントロン1 μg／レベトール群（1016例）1例］、ペガシス/コペガス併用投与を受けた被験者（1035例）では6例であった。投与終了後の経過観察期間では、ペグイントロン（1.5 μg/kg）/レベトール併用投与を受けた被験者で自殺が3例発現している。

臨床試験1及び2では、ペグイントロンの単独投与又はレベトールとの併用投与を受けた被験者の10～14%が投与を中止し、一方でイントロン A 単独投与での中止率は6%、イントロン A とレベトールの併用投与での中止率は13%であった。臨床試験3においても同様に、ペグイントロンと体重別用量レベトールの併用投与を受けた被験者の15%、ペグイントロンと固定用量レベトールの併用投与を受けた被験者の14%が副作用のために投与を中止した。投与中止の主な理由は、精神系副作用、全身性副作用（疲労、頭痛など）、消化器系副作用というインターフェロンの既知の作用に伴うものであった。臨床試験4では、ペグイントロン1.5 μg/レベトール群の被験者の13%、ペグイントロン1 μg／レベトール群の10%及びペガシス180 μg／コペガス群の13%が副作用のために投与を中止した。

臨床試験2において副作用のため減量が行われたのは、ペグイントロン（1.5 μg/kg）／レベトール併用投与を受けた被験者の42%及びイントロン A／レベトール併用投与を受けた被験者の34%であった。ペグイントロン（1.5 μg/kg）／レベトール群では、体重60 kg 以下の被験者の大半（57%）で減量が必要であった。インターフェロンの減量は用量依存的であり、ペグイントロン 1.5 μg/kg 群では40%であったのに対し、ペグイントロン0.5 μg/kg 又はイントロン A 群ではそれぞれ27%及び28%であった。レベトールの減量例は3群のいずれにおいても類似していた（33～35%）。用量補正の主な理由は、好中球減少症（18%）と貧血（9%）であった。その他の理由としては、うつ病、疲労、悪心及び血小板減少症が多くみられた。臨床試験3において、副作用による用量補正が行われた頻度は、体重別用量群（29%）の方が固定用量群（23%）よりも高かった。臨床試験4では、ペグイントロンとの併用投与を受けていた被験者の16%が、ペグイントロンを1 μg/kg まで減量し、さらに4%の被験者では、副作用のため、0.5 μg/kg まで2度のペグイントロンの減量を要した。一方、ペガシス／コペガス群の被験者の15%がペガシスを135 μg/週まで減量し、さらに同群の7%の被験者では90 μg/週まで2度のペガシスの減量を要した。

C Confidential

ペグイントロン／レベトール併用投与による試験において、最も発現頻度が高かった副作用は精神系の副作用であり、臨床試験2における発現率は77%、臨床試験3における発現率は68～69%であった。これらの精神系副作用のうち、発現頻度の高かったものはうつ病、易刺激性及び不眠症であり、いずれもすべての投与群で被験者の約30～40%で認められた。自殺行為（自殺念慮、自殺企図及び自殺）は、投与期間中及び投与中止後の経過観察期間中では全被験者の2%に認められた。臨床試験4において精神系副作用が認められた被験者の割合はペグイントロン1.5 μg／レベトール群の58%、ペグイントロン1 μg／レベトール群の55%及びペガシス180 μg／コペガス群の57%であった。

ペグイントロンの投与に伴い、被験者の約3分の2に疲労又は頭痛、約半数に発熱又は悪寒が認められた。これらの全身症状の一部（発熱、頭痛など）の程度については、投与継続とともに低下する傾向がみられた。臨床試験1及び2では、ペグイントロン併用療法による投与部位炎症及び投与部位反応（挫傷、そう痒及び刺激など）の発現率（被験者の最大75%）は、イントロン A 併用療法の約2倍であった。ただし、注射部位疼痛はいずれの群でも低頻度であった（2～3%）。臨床試験3では注射部位反応又は炎症の発現率は全体で23～24%であった。

過去のインターフェロン併用投与が無効であった被験者にレベトール／ペグイントロン併用投与による再投与を行った場合の副作用は、未治療被験者を対象とした臨床試験でこの併用投与を用いた結果と類似していた。

(2)　小児被験者

全体として、小児集団における副作用プロファイルは成人で観察されたものと同様であった。小児試験で最も多く認められた副作用は、発熱（80%）、次いで頭痛（62%）、好中球減少症（33%）、疲労（30%）、食欲不振（29%）、注射部位紅斑（29%）及び嘔吐（27%）であった。本試験で報告された副作用の大部分は、程度が軽度又は中等度であった。重度の副作用は全被験者の7%（8/107例）で報告され、注射部位疼痛（1%）、四肢痛（1%）、頭痛（1%）、好中球減少症（1%）及び発熱（4%）であった。小児集団に発現した重要な副作用は、神経過敏（7%、7/107例）、攻撃性（3%、3/107例）、怒り（2%、2/107例）、うつ病（1%、1/107例）であった。レボチロキシンが投与された被験者は5例であり、うち3例は甲状腺機能低下症、2例は無症候性の TSH 上昇によるものであった。投与期間全体を通じて、ペグイントロンとレベトールの併用投与を受けた小児における体重及び身長の増加は、標準的集団のデータに基づく予測値を下回っていた。投与期間中は、被験者の70%で重度の成長速度阻害（3パーセンタイル未満）が認められた。

被験者の25%では、治療に関連する副作用のためにペグイントロン及びリバビリンの減量が必要となり、その主な理由は貧血、好中球減少症及び体重減少であった。副作用の結

C Confidential

果、投与を中止した被験者は2例（2%、2/107例）であった。小児を対象とした試験で発現率が10%以上であった副作用を[表 1.6-8]に示す。

表 1.6-8　　治療に関連する副作用が認められた小児被験者の割合（%）
（全被験者の 10%以上で認められたもの）

器官別大分類 基本語	全被験者 （N=107）
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	33%
貧血	11%
白血球減少症	10%
胃腸障害	
腹痛	21%
上腹部痛	12%
嘔吐	27%
悪心	18%
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	80%
疲労	30%
注射部位紅斑	29%
悪寒	21%
無力症	15%
易刺激性	14%
臨床検査	
体重減少	19%
代謝および栄養障害	
食欲不振	29%
食欲減退	22%
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	17%
筋肉痛	17%
神経系障害	
頭痛	62%
浮動性めまい	14%
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	17%

107例中94例が5年間の長期経過観察試験に組み入れられた。成長に及ぼす長期的な影響は、48週の投与を受けた被験者よりも、24週の投与を受けた被験者の方が少なかった。24週の投与を受けた被験者の24%（11/46例）及び48週の投与を受けた被験者の40%（19/48例）では、ベースラインでのパーセンタイルと比較して、投与前から5年間の長期経過観察終了時までに、年齢別身長パーセンタイルの低下が15パーセンタイルを上回っていた。24週の投与を受けた被験者の11%（5/46例）及び48週の投与を受けた被験者の13%（6/48例）では、ベースラインでのパーセンタイルと比較して、投与前から5年間の長期経過観察終了時までに、年齢別身長パーセンタイルの低下が30パーセンタイルを上回っていた。すべての年齢群で認められているように、長期経過観察終了時に最も高くなる身長減少リスクは、成長速度がピークとなる期間中の併用投与の開始と相関していると考えられた。

C Confidential

臨床検査値

成人及び小児被験者

ペグイントロン／体重別用量レベトールの併用投与とペグイントロン／固定用量レベトールの併用投与を比較した臨床試験3の副作用プロファイルから、貧血の発現率は体重別用量（29%）の方が固定用量（19%）よりも高いことが確認された。ただし貧血の大部分は軽度であり、減量が奏効した。

レベトール併用投与での投与期間中における一部の臨床検査値の変化について以下に述べる。ヘモグロビン値、白血球数、好中球数及び血小板数の減少に対しては、減量又は投与中止を要する場合がある。投与期間中における一部の臨床検査値の変化を[表 1.6-9]に示す。小児を対象としたペグイントロン／レベトールによる臨床試験では、臨床検査値の変化の大半は軽度又は中等度であった。

表 1.6-9 未治療被験者を対象としたレベトール／ペグイントロン併用投与又はレベトール／イントロン A 併用投与による投与期間中の臨床検査値異常（一部）

臨床検査項目*	被験者の割合		
	成人（臨床試験2）		小児
	ペグイントロン＋レベトール (N=511)	イントロン A＋レベトール (N=505)	ペグイントロン＋レベトール (N=107)*
ヘモグロビン（g/dL）			
9.5～11未満	26	27	30
8.0～9.5未満	3	3	2
6.5～7.9	0.2	0.2	-
白血球数（×10^9/L）			
2.0～2.9	46	41	39
1.5～2.0未満	24	8	3
1.0～1.4	5	1	-
好中球数（×10^9/L）			
1.0～1.5	33	37	35
0.75～1.0未満	25	13	26
0.5～0.75未満	18	7	13
0.5未満	4	2	3
血小板数（×10^9/L）			
70～100	15	5	1
50～70未満	3	0.8	-
30～49	0.2	0.2	--
25～50未満	--	--	1
総ビリルビン	（mg/dL）		(μmole/L)
1.5～3.0	10	13	--
1.26～2.59×ULN†	--	--	7
3.1～6.0	0.6	0.2	--
2.6～5×ULN†	--	--	-
6.1～12.0	0	0.2	--
ALT（U/L）			
ベースラインの2倍	0.6	0.2	1
ベースラインの2.1～5倍	3	1	5
ベースラインの5.1～10倍	0	0	3

* この表は、対象とする期間において、被験者及び臨床検査ごとに最も重症度の高かった分類を集計したものである。特定の臨床検査で1項目以上の臨床検査値が得られた被験者のみを対象としている。

† ULN＝基準値上限

C Confidential

ヘモグロビン

臨床試験2では、被験者の約30%でヘモグロビン値が11 g/dL 未満まで低下した。臨床試験3では、体重別用量レベトールの投与を受けた被験者の47%、固定用量レベトールの投与を受けた被験者の33%でヘモグロビン値が11 g/dL 未満まで低下した。9 g/dL を下回るヘモグロビン低下については、体重別用量群（4%）の方が固定用量群（2%）よりも高い頻度で認められた。臨床試験2において用量補正を必要とした被験者は、ペグイントロン／レベトール群が9%、イントロン A／レベトール群が13%であった。臨床試験4では、ペグイントロン（1.5 μg/kg）／レベトールの投与を受けた被験者のうち、ヘモグロビン値が8.5～10 g/dL の範囲まで低下した被験者が28%、8.5 g/dL 未満まで低下した被験者が3%であったが、ペガシス180 μg／コペガスの投与を受けた被験者では、それぞれの割合は26%と4%であった。ヘモグロビン値は、平均して投与開始後４～6週目までに安定した。典型的な類型として、投与開始後4週目までにヘモグロビン値が減少し、その後安定し、投与期間終了まで安定が継続する例が挙げられる。ペグイントロンの単独投与に関する試験では、ヘモグロビンの減少は一般に軽度であり、用量補正はほとんど必要なかった。

好中球

好中球減少は、臨床試験2でペグイントロンとの併用投与を受けた成人被験者（85%）及びイントロン A/レベトールの併用投与を受けた成人被験者（60%）の大半で認められた。臨床試験2の被験者のうち、生命を脅かす可能性のある重度の好中球減少症（0.5×10^9/L 未満）が認められたのは、イントロン A／レベトール群の2%、ペグイントロン／レベトール群の約4%であった。臨床試験2でペグイントロン／レベトール併用投与を受けた被験者の18%に対して、インターフェロンの用量補正が必要であった。投与中止を要した被験者はごく少数（1%未満）であった。通常、好中球数は、投与中止後4週で投与前値まで回復した。

血小板

血小板数が100,000/mm^3未満まで減少した被験者は、ペグイントロン単独投与又はペグイントロン／レベトール併用投与を受けた成人被験者の約20%、イントロン A／レベトール併用投与を受けた成人被験者の約6%であった。重度の血小板数の減少（50,000/mm^3未満）は成人被験者の4%未満に認められた。血小板数の減少に伴い、投与中止又は用量補正を要する場合がある。臨床試験2においては、イントロン A の減量を要した被験者は1%、ペグイントロンの減量を要した被験者は3%であった。通常、血小板数は、投与中止後4週で投与前値まで回復した。

甲状腺機能

インターフェロン療法に伴う TSH の異常では、臨床症状がある場合とない場合とがある。臨床試験2では、臨床的に明らかな甲状腺障害がイントロン A 群又はペグイントロン群（レベトールの併用を問わない）とも同様の頻度で認められた（甲状腺機能低下症が5%、甲状腺機能亢進症が3%）。投与期間及び経過観察期間では、被験者に TSH 異常の新規発現がみられた。経過観察期間の終了時においても、7%では TSH 値の異常が持続していた。

C Confidential

ビリルビン及び尿酸

臨床試験2では、溶血に伴い被験者の10～14%に高ビリルビン血症、33～38%に高尿酸血症が発現した。6例は軽度から中等度の痛風を発症した。

2)　臨床試験成績　レベトール／イントロン A 併用投与

(1)　成人被験者

臨床試験において、併用投与群のうち、未治療の被験者19%、再燃した被験者の6%が副作用のために投与を中止した一方、インターフェロン群ではそれぞれの割合は13%と3%であった。米国試験において発現率が5%以上であった治療に関連する副作用の一部を投与群別に示す（[表 1.6-10]を参照）。これらの治療に関連する副作用の発現率は、無力症、インフルエンザ様症候群、神経過敏及びそう痒症を除き、全般に米国試験よりも国際共同治験で低かった。

(2)　小児被験者

3～16歳の小児被験者118例を対象とした臨床試験では、6%が副作用のために投与を中止した。用量補正は30%で必要とされ、その主な理由は貧血及び好中球減少症であった。全体として、小児集団における副作用プロファイルは成人で観察されたものと同様であった。成人被験者と比べて小児被験者で多くみられたものは、注射部位障害、発熱、食欲不振、嘔吐及び情動不安定であった。逆に、疲労、消化不良、関節痛、不眠症、易刺激性、集中力障害、呼吸困難及びそう痒症は、成人被験者と比べて小児被験者の方が少なかった。推奨用量でのレベトール／イントロン A 併用投与を受けた全小児被験者において、発現率が5%以上であった治療に関連する副作用の一部を[表 1.6-10]に示す。

C Confidential

表 1.6-10　　治療に関連する副作用（一部）：未治療の成人被験者、再燃した成人被験者及び未治療の小児被験者

副作用*	被験者の割合						
	米国試験（未治療）				米国試験（再燃）		小児被験者
	24週間投与		48週間投与		24週間投与		48週間投与
	インターフェロン A ＋ レベトール (N=228)	インターフェロン A ＋ プラセボ (N=231)	インターフェロン A ＋ レベトール (N=228)	インターフェロン A ＋ プラセボ (N=225)	インターフェロン A ＋ レベトール (N=77)	インターフェロン A ＋ プラセボ (N=76)	インターフェロン A ＋ レベトール (N=118)
投与部位障害							
注射部位炎症	13	10	12	14	6	8	14
注射部位反応	7	9	8	9	5	3	19
全身-全身障害							
頭痛	63	63	66	67	66	68	69
疲労	68	62	70	72	60	53	58
悪寒	40	32	42	39	43	37	25
発熱	37	35	41	40	32	36	61
インフルエンザ様症候群	14	18	18	20	13	13	31
無力症	9	4	9	9	10	4	5
胸痛	5	4	9	8	6	7	5
中枢神経系障害・末梢神経系障害							
浮動性めまい	17	15	23	19	26	21	20
消化管系障害							
悪心	38	35	46	33	47	33	33
食欲不振	27	16	25	19	21	14	51
消化不良	14	6	16	9	16	9	<1
嘔吐	11	10	9	13	12	8	42
筋骨格系障害							
筋肉痛	61	57	64	63	61	58	32
関節痛	30	27	33	36	29	29	15
筋骨格痛	20	26	28	32	22	28	21
精神障害							
不眠症	39	27	39	30	26	25	14
易刺激性	23	19	32	27	25	20	10
うつ病	32	25	36	37	23	14	13
情動不安定	7	6	11	8	12	8	16
集中力障害	11	14	14	14	10	12	5
神経過敏	4	2	4	4	5	4	3
呼吸器系障害							
呼吸困難	19	9	18	10	17	12	5
副鼻腔炎	9	7	10	14	12	7	<1
皮膚障害・付属器障害							
脱毛症	28	27	32	28	27	26	23
発疹	20	9	28	8	21	5	17
そう痒症	21	9	19	8	13	4	12
特殊感覚器・その他の障害							
味覚倒錯	7	4	8	4	6	5	<1

*　　副作用が1件以上認められた被験者。1例が同一の器官別大分類に含まれる副作用を2種類以上報告した場合もある。

48週間の治療期間中、身長増加率は低下し（パーセンタイルによる平均低下率は7%]、体重増加率も低下した（パーセンタイルによる平均低下率は9%)。これらの全般的な逆転傾向は、治療期間後の24週間の間に認められたものである。しかし、限られた例数の被験者における長期間のデータでは、併用投与により成長が阻害され、一部の被験者では成人時の最終的な身長が減少することが示唆されている。

C Confidential

臨床検査値

投与期間中に観察された一部の血液学的検査値（ヘモグロビン値、白血球数、好中球数及び血小板数）の変化を以下に説明する[表 1.6-11]。

ヘモグロビン

レベトールを投与した被験者のヘモグロビン値の低下は1週目に始まり、4週目までに安定した。48週間投与された治療歴のない被験者では、ベースラインからの平均最大低下量は米国試験で3.1 g/dL、国際共同治験で2.9 g/dL であり、再燃した被験者では米国試験で2.8 g/dL、国際共同治験で2.6 g/dL であった。ほとんどの被験者で、ヘモグロビン値は投与中止から4～8週間以内に投与前値に回復した。

ビリルビン及び尿酸

臨床試験で溶血に伴うビリルビン値及び尿酸値の上昇が観察された。多くは中等度の生化学的変化であり、投与中止から4週間以内に回復した。この観察所見は、ジルベール症候群の既往歴のある被験者に最も多くみられた。こうした変化は、肝機能障害や臨床罹患率と関連するものではなかった。

表 1.6-11　　レベトール／イントロン A 併用投与中にみられた特定の臨床検査値異常：未治療の成人被験者、再燃した成人被験者及び未治療の小児被験者

	被験者の割合						
	米国試験（未治療）				米国試験（再燃）		小児被験者
	24週間投与		48週間投与		24週間投与		48週間投与
	イントロン A ＋ レベトール (N=228)	イントロン A ＋ プラセボ (N=231)	イントロン A ＋ レベトール (N=228)	イントロン A ＋ プラセボ (N=225)	イントロン A ＋ レベトール (N=77)	イントロン A ＋ プラセボ (N=76)	イントロン A ＋ レベトール (N=118)
ヘモグロビン（g/dL）							
9.5～10.9	24	1	32	1	21	3	24
8.0～9.4	5	0	4	0	4	0	3
6.5～7.9	0	0	0	0.4	0	0	0
< 6.5	0	0	0	0	0	0	0
白血球数（×10^9/L）							
2.0～2.9	40	20	38	23	45	26	35
1.5～1.9	4	1	9	2	5	3	8
1.0～1.4	0.9	0	2	0	0	0	0
< 1.0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数（×10^9/L）							
1.0～1.49	30	32	31	44	42	34	37
0.75～0.99	14	15	14	11	16	18	15
0.5～0.74	9	9	14	7	8	4	16
< 0.5	11	8	11	5	5	8	3
血小板数（×10^9/L）							
70～99	9	11	11	14	6	12	0.8
50～69	2	3	2	3	0	5	2
30～49	0	0.4	0	0.4	0	0	0
< 30	0.9	0	1	0.9	0	0	0
総ビリルビン（mg/dL）							
1.5～3.0	27	13	32	13	21	7	2
3.1～6.0	0.9	0.4	2	0	3	0	0
6.1～12.0	0	0	0.4	0	0	0	0
> 12.0	0	0	0	0	0	0	0

C Confidential

3)　市販後使用成績

レベトールとイントロン A 又はペグイントロンとの併用投与の承認後に、以下の副作用が報告されている。これらの副作用は、規模が不明な母集団からの自発報告であるため、発現頻度を確実に予測すること、又は薬剤の投与との因果関係を明らかにすることは必ずしも可能でない。

血液およびリンパ系障害
　赤芽球癆、再生不良性貧血
耳および迷路障害
　聴覚障害、回転性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害
　肺高血圧症
眼障害
　漿液性網膜剥離
内分泌障害
　糖尿病

<u>薬物相互作用</u>

1)　ジダノシン

ジダノシンをリバビリンと併用投与すると、ジダノシン又は活性代謝物（ジデオキシアデノシン5-三リン酸）への曝露が増加し、臨床毒性の発現又は増悪を招くおそれがある。したがって、レベトールカプセル又はレベトール経口内服液とジダノシンとの併用投与は禁忌である。臨床試験では、致死的な肝不全の他、末梢性ニューロパチー、膵炎及び症候性高乳酸塩血症／乳酸アシドーシスが報告されている。

2)　ヌクレオシド類似体

肝硬変を伴う HIV／HCV 重感染患者に、HIV に対する抗レトロウイルス療法に加えてインターフェロン α とリバビリンの投与を行った結果、肝代償不全（致死性のものも含む）が認められた。この患者集団では、インターフェロン α の単独投与又はリバビリンとの併用投与を追加することで、リスクの上昇につながる場合もある。インターフェロンとリバビリンの併用投与に加えて、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の投与を受けている患者では、投与に伴う毒性、特に肝代償不全と貧血が発現していないか注意深く観察すること。医学的に適切であれば、NRTI の投与中止も検討すること（NRTI の添付文書を参照）。肝代償不全を含む毒性の臨床症状が悪化した場合（Child-Pugh 分類が6を超えるなど）、インターフェロン、リバビリン、又はその両方の減量や投与中止も検討すること。

リバビリンは、HIV に対するスタブジン及びジドブジンの細胞培養抗ウイルス活性と拮

C Confidential

抗する可能性がある。リバビリンは細胞培地中で、ラミブジン、スタブジン及びジドブジンのリン酸化を阻害することが示されており、これが抗レトロウイルス活性の低下につながる可能性がある。ただし、別のペグインターフェロンとリバビリンとの併用投与による試験では､HIV／HCV重感染患者に対する多剤併用投与としてリバビリンとラミブジン(18例)、スタブジン（10例)、又はジドブジン（6例）を同時投与したところ、薬物動態学的相互作用（血漿中濃度、細胞内三リン酸化活性代謝物濃度など）や薬力学的相互作用（HIV／HCV ウイルス負荷量の減少など）はみられなかった。したがって、リバビリンと上記薬剤いずれかを同時投与する場合には注意すること。

3)　チトクロム P450による薬物代謝

ヒト及びラット肝ミクロソーム標本を用いた in vitro 試験の結果から、チトクロム P450酵素によるリバビリンの代謝はほとんど又は全く認められず、P450酵素による薬物相互作用の可能性は極めて低いことが示された。

反復投与薬物動態試験では、イントロン A とレベトールカプセルとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

4)　アザチオプリン

アザチオプリンが投与されている患者の慢性C型肝炎治療としてリバビリンを投与すると、重度の汎血球減少症が発現し、アザチオプリンによる骨髄毒性の発現リスクが高まることが報告されている。イノシン一リン酸脱水素酵素（IMDH）は、アザチオプリンの代謝経路の１つに必要である。リバビリンは、IMDH に対する阻害作用を有することが知られており、リバビリンの投与により、骨髄毒性（好中球減少症、血小板減少症及び貧血）に関連のあるアザチオプリンの代謝物である6-メチルチオイノシン一リン酸（6-MTIMP）が蓄積する。アザチオプリンとリバビリンが投与されている患者に対しては、投与開始後１ヵ月間は毎週、投与開始後2～3ヵ月間は毎月2回、その後は毎月又は用量や投与方法の変更が必要な場合にはそれ以上の頻度で血小板数を含め全血球数計算を実施すること。

<u>特殊集団への投与</u>

1)　妊娠

薬剤胎児危険度分類 X

投与期間中と投与終了後

胎児に対する潜在的リスク

リバビリンは細胞内に蓄積し、排泄が極めて遅いことが知られている。精子に含まれるリバビリンが卵子との受精で催奇形性作用を示すかどうかは不明である。ラットに最大200 mg/kg（体重60 kg の成人の体表面積での調整に基づく臨床用量7.14～28.6 mg/kg に相当、リバビリンの最高臨床推奨用量の1.7倍以下）を5日間投与しても、優性致死は認められな

C Confidential

かった。しかし、リバビリン投与によってヒトに催奇形性作用が発現する可能性があることから、男性患者には女性パートナーの妊娠のリスクを回避するためにあらゆる予防措置を講じるよう指導すること。

妊娠の可能性のある女性には、投与期間中に有効な避妊法（信頼できる2種）を用いない限り、レベトールを投与しないこと。更に、リバビリン反復投与後の半減期（$t_{1/2}$）は12日であることを踏まえ、投与終了後6ヵ月間は有効な避妊法を用いること。

男性患者及びそのパートナーの女性も、レベトール投与期間中及び投与終了後6ヵ月間（リバビリンが体外に排泄される半減期の15倍）は有効な避妊法（信頼できる2種）を用いること。

投与期間中及び投与終了後6ヵ月間にリバビリン投与を受けた女性患者及び男性患者の女性パートナーが妊娠した場合の母体及び胎児に関する結果を監視するため、リバビリンによる影響が懸念される妊娠に関する登録制度が設けられている。担当医及び患者は電話番号1-800-593-2214に報告すること。

2)　授乳婦

レベトールがヒト母乳に移行するかどうかは不明である。薬物による重篤な副作用が乳児に生じるおそれがあるため、授乳の中止あるいはレベトールの投与延期又は投与中止のいずれかを選択すること。

3)　小児

3歳未満の小児患者については、ペグイントロンとの併用におけるレベトールの安全性及び有効性は確立されていない。レベトール／イントロン A の併用投与を行うに当たって、小児患者への投与を判断する際は、肝臓の炎症や線維化、効果に関する予後因子、HCV genotype、ウイルス量といった疾患進行のエビデンスについて検討すること。投与のベネフィットは、安全性に関する所見と照らし合わせ、熟考すること。

小児被験者を長期間経過観察したデータでは、ペグイントロン又はイントロン A とレベトールの併用投与により成長が阻害され、一部の患者では身長が減少することが示されている。

投与期間中及びその後の経過観察期間では、自殺念慮又は自殺企図の発現頻度は、小児（主に青年）が成人を上回っていた（2.4%対1%）。成人で認められたように、小児でも他の精神に関する副作用（うつ病、情動不安定及び傾眠など）、貧血及び好中球減少症が認められた。

C Confidential

4)　高齢者

レベトールとイントロンA又はペグイントロンとを併用した臨床試験では65歳以上の患者数が十分でなかったため、非高齢者に対する作用と異なるかどうか結論を下すことができなかった。

レベトールは主として腎から排泄されることが知られており、腎機能障害を有する患者では本剤の毒性作用のリスクが高いと思われる。高齢者は腎機能が低下している場合が多いため、慎重に用量を選択すること。腎機能を観察し、その結果に応じて用量補正を行うこと。レベトールはクレアチニンクリアランス値が50 mL/分未満の患者には投与しないこと。

一般に、高齢者は肝機能及び心機能が低下していることが多く、合併症の発症頻度又は併用薬の使用頻度も高いことから、レベトールカプセルを使用する場合は慎重を期して最低用量から開始すること。臨床試験では高齢者の貧血の発現率（67%）は非高齢者（28%）よりも高かった。

5)　臓器移植レシピエント

肝移植又は他の臓器の移植患者におけるC型肝炎の治療に関しては、イントロンA及びペグイントロンの単独投与又はレベトールとの併用投与の安全性及び有効性は確立していない。小規模（16例）・単一施設・非対照の症例研究によると、インターフェロン α とリバビリンの併用投与を受けた腎同種移植患者における腎不全の発症頻度は、併用投与を受けなかった腎同種移植患者に関する同施設での成績から予測されるよりも高かった。腎不全と腎同種移植の拒絶反応との関連性は不明である。

6)　HIV又はHBVの重感染

HIV又はHBVを重感染しているHCV患者に対するペグイントロン／レベトール併用投与及びイントロンA／レベトール併用投与の安全性及び有効性は確立していない。

過量投与

過量投与の経験はほとんどない。レベトールカプセル20 gの急性経口摂取、イントロンAの最大1億2000万単位の経口摂取及び推奨用量の最大10倍のイントロンAの皮下注が報告されている。観察された主な反応は、イントロンA及びレベトールの治療的使用に伴う副作用の発現率及び程度の増大であった。しかし、推奨用量を超えるイントロンAの単回皮下投与に伴って、肝酵素異常、腎不全、出血及び心筋梗塞が報告されている。

イントロンA及びレベトールの過量投与に対する特異的解毒剤はなく、血液透析及び腹膜透析も両剤の過量投与に対する有効な治療法ではない。

C Confidential

1.6.2.1.2　　EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Rebetol/ Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom

剤形・含量

レベトール200 mg ハードカプセル

1カプセルに200 mg のリバビリンを含有

賦形剤として、1カプセルに40 mg のラクトース一水和物を含有

効能・効果

レベトールは、他の薬剤と併用し、慢性 C 型肝炎の成人患者の治療に使用する（「用法・用量」、「警告及び使用上の注意」の項参照）。

レベトールは、他の薬剤と併用し、過去に投与を受けたことがなく、肝代償不全がない慢性 C 型肝炎の小児患者（3歳以上の小児及び青年）の治療に使用する（「用法・用量」、「警告及び使用上の注意」の項参照）。

用法・用量

C 型肝炎患者の治療に経験のある医師が投与を開始し、観察を行うこと。

用量

レベトールは「効能・効果」の記載に従って併用投与すること。

レベトールと併用する薬剤に固有の処方情報及びレベトールとの併用投与に関する推奨事項については、各製剤の添付文書も参照のこと。

レベトールカプセルは毎日、食後に朝晩2回経口投与する。

成人患者

推奨用量及び投与期間は患者の体重及び併用投与する薬剤に基づいて決定する。レベトールと併用投与する薬剤の添付文書を参照のこと。

用量に関する具体的な推奨がない場合、以下の用量を投与する：

患者の体重が75 kg 未満の場合1,000 mg、75 kg を超える場合1,200 mg

小児患者

3歳未満の小児のデータは入手していない。

備考：体重が47 kg 未満又はカプセルを嚥下できない患者については、レベトール40 mg/mL 経口内服液の添付文書を参照のこと。

C Confidential

小児及び青年患者に対する投与量は、体重に基づいて決定する。例えば、インターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b との併用時における体重に基づく用量を[表 1.6-12]に示す。一部の併用投与では[表 1.6-12]に示す投与ガイダンスを遵守していないことから、レベトールと併用投与する薬剤の添付文書を参照のこと。

表 1.6-12　　インターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b との併用時における小児患者の体重に基づくレベトール用量

患者の体重（kg）	1日の投与量	カプセル数
47～49	600 mg	3†
50～65	800 mg	4‡
> 65	成人の推奨用量を参照	

†朝1カプセル、夜2カプセル
‡朝2カプセル、夜2カプセル

副作用による用量補正

成人に対する用量補正

レベトールの減量は、併用投与する薬剤に基づくレベトールの開始用量に基づいて決定する。

レベトールに関連すると考えられる重篤な副作用が発生した場合、重篤な副作用が軽減するまで、適切な場合、用量を補正するか、投与を中止すること。

患者のヘモグロビン濃度、心臓の状態及び間接ビリルビン濃度に基づく用量補正及び投与中止に関するガイドラインを[表 1.6-13]に示す。

表 1.6-13　　副作用の管理（成人）

臨床検査値	以下の場合には、レベトールの1日用量†のみを減量すること	以下の場合には、レベトール投与を中止すること
心疾患のない患者のヘモグロビン濃度	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
ヘモグロビン：安定した心疾患の既往歴のある患者	投与期間中、4週間で2 g/dL 以上のヘモグロビン減少（用量減量）	4週間の用量減量後に12 g/dL 未満
間接ビリルビン	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL（成人）

† 投与量が1,000 mg（体重が75 kg 未満）又は1,200 mg（体重が75 kg を超える）の患者の場合、レベトールの用量を600 mg/日（200 mg カプセルを朝1錠、夕方2錠服用）に減量する。異常値が回復したら、600 mg/日でレベトール投与を再開し、医師の判断でさらに800 mg/日まで増量してもよいが、高用量に戻すことは推奨されない。投与量が800 mg（体重65 kg 未満）、1,000 mg（体重65～80 kg）、1,200 mg （体重81～105 kg）又は1,400 mg（体重105 kg 超）の患者の場合、1段階目のレベトールの減量は200 mg/日（1400 mg の投与を受けている患者の場合は、400 mg/日）を減量する。必要に応じて、2段階目にレベトールの用量を更に200 mg/日減量する。レベトールの用量を600 mg/日にまで減量した患者は、200 mg カプセルを朝1錠、夕方2錠服用すること。

レベトールと併用投与する薬剤に関連すると考えられる重篤な副作用が発生した場合、一部の併用投与では[表 1.6-13]に示すレベトールの用量補正及び投与中止に関するガイドラインを遵守

C Confidential

していないことから、レベトールと併用投与する薬剤の添付文書を参照のこと。

小児患者に対する用量補正

心疾患のない小児患者における減量は、心疾患のない成人患者のヘモグロビン濃度に関するガイドラインに従う[表 1.6-13]。

心疾患のある小児患者のデータは入手していない（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

患者の間接ビリルビン濃度に基づく投与中止に関するガイドラインを[表 1.6-14]に示す。

表 1.6-14　　副作用の管理（小児）

臨床検査値	以下の場合には、レベトール投与を中止すること
間接ビリルビン	5 mg/dL 超（4週間超） （インターフェロン α-2b と併用している小児及び青年） 又は 4 mg/dL 超（4週間超） （ペグインターフェロン α-2b と併用している小児及び青年）

特殊な集団

1)　高齢者への使用（65歳以上）

レベトールの薬物動態に年齢による大きな影響は認められないが、若齢者と同じく、レベトール投与の前に腎機能を評価する必要がある。

2)　小児患者への使用（3歳以上の小児及び青年）

レベトールは、ペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用を前提とし、使用することができる（「警告及び使用上の注意」の項参照）。患者の特徴に基づき処方を選択する。これらの患者にリバビリンと直接作用型抗ウイルス薬を併用投与する場合の安全性及び有効性は確立されていない。データは入手していない。併用投与時の用量に関する推奨事項については、レベトールと併用する薬剤の添付文書を参照のこと。

3)　腎機能障害患者への使用

腎機能障害患者では見かけのクレアチニンクリアランスが低下するため、レベトールの薬物動態が変化する。よって、レベトール投与の開始以前に、全患者の腎機能を評価することが推奨される。中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値が30～50 mL/min）を有する成人患者には、200 mg/日及び400 mg/日を交互に投与すること。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値が<30 mL/min）を有する成人患者及び末期腎不全（ESRD）又は血液透析中の患者には、200 mg/日を投与すること。腎機能障害患者における用量補正に関するガイドラインを[表 1.6-15]に示す。腎機能障害が認められる患者では、貧血が発現しないか注意深く観察すること。腎機能障害を有する小児患者に対する用量補正に関す

Confidential

るデータは入手していない。

表 1.6-15　　腎機能障害を有する成人患者に対する用量補正

クレアチニンクリアランス	1日の投与量
30～50 mL/min	200 mg/日及び400 mg/日を交互に投与
<30 mL/min	200 mg/日
血液透析（ESRD）	200 mg/日

4)　肝機能障害患者への使用

レベトールは肝機能について薬物動態的相互作用は認められない。非代償性肝硬変が認められる患者に投与する場合、レベトールと併用する薬剤の添付文書を参照のこと。

投与方法

レベトールは食後に経口投与すること。

禁忌

- 本剤の有効成分又は添加剤に対する過敏症の患者。
- 妊婦（「警告及び使用上の注意」、「受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照）。妊娠可能な女性に対しては、投与開始の直前に妊娠検査で陰性が確定するまで、レベトールを投与しないこと。
- 授乳婦。
- 過去6ヵ月以内に不安定な又はコントロール不良の心臓疾患を含む重度の心疾患の既往歴のある患者（「警告及び使用上の注意」の項参照）。
- 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球貧血など）。

レベトールと併用する薬剤に固有の禁忌については、各製剤の添付文書も参照のこと。

警告及び使用上の注意

レベトールは他の薬剤と併用投与すること。

投与開始前に下記の副作用に関するモニタリング及び管理に関する推奨事項並びにその他の（ペグ）インターフェロンαに関連する注意事項の詳細については、（ペグ）インターフェロンαの添付文書を参照のこと。

レベトールと（ペグ）インターフェロンαの併用投与時に以下の重篤な副作用が認められている：

- 重度の精神及び中枢神経系障害（うつ病、自殺念慮、自殺企図及び攻撃的行動など）
- 小児及び青年における成長阻害（一部の患者では不可逆的）
- 小児及び青年における甲状腺刺激ホルモン（TSH）の上昇

C Confidential

- 重度の眼障害
- 歯牙及び歯周障害

1) 小児患者

小児患者にペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用投与を開始する場合、一部の患者では、非可逆的に併用投与により成長が阻害される可能性があることを考慮に入れる必要がある。投与の実施は症例ごとに検討すること。

2) 溶血

臨床試験において、レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用によって、成人患者では14%に、小児と青年では7%にヘモグロビン値の10 g/dL を下回る低下が観察された。レベトールに直接的な心血管作用はないが、レベトールによって生じる貧血が心機能の低下や冠動脈疾患の症状の増悪を引き起こす可能性がある。このため、心疾患の既往のある患者にはレベトールを慎重に投与すること(「禁忌」の項参照)。投与開始前に心臓の状態を評価し、投与中も臨床的に観察すること。悪化が認められる場合は、投与を中止すること（「用法・用量」の項参照)。

3) 心血管系

うっ血性心不全の既往歴、心筋梗塞又は不整脈の患者あるいはその既往歴のある成人患者に投与する場合は十分に観察すること。既存の心異常がある患者には、投与前及び投与中に心電図検査を実施することが望ましい。心不整脈（主に上室性不整脈）には通常は従来式治療法が有効であるが、投与の中止が必要な場合もある。心疾患の既往歴のある小児又は青年患者に関するデータはない。

4) 催奇形性のリスク

レベトール投与を開始する前に、医師は男性及び女性患者に対してレベトールの催奇形性リスク、有効な避妊法を継続的に実施する必要性、避妊法が失敗する可能性、レベトール投与中又は投与後に妊娠した場合の転帰について包括的に説明すること(「受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照)。臨床検査による妊娠のモニタリングについては、「臨床検査」の項を参照のこと。

5) 急性過敏症

急性過敏反応（蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮、アナフィラキシー）が発現した場合は、直ちにレベトールの投与を中止し、適切な薬物療法を行うこと。一過性の発疹は、投与を中断する必要はない。

C Confidential

6)　肝機能

投与期間中に著明な肝機能異常が発現した患者は、十分な観察が必要である。投与中止又は用量補正に関する推奨事項については、レベトールと併用投与する薬剤の添付文書を参照のこと。

7)　腎機能障害

腎機能障害患者では見かけのクレアチニンクリアランスが低下するため、レベトールの薬物動態が変化する。よって、レベトール投与の開始以前に、全患者の腎機能を評価すること。中等度及び重度の腎機能障害患者ではリバビリンの血漿中濃度が大幅に上昇することから、クレアチニンクリアランス値が50 mL/min 未満の成人患者では、レベトールの用量を調整することが望ましい。腎機能障害を有する小児患者に対する用量補正に関するデータは入手していない（「用法・用量」の項参照）。投与中はヘモグロビン濃度をモニタリングし、必要に応じて補正を行うこと（「用法・用量」の項参照）。

8)　免疫抑制の増悪の可能性

文献によると、アザチオプリンと同時にペグインターフェロン及びレベトールを投与してから3～7週間以内に、汎血球減少症及び骨髄抑制が発生したとの報告がある。この骨髄毒性は、HCV 抗ウイルス療法とアザチオプリン併用を中止してから4～6週間以内に回復しており、いずれかの単独投与の再開時に再発はみられなかった（「他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用」の項参照）。

9)　HCV/HIV 重感染

(1)　ミトコンドリア毒性及び乳酸アシドーシス

HCV に重感染している HIV 陽性患者が、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）（特に ddI 及び d4T）とインターフェロン α／リバビリン療法を併用する場合には、注意が必要である。NRTI 治療を行っている HIV 陽性患者集団では、レベトールの投与に際し、医師はミトコンドリア毒性及び乳酸アシドーシスのマーカーを慎重に観察すること。詳細については「他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用」の項を参照のこと。

(2)　進行肝硬変のある HCV/HIV 重感染患者における肝代償不全

併用抗レトロウイルス療法（cART）を受けている進行肝硬変のある重感染患者では、肝代償不全及び死亡のリスクが高くなる可能性がある。重感染患者で肝代償不全のリスク上昇に関連すると考えられるベースラインのその他の要因としては、ジダノシン投与及び血清ビリルビン濃度上昇が挙げられる。

抗レトロウイルス（ARV）治療及び肝炎治療の両方を受けている患者は注意深く観察し、投与期間中の Child-Pugh 分類を評価すること。投与中止又は用量補正に関する推奨事項については、レベトールと併用投与する薬剤の添付文書を参照のこと。肝代償不全に進行し

C Confidential

た患者では抗肝炎薬投与を直ちに中止し、ARV 薬投与を再検討すること。

(3)　HCV/HIV 重感染患者の血液学的異常

ペグインターフェロン α-2b／リバビリン併用投与と cART を受けている HCV/HIV 重感染患者では、HCV 単独感染患者と比較して、血液学的異常（好中球減少症、血小板減少症及び貧血）の発現リスクが高くなる可能性がある。大多数の患者では、用量減量により対処可能であるが、この患者集団については、血液学検査値を注意深く観察すること（「用法・用量」、下記の「臨床検査」及び「副作用」の項参照）。レベトールとジドブジンの併用投与を受けている患者では貧血の発現リスクが高いため、レベトールとジドブジンの併用投与は実施しないこと（「他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用」の項参照）。

(4)　CD4数が低値の患者

HCV/HIV 重感染患者のうち、CD4数が200個/μl 未満の患者で得られている有効性及び安全性データは少ない（25例）。したがって、CD4低値の患者へは注意して投与すること。

HCV 療法と併用する抗レトロウイルス薬の添付文書を参照し、各製品に特有の毒性及びレベトールと重なる潜在的な毒性を確認し対処すること。

10)　臨床検査

投与開始に当たっては、すべての患者に血液一般検査、血液生化学検査（全血算、白血球百分率数、血小板数、電解質、血清クレアチニン、肝機能検査、尿酸）及び妊娠検査を実施すること。レベトール投与開始前のガイドラインとして許容できるベースライン値を以下に示す：

- ヘモグロビン値　成人：12 g/dL 以上（女性）、13 g/dL 以上（男性）
  小児及び青年：11 g/dL 以上（女性）、12 g/dL 以上（男性）

臨床検査は投与開始後2週目及び4週目に実施し、以後は臨床上の必要性に応じて定期的に実施すること。投与期間中は、HCV-RNA を定期的に測定すること（「用法・用量」の項参照）。

レベトールの使用に伴う溶血により尿酸値が上昇する場合がある。このため、痛風の素因のある患者では、痛風の発現について慎重に観察すること。

11)　添加剤に関する情報

レベトールカプセルは1錠につき乳糖を40 mg 含有している。稀少遺伝性障害であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠損症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には、本剤を投与しないこと。

C Confidential

他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施している。

ヒト及びラット肝ミクロソーム標本を用いた in vitro 試験の結果より、チトクロム P450酵素はレベトールの代謝に関与しないことが示されている。レベトールはチトクロム P450酵素を阻害しない。毒性試験からも、レベトールが肝酵素を誘導することを示すエビデンスは得られていない。このため、P450酵素に基づく相互作用の可能性はほとんどない。

レベトールは、イノシン一リン酸脱水素酵素に対する阻害作用を有しており、アザチオプリンの代謝との相互作用が生じることで、6-メチルチオイノシン一リン酸（6-MTIMP）が蓄積する可能性がある。これに伴って、アザチオプリン投与患者での骨髄毒性が確認されている。アザチオプリンと同時にペグインターフェロン α とレベトールを投与しないこと。個々の症例において、レベトールとアザチオプリンとの同時投与によるベネフィットがその潜在的リスクを上回る場合には、投与可能であるが、毒性の徴候を発見するため、アザチオプリンの同時投与中は血液学的検査結果を十分に観察すること。毒性が確認された時点でこれらの薬剤の投与は中止すること（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

ペグインターフェロン α-2b、インターフェロン α-2b 及び制酸薬を除いて、レベトールと他の薬物との相互作用試験は実施されていない。

反復投与薬物動態試験で、レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との薬物動態相互作用は認められなかった。

制酸薬

レベトール600 mg のバイオアベイラビリティは、マグネシウムアルミニウム及びシメチコンを含む制酸薬との併用によって低下した。AUC_{tf} は14%低下した。本試験でのバイオアベイラビリティの低下は、レベトールの通過の遅れ又は pH の変化によると推測される。この相互作用は臨床的に重要とはみなされない。

ヌクレオシド類似体

ヌクレオシド類似体を単独又はその他のヌクレオシドと併用して使用した際に、乳酸アシドーシスが発現している。薬理学的にレベトールはプリンヌクレオシドのリン酸化代謝物を in vitro で増加させる。この活性はプリンヌクレオシド類似体（ジダノシン又はアバカビルなど）による乳酸アシドーシスのリスクを増強する可能性がある。レベトールとジダノシンの併用はしないこと。ミトコンドリア毒性、乳酸アシドーシス及び膵炎（致死性のものも含む）が報告されている（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

HIV 治療の一環としてジドブジンを用いたとき、レベトールによる貧血の悪化が報告されているが、その発現の正確な機序は明確にされていない。レベトールとジドブジンは、貧血のリスクが高まるため併用しないこと（「警告及び使用上の注意」の項参照）。抗レトロウイルス治療（ART）においてジドブジンの使用を計画している場合、ジドブジンを他の薬剤に変更することを検討すること。この処置は、ジドブジンが原因で発現した貧血の既往がある患者では特に重要である。

C Confidential

レベトールは半減期が長いことから、本剤の投与中止後最大2ヵ月間（レベトールの半減期の5倍）、相互作用が持続する場合がある。

レベトールと非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬又はプロテアーゼ阻害薬との相互作用を示すエビデンスはない。

文献では、アバカビルとレベトールとの同時投与に関して、いくつかの相反する知見が報告されている。一部のデータによると、アバカビルを含む ART を受けた HIV／HCV 重感染患者では、ペグインターフェロン／レベトール併用投与による奏効率が低下するリスクがあることが示唆されている。両方の薬剤を同時投与する場合には注意が必要である。

受胎能、妊婦及び授乳婦

妊娠する可能性のある女性／男性及び女性の避妊

女性患者

妊婦に本剤を投与しないこと（「禁忌」の項参照）。女性患者は妊娠しないように十分に注意すること。レベトール投与の開始直前に妊娠検査の陰性が確認されない限り、投与を開始しないこと。妊娠の可能性のある女性及びそのパートナーは、投与期間中及び投与終了後4ヵ月間はそれぞれ有効な避妊法を使用すること。同期間に月1回妊娠検査を受ける必要がある。投与期間中又は投与終了後4ヵ月以内に妊娠した場合は、レベトールには胎児に対する重大な催奇形性のリスクがあることを患者に説明すること（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

男性患者とその女性パートナー

レベトールを服用中の男性患者はパートナーが妊娠しないよう十分注意すること（「禁忌」、「警告及び使用上の注意」の項参照）。レベトールは細胞内に蓄積し、体外への排出が極めて遅い。精子に含まれるレベトールがヒトの胚／胎児に催奇形性又は遺伝毒性作用を示すかどうかは不明である。父親側がレベトールへの曝露を受けた約300例の妊娠例を前向きに追跡したデータでは、一般集団と比較して奇形のリスクが高いことも、また特定の奇形のパターンも示されていないが、男性患者と妊娠可能年齢の女性パートナーには、レベトール投与期間中及び投与終了後7ヵ月間は、それぞれ有効な避妊法を用いるように指示すること。同期間に月1回妊娠検査を受ける必要がある。パートナーが妊娠している男性患者には、レベトールがパートナーに移行するのを最小限に抑えるためにコンドームを使用するよう指導すること。

妊娠

妊娠中のレベトールの使用は禁忌である。前臨床試験において、レベトールの催奇形性及び遺伝毒性が認められている（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

授乳

レベトールがヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。授乳児に副作用が発現する可能性があるため、投与を開始する前に授乳を中止すること。

C Confidential

受胎能

前臨床データ

- 受胎能：動物試験において、レベトール投与により、精子形成に可逆的な影響が認められた。
- 催奇形性：適正な試験で評価したすべての動物種にレベトールの顕著な催奇形性及び胚致死性が認められ、これはヒト推奨用量の1/20の低用量で発生した。
- 遺伝毒性：レベトールは遺伝毒性を誘発する。

運転及び機械作業への影響

レベトールには運転及び機械の使用に対する影響はほとんど又は全くないが、併用投与に使用する他の薬剤にはこのような影響が存在する可能性がある。このため、投与期間中に疲労感、傾眠又は錯乱が認められた患者は、自動車の運転又は機械の操作を避けるよう注意すること。

副作用

安全性プロファイルの要約

レベトールの顕著な安全性の問題は、投与開始から数週間以内に発現する溶血性貧血である。レベトール投与に伴う溶血性貧血は､心機能の低下や既存の心疾患の悪化をもたらす場合がある。一部の患者では、溶血による尿酸値及び間接ビリルビン値の上昇も観察された。

本項に示す副作用は主に､レベトールをインターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b と併用投与した臨床試験又は自発報告から得られたものである。

レベトールと併用投与する薬剤で報告されたその他の副作用については、各製剤の添付文書を参照のこと。

成人患者

ペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との2剤療法

レベトールカプセルの安全性はインターフェロンに曝露したことのない患者（インターフェロン未治療患者）を対象とした4つの臨床試験のデータにより評価されている。このうち2試験ではレベトールとインターフェロン α-2b との併用投与を評価し、残る2試験はレベトールとペグインターフェロン α-2b との併用投与を評価した。

インターフェロンによる投与終了後に再燃しインターフェロン α-2b とレベトールとの併用投与を受けた患者、あるいは投与期間が短期間であった患者に対する安全性は、以下に記載するものよりも高いと考えられる。

成人における副作用の一覧表

[表 1.6-16]に示す副作用は､成人の未治療患者に1年間投与した臨床試験の結果及び市販後の使用経験に基づいている。主にインターフェロン療法に起因するが、C 型肝炎治療（レベトールとの併用投与）に関連して報告された一定数の副作用も、参考のために[表 1.6-16]に示した。イン

C Confidential

ターフェロン単独投与に起因すると考えられる副作用については、ペグインターフェロン α-2b 及びインターフェロン α-2b の添付文書も参照のこと。器官別大分類では、副作用を頻度別［非常によくみられる事象（≥ 1/10）、よくみられる事象（≥ 1/100～< 1/10）、あまりみられない事象（≥ 1/1,000～< 1/100）、まれな事象（≥ 1/10,000～< 1/1,000）、非常にまれな事象（< 1/10,000）又は、頻度不明］に示した。頻度別分類では、副作用は程度順に示している。

C Confidential

表 1.6-16　　レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用投与による臨床試験又は市販後の使用で報告された副作用

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
非常によくみられる事象	ウイルス感染、咽頭炎
よくみられる事象	細菌感染（敗血症を含む）、真菌感染、インフルエンザ、気道感染、気管支炎、単純ヘルペス、副鼻腔炎、中耳炎、鼻炎、尿路感染
あまりみられない事象	下気道感染
まれな事象	肺炎*
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
よくみられる事象	詳細不明の新生物
血液およびリンパ系障害	
非常によくみられる事象	貧血、好中球減少症
よくみられる事象	溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症、リンパ節症、リンパ球減少症
非常にまれな事象	再生不良性貧血*
頻度不明	赤芽球癆、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
免疫系障害	
あまりみられない事象	薬物過敏症
まれな事象	サルコイドーシス*、関節リウマチ（新規又は増悪）
頻度不明	フォークト・小柳・原田症候群、全身性エリテマトーデス、血管炎、蕁麻疹、血管浮腫、及び気管支収縮を含む急性過敏症反応、アナフィラキシー
内分泌障害	
よくみられる事象	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症
代謝および栄養障害	
非常によくみられる事象	食欲不振
よくみられる事象	高血糖、高尿酸血症、低カルシウム血症、脱水、食欲亢進
あまりみられない事象	糖尿病、高トリグリセリド血症*
精神障害	
非常によくみられる事象	うつ病、不安、情動不安定、不眠症
よくみられる事象	自殺念慮、精神病、攻撃的行動、錯乱、激越、怒り、気分変化、異常行動、神経過敏、睡眠障害、リビドー減退、無感情、異常な夢、泣き
あまりみられない事象	自殺企図、パニック発作、幻覚
まれな事象	双極性障害*
非常にまれな事象	自殺*
頻度不明	殺人念慮*、躁病*、精神状態変化
神経系障害	
非常によくみられる事象	頭痛、浮動性めまい、口内乾燥、集中力障害
よくみられる事象	健忘、記憶障害、失神、片頭痛、運動失調、錯感覚、発声障害、味覚消失、感覚鈍麻、知覚過敏、筋緊張亢進、傾眠、注意力障害、振戦、味覚異常
あまりみられない事象	ニューロパチー、末梢性ニューロパチー
まれな事象	発作（痙攣）*
非常にまれな事象	脳血管出血*、脳血管虚血*、脳症*、多発ニューロパチー*
頻度不明	顔面神経麻痺、単ニューロパチー
眼障害	
よくみられる事象	視覚障害、霧視、結膜炎、眼刺激、眼痛、視覚異常、涙腺障害、眼乾燥
まれな事象	網膜出血*、網膜症（黄斑浮腫を含む）*、網膜動脈閉塞*、網膜静脈閉塞*、視神経炎*、視神経乳頭浮腫*、視力喪失又は視野欠損*、網膜滲出物

C Confidential

表 1.6-16　　レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用投与による臨床試験又は市販後の使用で報告された副作用（続き）

器官別大分類	副作用
耳および迷路障害	
よくみられる事象	回転性めまい、聴覚障害/難聴、耳鳴、耳痛
心臓障害	
よくみられる事象	動悸、頻脈
あまりみられない事象	心筋梗塞
まれな事象	心筋症、不整脈*
非常にまれな事象	心虚血*
頻度不明	心嚢液貯留*、心膜炎*
血管障害	
よくみられる事象	低血圧、高血圧、潮紅
まれな事象	血管炎
非常にまれな事象	末梢性虚血*
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
非常によくみられる事象	呼吸困難、咳嗽
よくみられる事象	鼻出血、呼吸障害、気道うっ血、副鼻腔うっ血、鼻閉、鼻漏、上気道分泌増加、咽喉頭疼痛、乾性咳嗽
非常にまれな事象	肺浸潤*、肺臓炎*、間質性肺臓炎*
胃腸障害	
非常によくみられる事象	下痢、嘔吐、悪心、腹痛
よくみられる事象	潰瘍性口内炎、口内炎、口腔内潰瘍形成、大腸炎、右上腹部痛、消化不良、胃食道逆流*、舌炎、口唇炎、腹部膨満、歯肉出血、歯肉炎、軟便、歯の障害、便秘、鼓腸
あまりみられない事象	膵炎、口腔内痛
まれな事象	虚血性大腸炎
非常にまれな事象	潰瘍性大腸炎*
頻度不明	歯周障害、歯牙障害、舌色素沈着
肝胆道系障害	
よくみられる事象	肝腫大、黄疸、高ビリルビン血症*
非常にまれな事象	肝毒性（死亡例を含む）*
皮膚および皮下組織障害	
非常によくみられる事象	脱毛症、そう痒症、皮膚乾燥、発疹
よくみられる事象	乾癬、乾癬増悪、湿疹、光線過敏性反応、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、寝汗、多汗症、皮膚炎、ざ瘡、せつ、紅斑、蕁麻疹、皮膚障害、挫傷、多汗、毛質異常、爪の障害*
まれな事象	皮膚サルコイドーシス
非常にまれな事象	スティーブンス・ジョンソン症候群*、中毒性表皮壊死融解症*、多形紅斑*
筋骨格系および結合組織障害	
非常によくみられる事象	関節痛、筋肉痛、筋骨格痛
よくみられる事象	関節炎、背部痛、筋痙縮、四肢痛
あまりみられない事象	骨痛、筋力低下
まれな事象	横紋筋融解*、筋炎*
腎および尿路障害	
よくみられる事象	排尿頻回、多尿、尿異常
まれな事象	腎不全、腎機能不全*
非常にまれな事象	ネフローゼ症候群*
生殖系および乳房障害	
よくみられる事象	女性：無月経、月経過多、月経障害、月経困難症、乳房痛、卵巣障害、腟障害。男性：インポテンス、前立腺炎、勃起不全。性機能不全（詳細不明）*

C Confidential

表 1.6-16　　レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b との併用投与による臨床試験又は市販後の使用で報告された副作用（続き）

器官別大分類	副作用
一般・全身障害および投与部位の状態	
非常によくみられる事象	疲労、悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患、無力症、易刺激性
よくみられる事象	胸痛、胸部不快感、末梢性浮腫、倦怠感、異常感、口渇
あまりみられない事象	顔面浮腫
臨床検査	
非常によくみられる事象	体重減少
よくみられる事象	心雑音

*　レベトールは、常にインターフェロン α と併用するように処方されており、上記の副作用には市販後の使用経験での例が含まれているため、頻度を正確に集計することはできない。よって上記頻度は、レベトールとインターフェロン α-2b（PEG 修飾型の有無を問わない）の併用投与を用いた臨床試験から得られたものである。

特定の副作用の概要

レベトール／ペグインターフェロン α-2b を投与した患者の30%及びレベトール／インターフェロン α-2b を投与した患者の37%に、ヘモグロビン値の4 g/dL を超える低下が観察された。レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b を併用した成人患者の最大14%並びに小児及び青年の最大7%でヘモグロビン値が10 g/dL 未満に低下した。

貧血、好中球減少症及び血小板減少症の多くは軽度（WHO 分類 1又は2）であった。レベトール＋ペグインターフェロン α-2b 併用患者群では、これより重度の好中球減少症が数例認められた［WHO 分類 3：186例中39例（21%）、WHO 分類 4：186例中13例（7%）］。この投与群の7%ではWHO 分類 3の白血球減少症も報告された。

臨床試験でレベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b を併用した患者の一部に、溶血による尿酸値及び間接ビリルビン値の上昇が観察されたが、投与終了後4週間以内にベースラインの値に回復した。尿酸値が上昇した患者のうち、併用投与を受けた患者で痛風を発症した症例は極めて少なく、治療の変更又は臨床試験の中止を必要とする症例はいなかった。

HCV/HIV 重感染患者

HCV/HIV 重感染患者がレベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与を受けた場合については、その他の副作用が報告されており（単独感染患者では報告されなかったもの）、試験において発生頻度が5%超であったものは、口腔カンジダ症（14%）、後天性リポジストロフィー（13%）、CD4リンパ球減少（8%）、食欲減退（8%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（9%）、背部痛（5%）、血中アミラーゼ増加（6%）、血中乳酸増加（5%）、肝細胞融解性肝炎（6%）、リパーゼ増加（6%）及び四肢痛（6%）であった。

ミトコンドリア毒性

NRTI を受けており、HCV 重感染のためにレベトールの投与も受けている HIV 陽性患者においてミトコンドリア毒性及び乳酸アシドーシスが報告されている。

C Confidential

HCV/HIV 重感染患者の臨床検査値

HCV/HIV 重感染患者では好中球減少症、血小板減少症及び貧血の血液学的毒性の発現頻度が高かったが、大半は用量補正による対処が可能であり、投与の早期中止を要する例はほとんどなかった（「警告及び使用上の注意」の項参照）。血液学的異常は、レベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与を受けた患者の方がレベトールとインターフェロン α-2b の併用投与を受けた患者と比べて多く報告された。臨床試験1において、レベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与を受けた患者では、500個/mm^3を下回る好中球絶対数減少が4%（8/194例）に、また50,000/mm^3を下回る血小板数減少が4%（8/194例）に認められた。レベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与を受けた患者では、12%（23/194例）に貧血（ヘモグロビン値9.4 g/dL 未満）が認められた。

CD4リンパ球減少

レベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与では、CD4+細胞絶対数が最初の4週間以内に減少したが、CD4+細胞の割合は低下しなかった。この CD4+細胞数減少は、用量減量又は投与中止により回復した。レベトールとペグインターフェロン α-2b の併用投与では、投与期間中又は経過観察中の HIV ウイルス血症管理に対する負の影響は認められなかった。CD4+細胞数が200/ μl 未満の重感染患者で得られている安全性データは少ない（25例）（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

HCV 療法と併用する抗レトロウイルス薬の各製剤の添付文書を参照し、各製剤に特異的な毒性とレベトール及び他の薬剤の併用による毒性の重複の可能性を認識し対処すること。

<u>小児集団</u>

ペグインターフェロン α-2b との併用投与の患者

107例の小児及び青年（3～17歳）にペグインターフェロン α-2b とレベトールの併用投与を行った臨床試験では、患者の25%で用量補正が必要であり、その主な理由は貧血、好中球減少症及び体重減少であった。成長阻害に関して小児特有の懸念があるものの、全体として、小児及び青年における副作用プロファイルは成人患者で観察されたものと同様であった。ペグインターフェロン α-2b とレベトールの併用投与を最長48週間行った場合では、成長阻害が確認されており、一部の患者では身長が減少した（「警告及び使用上の注意」の項参照）。投与期間中は体重減少及び成長阻害が非常に多く認められ（投与終了時点におけるベースラインからの平均低下値は、体重パーセンタイルが15パーセンタイル、身長パーセンタイルが8パーセンタイル）、成長速度も阻害されていた（患者の70%が3パーセンタイル未満）。

投与終了後の24週間の経過観察終了時では、ベースラインからの平均低下値は、体重パーセンタイルが3パーセンタイル、身長パーセンタイルが7パーセンタイルであり、小児患者の20%では成長阻害が持続した（成長速度が3パーセンタイル未満）。107例中94例が5年間の長期経過観察試験に組み入れられた。成長に及ぼす影響は、48週の投与を受けた小児患者よりも、24週の投与を受けた小児患者の方が少なかった。24週又は48週の投与を受けた小児患者では、投与前から長期

C Confidential

経過観察終了時までに、年齢別身長パーセンタイルがそれぞれ1.3及び9.0パーセンタイル低下した。24週の投与を受けた小児患者の24%（11/46例）及び48週の投与を受けた小児患者の40%（19/48例）では、ベースラインでのパーセンタイルと比較して、投与前から5年間の長期経過観察終了時までに、年齢別身長パーセンタイルの低下が15パーセンタイルを上回っていた。24週の投与を受けた小児患者の11%（5/46例）及び48週の投与を受けた小児患者の13%（6/48例）では、ベースラインでのパーセンタイルと比較して、投与前から5年間の長期経過観察終了時までに、年齢別身長パーセンタイルの低下が30パーセンタイルを上回っていた。体重に関しては、24週又は48週の投与を受けた小児患者では、投与前から長期経過観察終了時までに、年齢別体重パーセンタイルがそれぞれ1.3及び5.5パーセンタイル低下した。BMI に関しては、24週又は48週の投与を受けた小児患者では、投与前から長期経過観察終了時までに、年齢別 BMI パーセンタイルがそれぞれ1.8及び7.5パーセンタイル低下した。長期経過観察期間の1年目における平均身長パーセンタイルの低下は、思春期前の小児で最も顕著であった。投与期間中に認められた身長、体重及び BMI Z スコアの標準的集団と比較した低下は、48週の投与を受けた小児患者において、長期経過観察期間の終了時に完全には回復しなかった（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

本試験の投与期間中、患者全体で最も多く認められた副作用は、発熱（80%）、頭痛（62%）、好中球減少症（33%）、疲労（30%）、食欲不振（29%）及び注射部位紅斑（29%）であった。副作用（血小板減少症）のために投与中止となった患者は1例のみであった。本試験で報告された副作用の大部分は、軽度又は中等度であった。重度の副作用は全患者の7%（8/107例）で報告されており、その内訳は注射部位疼痛（1%）、四肢痛（1%）、頭痛（1%）、好中球減少症（1%）及び発熱（4%）であった。この患者集団で発生した治療下で発現した副作用のうち重要なものは、神経過敏（8%）、攻撃性（3%）、怒り（2%）、うつ病／抑うつ気分（4%）及び甲状腺機能低下症（3%）であり、5例は甲状腺機能低下症／甲状腺刺激ホルモン増加の治療としてレボチロキシン投与を受けた。

インターフェロン α-2b との併用投与

3～16歳の小児及び青年118例を対象としてインターフェロン α-2b とレベトールの併用投与を行った臨床試験では、6%が副作用のために投与を中止した。投与期間中、身長パーセンタイルの低下（パーセンタイルによる平均低下値は9パーセンタイル）及び体重パーセンタイルの低下（パーセンタイルによる平均低下値は13パーセンタイル）が観察されたように、成長阻害に関して小児特有の懸念があるものの、全体として、少数の小児及び青年集団における副作用プロファイルは、成人患者で観察されたものと同様であった。投与終了後の5年間の経過観察期間では、小児の平均身長は44パーセンタイルであり、これは標準的集団の中央値を下回っており、更に小児の平均ベースライン身長（48パーセンタイル）を下回っていた。身長パーセンタイルの低下が15パーセンタイルを上回っていた小児は97例中20例（21%）であり、そのうち10例では、投与開始から長期経過観察期間（最長5年）終了時までの期間で身長パーセンタイルの低下が30パーセンタイルを上回っていた。これらの小児20例中14例で成人時の最終的な身長が判明し、12例では投与終了から10～12年後も引き続き15パーセンタイルを上回る身長の減少がみられた。インターフェロ

C Confidential

ン α-2b とレベトールの併用投与を最長48週間行った場合では、成長阻害が確認されており、一部の患者では成人時の最終的な身長が減少した。特に、ベースラインから長期経過観察期間終了までの平均身長パーセンタイルの低下は、思春期前の小児で最も顕著であった（「警告及び使用上の注意」の項参照）。

更に、投与期間中及び投与終了後6ヵ月間の経過観察期間中における自殺念慮又は自殺企図の報告頻度が成人患者よりも高かった（2.4%対1%）。成人患者で認められたように、小児及び青年でも他の精神系副作用（うつ病、情動不安定及び傾眠など）が認められた（「警告及び使用上の注意」の項参照）。これに加えて、注射部位障害、発熱、食欲不振、嘔吐、情動不安定は、成人よりも小児及び青年において高頻度に発生した。この試験では、患者の30%で用量補正が必要であり、その主な理由は貧血及び好中球減少症であった。

小児集団における副作用の一覧表

[表 1.6-17]に示す副作用は、小児及び青年を対象としてレベトールとインターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b の併用投与を行った2つの多施設臨床試験の結果に基づいている。これらの副作用は、器官別大分類及び頻度別［非常によくみられる事象（≥ 1/10）、よくみられる事象（≥ 1/100～< 1/10）、あまりみられない事象（≥ 1/1,000～< 1/100）］に示した。頻度別分類では、副作用は程度順に示している。

Confidential

表 1.6-17　　小児及び青年を対象としたレベトールとインターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b の併用投与に関する臨床試験で報告された副作用（非常によくみられる事象、よくみられる事象、あまりみられない事象）

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
非常によくみられる事象	ウイルス感染、咽頭炎
よくみられる事象	真菌感染、細菌感染、肺感染、鼻咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯膿瘍、インフルエンザ、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、尿路感染、膣炎、胃腸炎
あまりみられない事象	肺炎、回虫症、蟯虫症、帯状疱疹、蜂巣炎
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
よくみられる事象	詳細不明の新生物
血液およびリンパ系障害	
非常によくみられる事象	貧血、好中球減少症
よくみられる事象	血小板減少症、リンパ節症
内分泌障害	
非常によくみられる事象	甲状腺機能低下症
よくみられる事象	甲状腺機能亢進症、男性化
代謝および栄養障害	
非常によくみられる事象	食欲不振、食欲亢進、食欲減退
よくみられる事象	高トリグリセリド血症、高尿酸血症
精神障害	
非常によくみられる事象	うつ病、不眠症、情動不安定
よくみられる事象	自殺念慮、攻撃性、錯乱、感情不安定、行動障害、激越、夢遊症、不安、気分変化、落ち着きのなさ、神経過敏、睡眠障害、異常な夢、無感情
あまりみられない事象	異常行動、抑うつ気分、情動障害、恐怖、悪夢
神経系障害	
非常によくみられる事象	頭痛、浮動性めまい
よくみられる事象	運動過多、振戦、発声障害、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏、集中力障害、傾眠、注意力障害、睡眠の質低下
あまりみられない事象	神経痛、嗜眠、精神運動亢進
眼障害	
よくみられる事象	結膜炎、眼痛、視覚異常、涙腺障害
あまりみられない事象	結膜出血、眼そう痒症、角膜炎、霧視、羞明
耳および迷路障害	
よくみられる事象	回転性めまい
心臓障害	
よくみられる事象	頻脈、動悸
血管障害	
よくみられる事象	蒼白、潮紅
あまりみられない事象	低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
よくみられる事象	呼吸困難、頻呼吸、鼻出血、咳嗽、鼻閉、鼻刺激感、鼻漏、くしゃみ、咽喉頭疼痛
あまりみられない事象	喘鳴、鼻部不快感

C Confidential

表 1.6-17　　小児及び青年を対象としたレベトールとインターフェロン α-2b 又はペグインターフェロン α-2b の併用投与に関する臨床試験で報告された副作用（非常によくみられる事象、よくみられる事象、あまりみられない事象）（続き）

器官別大分類	副作用
胃腸障害	
非常によくみられる事象	腹痛、上腹部痛、嘔吐、下痢、悪心
よくみられる事象	口腔内潰瘍形成、潰瘍性口内炎、口内炎、アフタ性口内炎、消化不良、口唇症、舌炎、胃食道逆流、直腸障害、胃腸障害、便秘、軟便、歯痛、歯の障害、胃不快感、口腔内痛
あまりみられない事象	歯肉炎
肝胆道系障害	
よくみられる事象	肝機能異常
あまりみられない事象	肝腫大
皮膚および皮下組織障害	
非常によくみられる事象	脱毛症、発疹
よくみられる事象	そう痒症、光線過敏性反応、斑状丘疹状皮疹、湿疹、多汗症、ざ瘡、皮膚障害、爪の障害、皮膚変色、皮膚乾燥、紅斑、挫傷
あまりみられない事象	色素沈着障害、アトピー性皮膚炎、皮膚剥脱
筋骨格系および結合組織障害	
非常によくみられる事象	関節痛、筋肉痛、筋骨格痛
よくみられる事象	四肢痛、背部痛、筋拘縮
腎および尿路障害	
よくみられる事象	遺尿、排尿異常、尿失禁、蛋白尿
生殖系および乳房障害	
よくみられる事象	女性：無月経、月経過多、月経障害、腟障害、男性：精巣痛
あまりみられない事象	女性：月経困難症
一般・全身障害および投与部位の状態	
非常によくみられる事象	疲労、悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、易刺激性
よくみられる事象	胸痛、浮腫、冷感
あまりみられない事象	胸部不快感、顔面痛
臨床検査	
非常によくみられる事象	成長遅延（身長及び/又は体重年齢比の減少）
よくみられる事象	血中甲状腺刺激ホルモン増加、サイログロブリン増加
あまりみられない事象	抗甲状腺抗体陽性
傷害、中毒および処置合併症	
よくみられる事象	皮膚裂傷
あまりみられない事象	挫傷

レベトール／ペグインターフェロン α-2b の臨床試験で報告された臨床検査値の変動の大部分は、軽度又は中等度のものであった。ヘモグロビン値、白血球数、血小板数、及び好中球数の減少並びにビリルビン値の上昇により、減量又は投与中止が必要になる場合がある（「用法・用量」の項参照）。この臨床試験ではレベトールとペグインターフェロン α-2b との併用投与を受けた一部の患者で臨床検査値の変動が観察されたが、これは投与終了後数週間以内にベースラインの値にまで回復した。

副作用が疑われる事象の報告

薬剤の承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより、薬剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、付録 V に記載する国

Confidential

内の報告制度により副作用が疑われる事象を報告するよう依頼する。

過量投与

レベトールとペグインターフェロン α-2b 又はインターフェロン α-2b とを併用した臨床試験で報告された過量投与の最大用量は、自殺企図の1例が1日に摂取したレベトール10 g（200 mg カプセル50錠）及びインターフェロン α-2b 39 MIU（3 MIU の皮下注13回）であった。救命救急室で患者を2日間観察したが、この期間に過量投与による副作用は認められなかった。

Confidential

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use REBETOL safely and effectively. See full prescribing information for REBETOL.
REBETOL® (ribavirin USP) capsules, for oral use
REBETOL® (ribavirin USP) oral solution
Initial U.S. Approval: 1998

WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS AND RIBAVIRIN-ASSOCIATED EFFECTS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **REBETOL monotherapy is not effective for the treatment of chronic hepatitis C (5.10).**
- **The hemolytic anemia associated with REBETOL therapy may result in worsening of cardiac disease that has led to fatal and nonfatal myocardial infarctions. Patients with a history of significant or unstable cardiac disease should not be treated with REBETOL (2.4, 5.2, 6.1).**
- **Significant teratogenic and embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. Therefore, REBETOL therapy is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant. Extreme care must be taken to avoid pregnancy during therapy and for 6 months after completion of treatment in both female patients and in female partners of male patients who are taking REBETOL therapy (4, 5.1, 8.1, 13.1, 17.2).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions
Usage Safeguards (5.10) 05/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------
REBETOL is a nucleoside analogue indicated in combination with interferon alfa-2b (pegylated and nonpegylated) for the treatment of Chronic Hepatitis C (CHC) in patients 3 years of age or older with compensated liver disease. (1.1)

Patients with the following characteristics are less likely to benefit from re-treatment after failing a course of therapy: previous nonresponse, previous pegylated interferon treatment, significant bridging fibrosis or cirrhosis, and genotype 1 infection.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
REBETOL is administered according to body weight. (2.1, 2.2)
Dose reduction or discontinuation is recommended in patients experiencing certain adverse reactions or renal dysfunction. (2.4, 2.5, 12.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
REBETOL Capsules 200 mg (3)
REBETOL Oral Solution 40 mg per mL (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Pregnant women and men whose female partners are pregnant (4, 8.1)
- Known hypersensitivity reactions such as Stevens-Johnson syndrome, toxic, epidermal necrolysis, and erythema multiforme to ribavirin or any component of the product (4)
- Autoimmune hepatitis (4)
- Hemoglobinopathies (4)
- Creatinine clearance less than 50 mL/min (4)
- Coadministration with didanosine (4, 7.1)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Pregnancy Category X* (5.1, 8.1, 8.3)
  - Birth defects and fetal death with ribavirin: Patients must have a negative pregnancy test prior to therapy; use at least 2 forms of contraception and undergo monthly pregnancy tests.

Patients exhibiting the following conditions should be closely monitored and may require dose reduction or discontinuation of therapy:
- Monotherapy with ribavirin is not permitted. (5.10)
- Hemolytic anemia may occur with a significant initial drop in hemoglobin. (5.2)
- Pancreatitis. (5.3)
- Pulmonary infiltrates or pulmonary function impairment. (5.4)
- New or worsening ophthalmologic disorders. (5.5)
- Severe decreases in neutrophil and platelet counts, and hematologic, endocrine (e.g., TSH), and hepatic abnormalities. (5.6)
- Dental/periodontal disorders reported with combination therapy. (5.7)
- Concomitant administration of azathioprine. (5.8)
- Weight loss and growth inhibition reported during combination therapy in pediatric patients. Long-term growth inhibition (height) reported in some patients. (5.9)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Hemolytic anemia. (6.1)
Most common adverse reactions (approximately 40%) in adult patients receiving REBETOL/PegIntron or INTRON A combination therapy are injection site reaction, fatigue/asthenia, headache, rigors, fevers, nausea, myalgia and anxiety/emotional lability/irritability. (6.1, 6.2)
Most common adverse reactions (greater than 25%) in pediatric patients receiving REBETOL/PegIntron therapy are: pyrexia, headache, neutropenia, fatigue, anorexia, injection site erythema, and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc. at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------
Nucleoside analogues: Closely monitor for toxicities. Discontinue nucleoside reverse transcriptase inhibitors or reduce dose or discontinue interferon, ribavirin or both with worsening toxicities. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Nursing mothers: Potential adverse reactions from the drug in nursing infants. (8.1, 8.3)
- Pediatrics: Safety and efficacy in patients less than 3 years old have not been established. (8.4)
- Organ transplant recipients: Safety and efficacy not studied. (8.6)
- Co-infected Patients: Safety and efficacy with HIV or HBV co-infection have not been established. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS AND RIBAVIRIN-ASSOCIATED EFFECTS

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Chronic Hepatitis C (CHC)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 REBETOL/PegIntron Combination Therapy
- 2.2 REBETOL/INTRON A Combination Therapy
- 2.3 Laboratory Tests
- 2.4 Dose Modifications
- 2.5 Discontinuation of Dosing

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Pregnancy
- 5.2 Anemia
- 5.3 Pancreatitis
- 5.4 Pulmonary Disorders
- 5.5 Ophthalmologic Disorders
- 5.6 Laboratory Tests
- 5.7 Dental and Periodontal Disorders
- 5.8 Concomitant Administration of Azathioprine
- 5.9 Impact on Growth – Pediatric Use
- 5.10 Usage Safeguards

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience – REBETOL/PegIntron Combination Therapy
- 6.2 Clinical Trials Experience – REBETOL/INTRON A Combination Therapy
- 6.3 Postmarketing Experiences

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Didanosine
- 7.2 Nucleoside Analogues
- 7.3 Drugs Metabolized by Cytochrome P-450
- 7.4 Azathioprine

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Organ Transplant Recipients
- 8.7 HIV or HBV Co-infection

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 REBETOL/PegIntron Combination Therapy
- 14.2 REBETOL/INTRON A Combination Therapy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS DISORDERS AND RIBAVIRIN-ASSOCIATED EFFECTS

- **REBETOL monotherapy is not effective for the treatment of chronic hepatitis C virus infection and should not be used alone for this indication *[see Warnings and Precautions (5.10)].***
- **The primary toxicity of ribavirin is hemolytic anemia. The anemia associated with REBETOL therapy may result in worsening of cardiac disease that has led to fatal and nonfatal myocardial infarctions. Patients with a history of significant or unstable cardiac disease should not be treated with REBETOL *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.2),* and *Adverse Reactions (6.1)].***
- **Significant teratogenic and embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin. In addition, ribavirin has a multiple-dose half-life of 12 days, and so it may persist in nonplasma compartments for as long as 6 months. Therefore, REBETOL therapy is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant. Extreme care must be taken to avoid pregnancy during therapy and for 6 months after completion of treatment in both female patients and in female partners of male patients who are taking REBETOL therapy. At least two reliable forms of effective contraception must be utilized during treatment and during the 6-month post-treatment follow-up period *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.1), and Patient Counseling Information (17.2)].***

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Hepatitis C (CHC)

REBETOL® (ribavirin) in combination with interferon alfa-2b (pegylated and nonpegylated) is indicated for the treatment of Chronic Hepatitis C (CHC) in patients 3 years of age and older with compensated liver disease *[see Warnings and Precautions (5.9, 5.10), and Use in Specific Populations (8.4)].*

The following points should be considered when initiating REBETOL combination therapy with PegIntron® or INTRON A®:

- These indications are based on achieving undetectable HCV-RNA after treatment for 24 or 48 weeks and maintaining a Sustained Virologic Response (SVR) 24 weeks after the last dose.
- Combination therapy with REBETOL/PegIntron is preferred over REBETOL/INTRON A as this combination provides substantially better response rates *[see Clinical Studies (14)].*
- Patients with the following characteristics are less likely to benefit from re-treatment after failing a course of therapy: previous nonresponse, previous pegylated interferon treatment, significant bridging fibrosis or cirrhosis, and genotype 1 infection *[see Clinical Studies (14)].*
- No safety and efficacy data are available for treatment of longer than one year.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Under no circumstances should REBETOL capsules be opened, crushed, or broken. REBETOL should be taken with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)*]. REBETOL should not be used in patients with creatinine clearance less than 50 mL/min.

2.1 REBETOL/PegIntron Combination Therapy

Adult Patients

The recommended dose of PegIntron is 1.5 mcg/kg/week subcutaneously in combination with 800 to 1400 mg REBETOL capsules orally based on patient body weight (see **Table 1**). The volume of PegIntron to be injected depends on the strength of PegIntron and patient's body weight, refer to labeling for PegIntron for additional dosing information.

Duration of Treatment – Interferon Alpha-naïve Patients

The treatment duration for patients with genotype 1 is 48 weeks. Discontinuation of therapy should be considered in patients who do not achieve at least a 2 $\log_{10}$ drop or loss of HCV-RNA at 12 weeks, or if HCV-RNA remains detectable after 24 weeks of therapy. Patients with genotype 2 and 3 should be treated for 24 weeks.

Duration of Treatment – Re-treatment with PegIntron/REBETOL of Prior Treatment Failures

The treatment duration for patients who previously failed therapy is 48 weeks, regardless of HCV genotype. Re-treated patients who fail to achieve undetectable HCV-RNA at Week 12 of therapy, or whose HCV-RNA remains detectable after 24 weeks of therapy, are highly unlikely to achieve SVR and discontinuation of therapy should be considered *[see Clinical Studies (14.1)].*

Table 1: Recommended Dosing for REBETOL in Combination Therapy with PegIntron (Adults)

Body Weight kg (lbs)	REBETOL Daily Dose	REBETOL Number of Capsules
<66 (<144)	800 mg/day	2 x 200-mg capsules A.M. 2 x 200-mg capsules P.M.
66-80 (145-177)	1000 mg/day	2 x 200-mg capsules A.M. 3 x 200-mg capsules P.M.
81-105 (178-231)	1200 mg/day	3 x 200-mg capsules A.M. 3 x 200-mg capsules P.M.
>105 (231)	1400 mg/day	3 x 200-mg capsules A.M. 4 x 200-mg capsules P.M.

Pediatric Patients

Dosing for pediatric patients is determined by body surface area for PegIntron and by body weight for REBETOL. The recommended dose of PegIntron is 60 mcg/m^2/week subcutaneously in combination with 15 mg/kg/day of REBETOL orally in two divided doses (see **Table 2**) for pediatric patients ages 3-17 years. Patients who reach their 18th birthday while receiving PegIntron/REBETOL should remain on the pediatric dosing regimen. The treatment duration for patients with genotype 1 is 48 weeks. Patients with genotype 2 and 3 should be treated for 24 weeks.

Table 2: Recommended REBETOL* Dosing in Combination Therapy (Pediatrics)

Body Weight kg (lbs)	REBETOL Daily Dose	REBETOL Number of Capsules
<47 (<103)	15 mg/kg/day	Use REBETOL Oral Solution†
47-59 (103-131)	800 mg/day	2 x 200-mg capsules A.M. 2 x 200-mg capsules P.M.
60-73 (132-162)	1000 mg/day	2 x 200-mg capsules A.M. 3 x 200-mg capsules P.M.
>73 (>162)	1200 mg/day	3 x 200-mg capsules A.M. 3 x 200-mg capsules P.M.

* REBETOL to be used in combination with PegIntron 60 mcg/m^2 weekly.
† REBETOL Oral Solution may be used for any patient regardless of body weight.

2.2 REBETOL/INTRON A Combination Therapy

Adults

Duration of Treatment – Interferon Alpha-naïve Patients

The recommended dose of INTRON A is 3 million IU three times weekly subcutaneously. The recommended dose of REBETOL capsules depends on the patient's body weight (refer to **Table 3**). The recommended duration of treatment for patients previously untreated with interferon is 24 to 48 weeks. The duration of treatment should be individualized to the patient depending on baseline disease characteristics, response to therapy, and tolerability of the regimen *[see Indications and Usage (1.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14)].* After 24 weeks of treatment, virologic response should be assessed. Treatment discontinuation should be considered in any patient who has not achieved an HCV-RNA below the limit of detection of the assay by 24 weeks. There are no safety and efficacy data on treatment for longer than 48 weeks in the previously untreated patient population.

Duration of Treatment – Re-treatment with INTRON A/REBETOL in Relapse Patients

In patients who relapse following nonpegylated interferon monotherapy, the recommended duration of treatment is 24 weeks.

Table 3: Recommended Dosing

Body Weight	REBETOL Capsules
≤75 kg	2 x 200-mg capsules AM 3 x 200-mg capsules PM daily orally
>75 kg	3 x 200-mg capsules AM 3 x 200-mg capsules PM daily orally

Pediatrics The recommended dose of REBETOL is 15 mg/kg per day orally (divided dose AM and PM). Refer to **Table 2** for Pediatric Dosing of REBETOL in combination with INTRON A. INTRON A for Injection by body weight of 25 kg to 61 kg is 3 million IU/m^2 three times weekly subcutaneously. Refer to adult dosing table for greater than 61 kg body weight.

The recommended duration of treatment is 48 weeks for pediatric patients with genotype 1. After 24 weeks of treatment, virologic response should be assessed. Treatment discontinuation should be considered in any patient who has not achieved an HCV-RNA below the limit of detection of the assay by this time. The recommended duration of treatment for pediatric patients with genotype 2/3 is 24 weeks.

2.3 Laboratory Tests

The following laboratory tests are recommended for all patients treated with REBETOL, prior to beginning treatment and then periodically thereafter.

- Standard hematologic tests - including hemoglobin (pretreatment, Week 2 and Week 4 of therapy, and as clinically appropriate *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.7)],* complete and differential white blood cell counts, and platelet count.
- Blood chemistries - liver function tests and TSH.
- Pregnancy - including monthly monitoring for women of childbearing potential.
- ECG *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

2.4 Dose Modifications

If severe adverse reactions or laboratory abnormalities develop during combination REBETOL/INTRON A therapy or REBETOL/PegIntron therapy, modify, or discontinue the dose until the adverse reaction abates or decreases in severity *[see Warnings and Precautions (5)].* If intolerance persists after dose adjustment, combination therapy should be discontinued. Dose reduction of PegIntron in adult patients on REBETOL/PegIntron combination therapy is accomplished in a two-step process from the original starting dose of 1.5 mcg/kg/week, to 1 mcg/kg/week, then to 0.5 mcg/kg/week, if needed. Refer to labeling for PegIntron for additional information regarding dose reduction of PegIntron.

In the adult combination therapy Study 2, dose reductions occurred in 42% of subjects receiving PegIntron 1.5 mcg/kg and REBETOL 800 mg daily, including 57% of those subjects weighing 60 kg or less. In Study 4, 16% of subjects had a dose reduction of PegIntron to 1 mcg/kg in combination with REBETOL, with an additional 4% requiring the second dose reduction of PegIntron to 0.5 mcg/kg due to adverse events *[see Adverse Reactions (6.1)].*

Dose reduction in pediatric patients is accomplished by modifying the recommended PegIntron dose in a two-step process from the original starting dose of 60 mcg/m^2/week, to 40 mcg/m^2/week, then to 20 mcg/m^2/week, if needed (see **Table 4**). In the pediatric combination therapy trial, dose reductions occurred in 25% of subjects receiving PegIntron 60 mcg/m^2 weekly and REBETOL 15 mg/kg daily. Dose reduction in pediatric patients is accomplished by modifying the recommended REBETOL dose from the original starting dose of 15 mg/kg daily in a two-step process to 12 mg/kg/day, then to 8 mg/kg/day, if needed (see **Table 4**).

REBETOL should not be used in patients with creatinine clearance less than 50 mL/min. Patients with impaired renal function and those over the age of 50 should be carefully monitored with respect to development of anemia *[see Warnings and Precautions (5.2)*, *Use in Specific Populations (8.5)*, *and Clinical Pharmacology (12.3)*].

REBETOL should be administered with caution to patients with pre-existing cardiac disease. Patients should be assessed before commencement of therapy and should be appropriately monitored during therapy. If there is any deterioration of cardiovascular status, therapy should be stopped *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

For patients with a history of stable cardiovascular disease, a permanent dose reduction is required if the hemoglobin decreases by greater than or equal to 2 g/dL during any 4-week period. In addition, for these cardiac history patients, if the hemoglobin remains less than 12 g/dL after 4 weeks on a reduced dose, the patient should discontinue combination therapy.

It is recommended that a patient whose hemoglobin level falls below 10 g/dL have his/her REBETOL dose modified or discontinued per **Table 4** *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Table 4: Guidelines for Dose Modification and Discontinuation of REBETOL in combination with PegIntron or INTRON A Based on Laboratory Parameters in Adults and Pediatrics

Laboratory Parameters	Reduce REBETOL Daily Dose (see note 1) if:	Reduce PegIntron or INTRON A Dose (see note 2) if:	Discontinue Therapy if:
WBC	N/A	1.0 to <1.5 x 10^9/L	<1.0 x 10^9/L
Neutrophils	N/A	0.5 to <0.75 x 10^9/L	<0.5 x 10^9/L
Platelets	N/A	25 to < 50 x 10^9/L (adults)	<25 x 10^9/L (adults)
	N/A	50 to <70 x 10^9/L (pediatrics)	<50 x 10^9/L (pediatrics)
Creatinine	N/A	N/A	>2 mg/dL (pediatrics)
Hemoglobin in patients without history of cardiac disease	8.5 to <10 g/dL	N/A	<8.5 g/dL
	Reduce REBETOL Dose by 200 mg/day and PegIntron or INTRON A Dose by Half if:		
Hemoglobin in patients with history of stable cardiac disease*†	≥2 g/dL decrease in hemoglobin during any four week period during treatment		<8.5 g/dL or <12 g/dL after four weeks of dose reduction

Note 1: *Adult patients:* 1st dose reduction of ribavirin is by 200 mg/day (except in patients receiving the 1,400 mg, dose reduction should be by 400 mg/day). If needed, 2nd dose reduction of ribavirin is by an additional 200 mg/day. Patients whose dose of ribavirin is reduced to 600 mg daily receive one 200 mg capsule in the morning and two 200 mg capsules in the evening.
Pediatric patients: 1st dose reduction of ribavirin is to 12 mg/kg/day, 2nd dose reduction of ribavirin is to 8 mg/kg/day.

Note 2: *Adult patients treated with REBETOL and PegIntron:* 1st dose reduction of PegIntron is to 1 mcg/kg/week. If needed, 2nd dose reduction of PegIntron is to 0.5 mcg/kg/week.
Pediatric patients treated with REBETOL and PegIntron: 1st dose reduction of PegIntron is to 40 mcg/m^2/week, 2nd dose reduction of PegIntron is to 20 mcg/m^2/week.
For patients on REBETOL/INTRON A combination therapy: reduce INTRON A dose by 50%.

* Pediatric patients who have pre-existing cardiac conditions and experience a hemoglobin decrease greater than or equal to 2 g/dL during any 4-week period during treatment should have weekly evaluations and hematology testing.

† These guidelines are for patients with stable cardiac disease. Patients with a history of significant or unstable cardiac disease should not be treated with PegIntron /REBETOL combination therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Refer to labeling for INTRON A or PegIntron for additional information about how to reduce an INTRON A or PegIntron dose.

2.5 Discontinuation of Dosing

Adults In HCV genotype 1, interferon-alfa-naïve patients receiving PegIntron in combination with ribavirin, discontinuation of therapy is recommended if there is not at least a 2 $\log_{10}$ drop or loss of HCV-RNA at 12 weeks of therapy, or if HCV-RNA levels remain detectable after 24 weeks of therapy. Regardless of genotype, previously treated patients who have detectable HCV-RNA at Week 12 or 24 are highly unlikely to achieve SVR and discontinuation of therapy should be considered.

Pediatrics (3-17 years of age) It is recommended that patients receiving PegIntron/REBETOL combination (excluding HCV Genotype 2 and 3) be discontinued from therapy at 12 weeks if their treatment Week 12 HCV-RNA dropped less than 2 $\log_{10}$ compared to a pretreatment or at 24 weeks if they have detectable HCV-RNA at treatment Week 24.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REBETOL Capsules 200 mg
REBETOL Oral Solution 40 mg per mL

4 CONTRAINDICATIONS

REBETOL combination therapy is contraindicated in:

- women who are pregnant. REBETOL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. REBETOL is contraindicated in women who are or may become pregnant. If REBETOL is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking REBETOL, the patient should be apprised of the potential hazard to her fetus *[see Warnings and Precautions (5.1)*, *Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17.2)]*
- men whose female partners are pregnant

- patients with known hypersensitivity reactions such as Stevens-Johnson syndrome, toxic, epidermal necrolysis, and erythema multiforme to ribavirin or any component of the product
- patients with autoimmune hepatitis
- patients with hemoglobinopathies (e.g., thalassemia major, sickle-cell anemia)
- patients with creatinine clearance less than 50 mL/min. *[see Use in Specific Populations (8.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*
- Coadministration of REBETOL and didanosine is contraindicated because exposure to the active metabolite of didanosine (dideoxyadenosine 5'-triphosphate) is increased. Fatal hepatic failure, as well as peripheral neuropathy, pancreatitis, and symptomatic hyperlactatemia/lactic acidosis have been reported in patients receiving didanosine in combination with ribavirin *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pregnancy

REBETOL capsules and oral solution may cause birth defects and death of the unborn child. REBETOL therapy should not be started until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to planned initiation of therapy. Patients should use at least two forms of contraception and have monthly pregnancy tests during treatment and during the 6-month period after treatment has been stopped. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients. REBETOL has demonstrated significant teratogenic and embryocidal effects in all animal species in which adequate studies have been conducted. These effects occurred at doses as low as one twentieth of the recommended human dose of ribavirin. REBETOL therapy should not be started until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to planned initiation of therapy *[see Boxed Warning, Contraindications (4), Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17.2)]*.

5.2 Anemia

The primary toxicity of ribavirin is hemolytic anemia, which was observed in approximately 10% of REBETOL/INTRON A-treated subjects in clinical trials. The anemia associated with REBETOL capsules occurs within 1 to 2 weeks of initiation of therapy. Because the initial drop in hemoglobin may be significant, it is advised that hemoglobin or hematocrit be obtained before the start of treatment and at Week 2 and Week 4 of therapy, or more frequently if clinically indicated. Patients should then be followed as clinically appropriate *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*.

Fatal and nonfatal myocardial infarctions have been reported in patients with anemia caused by REBETOL. Patients should be assessed for underlying cardiac disease before initiation of ribavirin therapy. Patients with pre-existing cardiac disease should have electrocardiograms administered before treatment, and should be appropriately monitored during therapy. If there is any deterioration of cardiovascular status, therapy should be suspended or discontinued *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*. Because cardiac disease may be worsened by drug-induced anemia, patients with a history of significant or unstable cardiac disease should not use REBETOL.

5.3 Pancreatitis

REBETOL and INTRON A or PegIntron therapy should be suspended in patients with signs and symptoms of pancreatitis and discontinued in patients with confirmed pancreatitis.

5.4 Pulmonary Disorders

Pulmonary symptoms, including dyspnea, pulmonary infiltrates, pneumonitis, pulmonary hypertension, and pneumonia, have been reported during therapy with REBETOL with alpha interferon combination therapy**;** occasional cases of fatal pneumonia have occurred. In addition, sarcoidosis or the exacerbation of sarcoidosis has been reported. If there is evidence of pulmonary infiltrates or pulmonary function impairment, the patient should be closely monitored, and if appropriate, combination therapy should be discontinued.

5.5 Ophthalmologic Disorders

Ribavirin is used in combination therapy with alpha interferons. Decrease or loss of vision, retinopathy including macular edema, retinal artery or vein, thrombosis, retinal hemorrhages and cotton wool spots, optic neuritis, papilledema, and serous retinal detachment are induced or aggravated by treatment with alpha interferons. All patients should receive an eye examination at baseline. Patients with pre-existing ophthalmologic disorders (e.g., diabetic or hypertensive retinopathy) should receive periodic ophthalmologic exams during combination therapy with alpha interferon treatment. Any patient who develops ocular symptoms should receive a prompt and complete eye examination. Combination therapy with alpha interferons should be discontinued in patients who develop new or worsening ophthalmologic disorders.

5.6 Laboratory Tests

PegIntron in combination with ribavirin may cause severe decreases in neutrophil and platelet counts, and hematologic, endocrine (e.g., TSH), and hepatic abnormalities.

Patients on PegIntron/REBETOL combination therapy should have hematology and blood chemistry testing before the start of treatment and then periodically thereafter. In the adult clinical trial, complete blood counts (including hemoglobin, neutrophil, and platelet counts) and chemistries (including AST, ALT, bilirubin, and uric acid) were measured during the treatment period at Weeks 2, 4, 8, 12, and then at 6-week intervals, or more frequently if abnormalities developed. In pediatric subjects, the same laboratory parameters were evaluated with additional assessment of hemoglobin at treatment Week 6. TSH levels were measured every 12 weeks during the treatment period. HCV-RNA should be measured periodically during treatment *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.7 Dental and Periodontal Disorders

Dental and periodontal disorders have been reported in patients receiving ribavirin and interferon or peginterferon combination therapy. In addition, dry mouth could have a damaging effect on teeth and mucous membranes of the mouth during long-term treatment with the combination of REBETOL and pegylated or nonpegylated interferon alfa-2b. Patients should brush their teeth thoroughly twice daily and have regular dental examinations. If vomiting occurs, they should be advised to rinse out their mouth thoroughly afterwards.

5.8 Concomitant Administration of Azathioprine

Pancytopenia (marked decreases in red blood cells, neutrophils, and platelets) and bone marrow suppression have been reported in the literature to occur within 3 to 7 weeks after the concomitant administration of pegylated interferon/ribavirin and azathioprine. In this limited number of patients (n=8), myelotoxicity was reversible within 4 to 6 weeks upon withdrawal of both HCV antiviral therapy and concomitant azathioprine and did not recur upon reintroduction of either treatment alone. PegIntron, REBETOL, and azathioprine should be discontinued for pancytopenia, and pegylated interferon/ribavirin should not be reintroduced with concomitant azathioprine *[see Drug Interactions (7.4)]*.

5.9 Impact on Growth - Pediatric Use

Data on the effects of PegIntron and REBETOL on growth come from an open-label study in subjects 3 through 17 years of age, in which weight and height changes are compared to US normative population data. In general, the weight and height gain of pediatric subjects treated with PegIntron and REBETOL lags behind that predicted by normative population data for the entire length of treatment. Severely inhibited growth velocity (less than 3rd percentile) was observed in 70% of the subjects while on treatment. Following treatment, rebound growth and weight gain occurred in most subjects.

Long-term follow-up data in pediatric subjects, however, indicates that PegIntron in combination therapy with REBETOL may induce a growth inhibition that results in reduced adult height in some patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Similarly, an impact on growth was seen in subjects after treatment with REBETOL and INTRON A combination therapy for one year. In a long-term follow-up trial of a limited number of these subjects, combination therapy resulted in reduced final adult height in some subjects *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5.10 Usage Safeguards

Based on results of clinical trials, ribavirin monotherapy is not effective for the treatment of chronic hepatitis C virus infection; therefore, REBETOL capsules or oral solution must not be used alone. The safety and efficacy of REBETOL capsules and oral solution have only been established when used together with INTRON A or PegIntron (not other interferons) as combination therapy.

The safety and efficacy of REBETOL/INTRON A and PegIntron therapy for the treatment of HIV infection, adenovirus, RSV, parainfluenza, or influenza infections have not been established. REBETOL capsules should not be used for these indications. Ribavirin for inhalation has separate labeling, which should be consulted if ribavirin inhalation therapy is being considered.

There are significant adverse reactions caused by REBETOL/INTRON A or PegIntron therapy, including severe depression and suicidal or homicidal ideation, hemolytic anemia, suppression of bone marrow function, autoimmune and infectious disorders, pulmonary dysfunction, pancreatitis, and diabetes. Suicidal ideation or attempts occurred more frequently among pediatric patients, primarily adolescents, compared to adult patients (2.4% versus 1%) during treatment and off-therapy follow-up. Labeling for INTRON A and PegIntron should be reviewed in their entirety for additional safety information prior to initiation of combination treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

Clinical trials with REBETOL in combination with PegIntron or INTRON A have been conducted in over 7800 subjects from 3 to 76 years of age.

The primary toxicity of ribavirin is hemolytic anemia. Reductions in hemoglobin levels occurred within the first 1 to 2 weeks of oral therapy. Cardiac and pulmonary reactions associated with anemia occurred in approximately 10% of patients *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Greater than 96% of all subjects in clinical trials experienced one or more adverse reactions. The most commonly reported adverse reactions in adult subjects receiving PegIntron or INTRON A in combination with REBETOL were injection site inflammation/reaction, fatigue/asthenia, headache, rigors, fevers, nausea, myalgia and anxiety/emotional lability/irritability. The most common adverse reactions in pediatric subjects, ages 3 and older, receiving REBETOL in combination with PegIntron or INTRON A were pyrexia, headache, neutropenia, fatigue, anorexia, injection site erythema, and vomiting.

The Adverse Reactions section references the following clinical trials:

- REBETOL/PegIntron Combination therapy trials:
  - Clinical Study 1 – evaluated PegIntron monotherapy (not further described in this label; see labeling for PegIntron for information about this trial).
  - Study 2 – evaluated REBETOL 800 mg/day flat dose in combination with 1.5 mcg/kg/week PegIntron or with INTRON A.
  - Study 3 – evaluated PegIntron/weight-based REBETOL in combination with PegIntron/flat dose REBETOL regimen.
  - Study 4 – compared two PegIntron (1.5 mcg/kg/week and 1 mcg/kg/week) doses in combination with REBETOL and a third treatment group receiving Pegasys® (180 mcg/week)/Copegus® (1000-1200 mg/day).
  - Study 5 – evaluated PegIntron (1.5 mcg/kg/week) in combination with weight-based REBETOL in prior treatment failure subjects.
- PegIntron/REBETOL Combination Therapy in Pediatric Patients
- REBETOL/INTRON A Combination Therapy trials for adults and pediatrics

Serious adverse reactions have occurred in approximately 12% of subjects in clinical trials with PegIntron with or without REBETOL *[see BOXED WARNING, Warnings and Precautions (5)]*. The most common serious events occurring in subjects treated with PegIntron and REBETOL were depression and suicidal ideation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*, each occurring at a frequency of less than 1%. Suicidal ideation or attempts occurred more frequently among pediatric patients, primarily adolescents, compared to adult patients (2.4% versus 1%) during treatment and off-therapy follow-up *[see Warnings and Precautions (5.10)]*. The most common fatal reaction occurring in subjects treated with PegIntron and REBETOL was cardiac arrest, suicide ideation, and suicide attempt *[see Warnings and Precautions (5.10)]*, all occurring in less than 1% of subjects.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

6.1 Clinical Trials Experience – REBETOL/PegIntron Combination Therapy

Adult Subjects

Adverse reactions that occurred in the clinical trial at greater than 5% incidence are provided by treatment group from the REBETOL/PegIntron Combination Therapy (Study 2) in **Table 5**.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in Greater Than 5% of Adult Subjects

Adverse Reactions	*Percentage of Subjects Reporting Adverse Reactions**		Adverse Reactions	*Percentage of Subjects Reporting Adverse Reactions**	
	PegIntron 1.5 mcg/kg/ REBETOL (N=511)	**INTRON A/ REBETOL** (N=505)		**PegIntron 1.5 mcg/kg/ REBETOL** (N=511)	**INTRON A/ REBETOL** (N=505)
Application Site			**Musculoskeletal**		
Injection Site Inflammation	25	18	Myalgia	56	50
Injection Site Reaction	58	36	Arthralgia	34	28
Autonomic Nervous System			Musculoskeletal Pain	21	19
Dry Mouth	12	8	**Psychiatric**		
Increased Sweating	11	7	Insomnia	40	41
Flushing	4	3	Depression	31	34
Body as a Whole			Anxiety/Emotional	47	47

			Lability/Irritability		
Fatigue/Asthenia	66	63	Concentration Impaired	17	21
Headache	62	58	Agitation	8	5
Rigors	48	41	Nervousness	6	6
Fever	46	33	**Reproductive, Female**		
Weight Loss	29	20	Menstrual Disorder	7	6
Right Upper Quadrant Pain	12	6	**Resistance Mechanism**		
Chest Pain	8	7	Viral Infection	12	12
Malaise	4	6	Fungal Infection	6	1
Central/Peripheral Nervous System			**Respiratory System**		
Dizziness	21	17	Dyspnea	26	24
Endocrine			Coughing	23	16
Hypothyroidism	5	4	Pharyngitis	12	13
Gastrointestinal			Rhinitis	8	6
Nausea	43	33	Sinusitis	6	5
Anorexia	32	27	**Skin and Appendages**		
Diarrhea	22	17	Alopecia	36	32
Vomiting	14	12	Pruritus	29	28
Abdominal Pain	13	13	Rash	24	23
Dyspepsia	9	8	Skin Dry	24	23
Constipation	5	5	**Special Senses, Other**		
Hematologic Disorders			Taste Perversion	9	4
Neutropenia	26	14	**Vision Disorders**		
Anemia	12	17	Vision Blurred	5	6
Leukopenia	6	5	Conjunctivitis	4	5
Thrombocytopenia	5	2			
Liver and Biliary System					
Hepatomegaly	4	4			

* A subject may have reported more than one adverse reaction within a body system/organ class category.

Table 6 summarizes the treatment-related adverse reactions in Study 4 that occurred at a greater than or equal to 10% incidence.

Table 6: Treatment-Related Adverse Reactions (Greater Than or Equal to 10% Incidence) By Descending Frequency

	Study 4 *Percentage of Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Reactions*		
Adverse Reactions	**PegIntron 1.5 mcg/kg with REBETOL (N=1019)**	**PegIntron 1 mcg/kg with REBETOL (N=1016)**	**Pegasys 180 mcg with Copegus (N=1035)**
Fatigue	67	68	64
Headache	50	47	41
Nausea	40	35	34
Chills	39	36	23
Insomnia	38	37	41
Anemia	35	30	34
Pyrexia	35	32	21
Injection Site Reactions	34	35	23
Anorexia	29	25	21
Rash	29	25	34
Myalgia	27	26	22
Neutropenia	26	19	31
Irritability	25	25	25
Depression	25	19	20
Alopecia	23	20	17
Dyspnea	21	20	22
Arthralgia	21	22	22
Pruritus	18	15	19
Influenza-like Illness	16	15	15
Dizziness	16	14	13
Diarrhea	15	16	14
Cough	15	16	17
Weight Decreased	13	10	10
Vomiting	12	10	9
Unspecified Pain	12	13	9
Dry Skin	11	11	12
Anxiety	11	11	10
Abdominal Pain	10	10	10
Leukopenia	9	7	10

The incidence of serious adverse reactions was comparable in all trials. In Study 3, there was a similar incidence of serious adverse reactions reported for the weight-based REBETOL group (12%) and for the flat-dose REBETOL regimen. In Study 2, the incidence of serious adverse reactions was 17% in the PegIntron/REBETOL groups compared to 14% in the INTRON A/REBETOL group.

In many but not all cases, adverse reactions resolved after dose reduction or discontinuation of therapy. Some subjects experienced ongoing or new serious adverse reactions during the 6-month follow-up period. In Study 2, many subjects continued to experience adverse reactions several months after discontinuation of therapy. By the end of the 6-month follow-up period, the incidence of ongoing adverse reactions by body class in the PegIntron 1.5/REBETOL group was 33% (psychiatric), 20% (musculoskeletal), and 10% (for endocrine and for GI). In approximately 10 to 15% of subjects, weight loss, fatigue, and headache had not resolved.

There have been 31 subject deaths that occurred during treatment or during follow-up in these clinical trials. In Study 1, there was 1 suicide in a subject receiving PegIntron monotherapy and 2 deaths among subjects receiving INTRON A monotherapy (1 murder/suicide and 1 sudden death). In Study 2, there was 1 suicide in a subject receiving PegIntron/REBETOL combination therapy; and 1 subject death in the INTRON A/REBETOL group (motor vehicle accident). In Study 3, there were 14 deaths, 2 of which were probable suicides and 1 was an unexplained death in a person with a relevant medical history of depression. In Study 4, there were 12 deaths, 6 of which occurred in subjects who received PegIntron/REBETOL combination therapy, 5 in the PegIntron 1.5 mcg/REBETOL arm (N=1019) and 1 in the PegIntron 1 mcg/REBETOL arm (N=1016), and 6 of which occurred in subjects receiving Pegasys/Copegus (N=1035); there were 3 suicides that occurred during the off treatment follow-up period in subjects who received PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL combination therapy.

In Studies 1 and 2, 10 to 14% of subjects receiving PegIntron, alone or in combination with REBETOL, discontinued therapy compared with 6% treated with INTRON A alone and 13% treated with INTRON A in combination with REBETOL. Similarly in Study 3, 15% of subjects receiving PegIntron in combination with weight-based REBETOL and 14% of subjects receiving PegIntron and flat dose REBETOL discontinued therapy due to an adverse reaction. The most common reasons for discontinuation of therapy were related to known interferon effects of psychiatric, systemic (e.g., fatigue, headache), or gastrointestinal adverse reactions. In Study 4, 13% of subjects in the PegIntron 1.5 mcg/REBETOL arm, 10% in the PegIntron 1 mcg/REBETOL arm and 13% in the Pegasys 180 mcg/Copegus arm discontinued due to adverse events.

In Study 2, dose reductions due to adverse reactions occurred in 42% of subjects receiving PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL and in 34% of those receiving INTRON A/REBETOL. The majority of subjects (57%) weighing 60 kg or less receiving PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL required dose reduction. Reduction of interferon was dose-related (PegIntron 1.5 mcg/kg greater than PegIntron 0.5 mcg/kg or INTRON A), 40%, 27%, 28%, respectively. Dose reduction for REBETOL was similar across all three groups, 33 to 35%. The most common reasons for dose modifications were neutropenia (18%), or anemia (9%) *(see **Laboratory Values**)*. Other common reasons included depression, fatigue, nausea, and thrombocytopenia. In Study 3, dose modifications due to adverse reactions occurred more frequently with weight-based dosing (WBD) compared to flat dosing (29% and 23%, respectively). In Study 4, 16% of subjects had a dose reduction of PegIntron to 1 mcg/kg in combination with REBETOL, with an additional 4% requiring the second dose reduction of PegIntron to 0.5 mcg/kg due to adverse events compared to 15% of subjects in the Pegasys/Copegus arm, who required a dose reduction to 135 mcg/week with Pegasys, with an additional 7% in the Pegasys/Copegus arm requiring second dose reduction to 90 mcg/week with Pegasys.

In the PegIntron/REBETOL combination trials the most common adverse reactions were psychiatric, which occurred among 77% of subjects in Study 2 and 68% to 69% of subjects in Study 3. These psychiatric adverse reactions included most commonly depression, irritability, and insomnia, each reported by approximately 30% to 40% of subjects in all treatment groups. Suicidal behavior (ideation, attempts, and suicides) occurred in 2% of all subjects during treatment or during follow-up after treatment cessation *[see Warnings and Precautions (5)]*. In Study 4, psychiatric adverse reactions occurred in 58% of subjects in the PegIntron 1.5 mcg/REBETOL arm, 55% of subjects in the PegIntron 1 mcg/REBETOL arm, and 57% of subjects in the Pegasys 180 mcg/Copegus arm.

PegIntron induced fatigue or headache in approximately two-thirds of subjects, with fever or rigors in approximately half of the subjects. The severity of some of these systemic symptoms (e.g., fever and headache) tended to decrease as treatment continued. In Studies 1 and 2, application site inflammation and reaction (e.g., bruise, itchiness, and irritation) occurred at approximately twice the incidence with PegIntron therapies (in up to 75% of subjects) compared with INTRON A. However, injection site pain was infrequent (2 to 3%) in all groups. In Study 3, there was a 23% to 24% incidence overall for injection site reactions or inflammation.

Subjects receiving REBETOL/PegIntron as re-treatment after failing a previous interferon combination regimen reported adverse reactions similar to those previously associated with this regimen during clinical trials of treatment-naïve subjects.

Pediatric Subjects

In general, the adverse-reaction profile in the pediatric population was similar to that observed in adults. In the pediatric trial, the most prevalent adverse reactions in all subjects were pyrexia (80%), headache (62%), neutropenia (33%), fatigue (30%), anorexia (29%), injection-site erythema (29%) and vomiting (27%). The majority of adverse reactions reported in the trial were mild or moderate in severity. Severe adverse reactions were reported in 7% (8/107) of all subjects and included injection site pain (1%), pain in extremity (1%), headache (1%), neutropenia (1%), and pyrexia (4%). Important adverse reactions that occurred in this subject population were nervousness (7%; 7/107), aggression (3%; 3/107), anger (2%; 2/107), and depression (1%; 1/107). Five subjects received levothyroxine treatment, three with clinical hypothyroidism and two with asymptomatic TSH elevations. Weight and height gain of pediatric subjects treated with PegIntron plus REBETOL lagged behind that predicted by normative population data for the entire length of treatment. Severely inhibited growth velocity (less than 3rd percentile) was observed in 70% of the subjects while on treatment.

Dose modifications of PegIntron and/or ribavirin were required in 25% of subjects due to treatment-related adverse reactions, most commonly for anemia, neutropenia and weight loss. Two subjects (2%; 2/107) discontinued therapy as the result of an adverse reaction.

Adverse reactions that occurred with a greater than or equal to 10% incidence in the pediatric trial subjects are provided in **Table 7**.

Table 7: **Percentage of Pediatric Subjects with Treatment-Related Adverse Reactions (in At Least 10% of All Subjects)**

System Organ Class Preferred Term	**All Subjects** (N=107)
Blood and Lymphatic System Disorders	
Neutropenia	33%
Anemia	11%
Leukopenia	10%
Gastrointestinal Disorders	
Abdominal Pain	21%

Abdominal Pain Upper	12%
Vomiting	27%
Nausea	18%
General Disorders and Administration Site Conditions	
Pyrexia	80%
Fatigue	30%
Injection-site Erythema	29%
Chills	21%
Asthenia	15%
Irritability	14%
Investigations	
Weight Loss	19%
Metabolism and Nutrition Disorders	
Anorexia	29%
Decreased Appetite	22%
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	
Arthralgia	17%
Myalgia	17%
Nervous System Disorders	
Headache	62%
Dizziness	14%
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Alopecia	17%

Ninety-four of 107 subjects enrolled in a 5 year long-term follow-up trial. The long-term effects on growth were less in those subjects treated for 24 weeks than those treated for 48 weeks. Twenty-four percent of subjects (11/46) treated for 24 weeks and 40% of subjects (19/48) treated for 48 weeks had a >15 percentile height-for-age decrease from pre-treatment to the end of 5 year long-term follow-up compared to pre-treatment baseline percentiles. Eleven percent of subjects (5/46) treated for 24 weeks and 13% of subjects (6/48) treated for 48 weeks were observed to have a decrease from pre-treatment baseline of >30 height-for-age percentiles to the end of the 5 year long-term follow-up. While observed across all age groups, the highest risk for reduced height at the end of long-term follow-up appeared to correlate with initiation of combination therapy during the years of expected peak growth velocity. *[See Warnings and Precautions (5.9).]*

Laboratory Values

Adult and Pediatric Subjects

The adverse reaction profile in Study 3, which compared PegIntron/weight-based REBETOL combination to a PegIntron/flat dose REBETOL regimen, revealed an increased rate of anemia with weight-based dosing (29% vs. 19% for weight-based vs. flat dose regimens, respectively). However, the majority of cases of anemia were mild and responded to dose reductions.

Changes in selected laboratory values during treatment in combination with REBETOL treatment are described below. **Decreases in hemoglobin, leukocytes, neutrophils, and platelets may require dose reduction or permanent discontinuation from therapy** *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Changes in selected laboratory values during therapy are described in **Table 8**. Most of the changes in laboratory values in the PegIntron/REBETOL trial with pediatrics were mild or moderate.

Table 8: Selected Laboratory Abnormalities During Treatment with REBETOL and PegIntron or REBETOL and INTRON A in Previously Untreated Subjects

Laboratory Parameters*	Percentage of Subjects		
	Adults (Study 2)		Pediatrics
	PegIntron/ REBETOL (N=511)	INTRON A/ REBETOL (N=505)	PegIntron/ REBETOL (N=107)*
Hemoglobin (g/dL)			
9.5 to <11.0	26	27	30
8.0 to <9.5	3	3	2
6.5-7.9	0.2	0.2	-
Leukocytes (x 10^9/L)			
2.0-2.9	46	41	39
1.5 to <2.0	24	8	3
1.0-1.4	5	1	-
Neutrophils (x 10^9/L)			
1.0-1.5	33	37	35
0.75 to <1.0	25	13	26
0.5 to <0.75	18	7	13
<0.5	4	2	3
Platelets (x 10^9/L)			
70-100	15	5	1
50 to <70	3	0.8	-
30-49	0.2	0.2	-
25 to <50	-	-	1
Total Bilirubin	**(mg/dL)**		**(µmole/L)**
1.5-3.0	10	13	-
1.26-2.59 x ULN†	-	-	7
3.1-6.0	0.6	0.2	-
2.6-5 x ULN†	-	-	-
6.1-12.0	0	0.2	-
ALT (U/L)			
2 x Baseline	0.6	0.2	1
2.1-5 x Baseline	3	1	5
5.1-10 x Baseline	0	0	3

* The table summarizes the worst category observed within the period per subject per laboratory test. Only subjects with at least one treatment value for a given laboratory test are included.

† ULN=Upper limit of normal.

Hemoglobin. Hemoglobin levels decreased to less than 11 g/dL in about 30% of subjects in Study 2. In Study 3, 47% of subjects receiving WBD REBETOL and 33% on flat-dose REBETOL had decreases in hemoglobin levels less than 11 g/dl. Reductions in hemoglobin to less than 9 g/dL occurred more frequently in subjects receiving WBD compared to flat dosing (4% and 2%, respectively). In Study 2, dose modification was required in 9% and 13% of subjects in the PegIntron/REBETOL and INTRON A/REBETOL groups. In Study 4, subjects receiving PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL had decreases in hemoglobin levels to between 8.5 to less than 10 g/dL (28%) and to less than 8.5 g/dL (3%), whereas in patients receiving Pegasys 180 mcg/Copegus these decreases occurred in 26% and 4% of subjects respectively. Hemoglobin levels became stable by treatment Weeks 4-6 on average. The typical pattern observed was a decrease in hemoglobin levels by treatment Week 4 followed by stabilization and a plateau, which was maintained to the end of treatment. In the PegIntron monotherapy trial, hemoglobin decreases were generally mild and dose modifications were rarely necessary *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Neutrophils. Decreases in neutrophil counts were observed in a majority of adult subjects treated with combination therapy with REBETOL in Study 2 (85%) and INTRON A/REBETOL (60%). Severe potentially life-threatening neutropenia (less than 0.5 x 10^9/L) occurred in 2% of subjects treated with INTRON A/REBETOL and in approximately 4% of subjects treated with PegIntron/REBETOL in Study 2. Eighteen percent of subjects receiving

PegIntron/REBETOL in Study 2 required modification of interferon dosage. Few subjects (less than 1%) required permanent discontinuation of treatment. Neutrophil counts generally returned to pre-treatment levels 4 weeks after cessation of therapy *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Platelets. Platelet counts decreased to less than 100,000/mm^3 in approximately 20% of subjects treated with PegIntron alone or with REBETOL and in 6% of adult subjects treated with INTRON A/REBETOL. Severe decreases in platelet counts (less than 50,000/mm^3) occur in less than 4% of adult subjects. Patients may require discontinuation or dose modification as a result of platelet decreases *[see Dosage and Administration (2.4)]*. In Study 2, 1% or 3% of subjects required dose modification of INTRON A or PegIntron, respectively. Platelet counts generally returned to pretreatment levels 4 weeks after the cessation of therapy.

Thyroid Function. Development of TSH abnormalities, with or without clinical manifestations, is associated with interferon therapies. In Study 2, clinically apparent thyroid disorders occurred among subjects treated with either INTRON A or PegIntron (with or without REBETOL) at a similar incidence (5% for hypothyroidism and 3% for hyperthyroidism). Subjects developed new onset TSH abnormalities while on treatment and during the follow-up period. At the end of the follow-up period 7% of subjects still had abnormal TSH values.

Bilirubin and uric acid. In Study 2, 10 to 14% of subjects developed hyperbilirubinemia and 33 to 38% developed hyperuricemia in association with hemolysis. Six subjects developed mild to moderate gout.

6.2 Clinical Trials Experience – REBETOL/INTRON A Combination Therapy

Adult Subjects

In clinical trials, 19% and 6% of previously untreated and relapse subjects, respectively, discontinued therapy due to adverse reactions in the combination arms compared to 13% and 3% in the interferon arms. Selected treatment-related adverse reactions that occurred in the US trials with greater than or equal to 5% incidence are provided by treatment group (see **Table 9**). In general, the selected treatment-related adverse reactions were reported with lower incidence in the international trials as compared to the US trials, with the exception of asthenia, influenza-like symptoms, nervousness, and pruritus.

Pediatric Subjects

In clinical trials of 118 pediatric subjects 3 to 16 years of age, 6% discontinued therapy due to adverse reactions. Dose modifications were required in 30% of subjects, most commonly for anemia and neutropenia. In general, the adverse-reaction profile in the pediatric population was similar to that observed in adults. Injection site disorders, fever, anorexia, vomiting, and emotional lability occurred more frequently in pediatric subjects compared to adult subjects. Conversely, pediatric subjects experienced less fatigue, dyspepsia, arthralgia, insomnia, irritability, impaired concentration, dyspnea, and pruritus compared to adult subjects. Selected treatment-related adverse reactions that occurred with greater than or equal to 5% incidence among all pediatric subjects who received the recommended dose of REBETOL/INTRON A combination therapy are provided in **Table 9**.

Table 9: Selected Treatment-Related Adverse Reactions: Previously Untreated and Relapse Adult Subjects and Previously Untreated Pediatric Subjects

	Percentage of Subjects						
	US Previously Untreated Study				US Relapse Study		Pediatric Subjects
	24 weeks of treatment		48 weeks of treatment		24 weeks of treatment		48 weeks of treatment
Subjects Reporting Adverse Reactions*	INTRON A/ REBETOL (N=228)	INTRON A/ Placebo (N=231)	INTRON A/ REBETOL (N=228)	INTRON A/ Placebo (N=225)	INTRON A/ REBETOL (N=77)	INTRON A/ Placebo (N=76)	INTRON A/ REBETOL (N=118)
Application Site Disorders							
Injection Site Inflammation	13	10	12	14	6	8	14
Injection Site Reaction	7	9	8	9	5	3	19
Body as a Whole - General Disorders							
Headache	63	63	66	67	66	68	69
Fatigue	68	62	70	72	60	53	58
Rigors	40	32	42	39	43	37	25
Fever	37	35	41	40	32	36	61
Influenza-like Symptoms	14	18	18	20	13	13	31
Asthenia	9	4	9	9	10	4	5
Chest Pain	5	4	9	8	6	7	5
Central & Peripheral Nervous System Disorders							
Dizziness	17	15	23	19	26	21	20
Gastrointestinal System Disorders							
Nausea	38	35	46	33	47	33	33
Anorexia	27	16	25	19	21	14	51
Dyspepsia	14	6	16	9	16	9	<1
Vomiting	11	10	9	13	12	8	42
Musculoskeletal System Disorders							
Myalgia	61	57	64	63	61	58	32
Arthralgia	30	27	33	36	29	29	15
Musculoskeletal Pain	20	26	28	32	22	28	21
Psychiatric Disorders							
Insomnia	39	27	39	30	26	25	14
Irritability	23	19	32	27	25	20	10
Depression	32	25	36	37	23	14	13
Emotional Lability	7	6	11	8	12	8	16
Concentration Impaired	11	14	14	14	10	12	5
Nervousness	4	2	4	4	5	4	3
Respiratory System Disorders							
Dyspnea	19	9	18	10	17	12	5
Sinusitis	9	7	10	14	12	7	<1
Skin and Appendages Disorders							
Alopecia	28	27	32	28	27	26	23
Rash	20	9	28	8	21	5	17
Pruritus	21	9	19	8	13	4	12
Special Senses, Other Disorders							
Taste Perversion	7	4	8	4	6	5	<1

* Subjects reporting one or more adverse reactions. A subject may have reported more than one adverse reaction within a body system/organ class category.

During a 48-week course of therapy there was a decrease in the rate of linear growth (mean percentile assignment decrease of 7%) and a decrease in the rate of weight gain (mean percentile assignment decrease of 9%). A general reversal of these trends was noted during the 24-week post-treatment period. Long-term data in a limited number of patients, however, suggests that combination therapy may induce a growth inhibition that results in reduced final adult height in some patients *[see Warnings and Precautions (5.9)].*

Laboratory Values

Changes in selected hematologic values (hemoglobin, white blood cells, neutrophils, and platelets) during therapy are described below (see **Table 10)**.

Hemoglobin. Hemoglobin decreases among subjects receiving REBETOL therapy began at Week 1, with stabilization by Week 4. In previously untreated subjects treated for 48 weeks, the mean maximum decrease from baseline was 3.1 g/dL in the US trial and 2.9 g/dL in the international trial. In relapse subjects, the mean maximum decrease from baseline was 2.8 g/dL in the US trial and 2.6 g/dL in the international trial. Hemoglobin values returned to pretreatment levels within 4 to 8 weeks of cessation of therapy in most subjects.

Bilirubin and Uric Acid. Increases in both bilirubin and uric acid, associated with hemolysis, were noted in clinical trials. Most were moderate biochemical changes and were reversed within 4 weeks after treatment discontinuation. This observation occurred most frequently in subjects with a previous diagnosis of Gilbert's syndrome. This has not been associated with hepatic dysfunction or clinical morbidity.

Table 10: Selected Laboratory Abnormalities During Treatment With REBETOL and INTRON A: Previously Untreated and Relapse Adult Subjects and Previously Untreated Pediatric Subjects

	Percentage of Subjects						
	US Previously Untreated Study				US Relapse Study		Pediatric Subjects
	24 weeks of treatment		48 weeks of treatment		24 weeks of treatment		48 weeks of treatment
	INTRON A/ REBETOL (N=228)	INTRON A/ Placebo (N=231)	INTRON A/REBETOL (N=228)	INTRON A/ Placebo (N=225)	INTRON A/ REBETOL (N=77)	INTRON A/ Placebo (N=76)	INTRON A/ REBETOL (N=118)
Hemoglobin (g/dL)							
9.5 to 10.9	24	1	32	1	21	3	24
8.0 to 9.4	5	0	4	0	4	0	3
6.5 to 7.9	0	0	0	0.4	0	0	0
<6.5	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytes (x 10^9/L)							
2.0 to 2.9	40	20	38	23	45	26	35
1.5 to 1.9	4	1	9	2	5	3	8
1.0 to 1.4	0.9	0	2	0	0	0	0
<1.0	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophils (x 10^9/L)							
1.0 to 1.49	30	32	31	44	42	34	37
0.75 to 0.99	14	15	14	11	16	18	15
0.5 to 0.74	9	9	14	7	8	4	16
<0.5	11	8	11	5	5	8	3
Platelets (x 10^9/L)							
70 to 99	9	11	11	14	6	12	0.8
50 to 69	2	3	2	3	0	5	2
30 to 49	0	0.4	0	0.4	0	0	0
<30	0.9	0	1	0.9	0	0	0
Total Bilirubin (mg/dL)							
1.5 to 3.0	27	13	32	13	21	7	2
3.1 to 6.0	0.9	0.4	2	0	3	0	0
6.1 to 12.0	0	0	0.4	0	0	0	0
>12.0	0	0	0	0	0	0	0

6.3 Postmarketing Experiences

The following adverse reactions have been identified and reported during post approval use of REBETOL in combination with INTRON A or PegIntron. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and Lymphatic System disorders
Pure red cell aplasia, aplastic anemia
Ear and Labyrinth disorders
Hearing disorder, vertigo
Respiratory, Thoracic and Mediastinal disorders
Pulmonary hypertension
Eye disorders
Serous retinal detachment
Endocrine disorders
Diabetes

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Didanosine

Exposure to didanosine or its active metabolite (dideoxyadenosine 5'-triphosphate) is increased when didanosine is coadministered with ribavirin, which could cause or worsen clinical toxicities; therefore, coadministration of REBETOL capsules or oral solution and didanosine is contraindicated. Reports of fatal hepatic failure, as well as peripheral neuropathy, pancreatitis, and symptomatic hyperlactatemia/lactic acidosis have been reported in clinical trials.

7.2 Nucleoside Analogues

Hepatic decompensation (some fatal) has occurred in cirrhotic HIV/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV and interferon alpha and ribavirin. Adding treatment with alpha interferons alone or in combination with ribavirin may increase the risk in this patient population. Patients receiving interferon with ribavirin and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation and anemia. Discontinuation of NRTIs should be considered as medically appropriate *(see labeling for individual NRTI product).* Dose reduction or discontinuation of interferon, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Child-Pugh greater than 6).

Ribavirin may antagonize the cell culture antiviral activity of stavudine and zidovudine against HIV. Ribavirin has been shown in cell culture to inhibit phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine, which could lead to decreased antiretroviral activity. However, in a study with another pegylated interferon in combination with ribavirin, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV/HCV virologic suppress) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n=18), stavudine (n=10), or zidovudine (n=6) were coadministered as part of a multidrug regimen in HIV/HCV co-infected subjects. Therefore, concomitant use of ribavirin with either of these drugs should be used with caution.

7.3 Drugs Metabolized by Cytochrome P-450

Results of *in vitro* studies using both human and rat liver microsome preparations indicated little or no cytochrome P-450 enzyme-mediated metabolism of ribavirin, with minimal potential for P-450 enzyme-based drug interactions.

No pharmacokinetic interactions were noted between INTRON A and REBETOL capsules in a multiple-dose pharmacokinetic study.

7.4 Azathioprine

The use of ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patients receiving azathioprine has been reported to induce severe pancytopenia and may increase the risk of azathioprine-related myelotoxicity. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMDH) is required for one of the metabolic pathways of azathioprine. Ribavirin is known to inhibit IMDH, thereby leading to accumulation of an azathioprine metabolite, 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTITP), which is associated with myelotoxicity (neutropenia, thrombocytopenia, and anemia). Patients receiving azathioprine with ribavirin should have complete blood counts, including platelet counts, monitored weekly for the first month, twice monthly for the second and third months of treatment, then monthly or more frequently if dosage or other therapy changes are necessary *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X

[See Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Nonclinical Toxicology (13.1)].

Treatment and Post-treatment:

Potential Risk to the Fetus:

Ribavirin is known to accumulate in intracellular components from where it is cleared very slowly. It is not known whether ribavirin contained in sperm will exert a potential teratogenic effect upon fertilization of the ova. In a study in rats, it was concluded that dominant lethality was not induced by ribavirin at doses up to 200 mg/kg for 5 days (estimated human equivalent doses of 7.14 to 28.6 mg/kg, based on body surface area adjustment for a 60 kg adult; up to 1.7 times the maximum recommended human dose of ribavirin). However, because of the potential human teratogenic effects of ribavirin, male patients should be advised to take every precaution to avoid risk of pregnancy for their female partners.

Women of childbearing potential should not receive REBETOL unless they are using effective contraception (two reliable forms) during the therapy period. In addition, effective contraception should be utilized for 6 months post-therapy based on a multiple-dose half-life ($t_{1/2}$) of ribavirin of 12 days.

Male patients and their female partners must practice effective contraception (two reliable forms) during treatment with REBETOL and for the 6-month post-therapy period (e.g., 15 half-lives for ribavirin clearance from the body).

A Ribavirin Pregnancy Registry has been established to monitor maternal-fetal outcomes of pregnancies in female patients and female partners of male patients exposed to ribavirin during treatment and for 6 months following cessation of treatment. Physicians and patients are encouraged to report such cases by calling 1-800-593-2214.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether the REBETOL product is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from the drug in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to delay or discontinue REBETOL.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of REBETOL in combination with PegIntron has not been established in pediatric patients below the age of 3 years. For treatment with REBETOL/INTRON A, evidence of disease progression, such as hepatic inflammation and fibrosis, as well as prognostic factors for response, HCV genotype and viral load should be considered when deciding to treat a pediatric patient. The benefits of treatment should be weighed against the safety findings observed.

Long-term follow-up data in pediatric subjects indicates that REBETOL in combination with PegIntron or with INTRON A may induce a growth inhibition that results in reduced height in some patients *[see Warnings and Precautions (5.9) and Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

Suicidal ideation or attempts occurred more frequently among pediatric patients, primarily adolescents, compared to adult patients (2.4% vs. 1%) during treatment and off-therapy follow-up *[see Warnings and Precautions (5.10)]*. As in adult patients, pediatric patients experienced other psychiatric adverse reactions (e.g., depression, emotional lability, somnolence), anemia, and neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of REBETOL/INTRON A or PegIntron therapy did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine if they respond differently from younger subjects.

REBETOL is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients often have decreased renal function, care should be taken in dose selection. Renal function should be monitored and dosage adjustments should be made accordingly. REBETOL should not be used in patients with creatinine clearance less than 50 mL/min *[see Contraindications (4)]*.

In general, REBETOL capsules should be administered to elderly patients cautiously, starting at the lower end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic and cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. In clinical trials, elderly subjects had a higher frequency of anemia (67%) than younger patients (28%) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

8.6 Organ Transplant Recipients

The safety and efficacy of INTRON A and PegIntron alone or in combination with REBETOL for the treatment of hepatitis C in liver or other organ transplant recipients have not been established. In a small (n=16) single-center, uncontrolled case experience, renal failure in renal allograft recipients receiving interferon alpha and ribavirin combination therapy was more frequent than expected from the center's previous experience with renal allograft recipients not receiving combination therapy. The relationship of the renal failure to renal allograft rejection is not clear.

8.7 HIV or HBV Co-infection

The safety and efficacy of PegIntron/REBETOL and INTRON A/REBETOL for the treatment of patients with HCV co-infected with HIV or HBV have not been established.

10 OVERDOSAGE

There is limited experience with overdosage. Acute ingestion of up to 20 g of REBETOL capsules, INTRON A ingestion of up to 120 million units, and subcutaneous doses of INTRON A up to 10 times the recommended doses have been reported. Primary effects that have been observed are increased incidence and severity of the adverse reactions related to the therapeutic use of INTRON A and REBETOL. However, hepatic enzyme abnormalities, renal failure, hemorrhage, and myocardial infarction have been reported with administration of single subcutaneous doses of INTRON A that exceed dosing recommendations.

There is no specific antidote for INTRON A or REBETOL overdose, and hemodialysis and peritoneal dialysis are not effective for treatment of overdose of these agents.

11 DESCRIPTION

REBETOL (ribavirin), is a synthetic nucleoside analogue (purine analogue). The chemical name of ribavirin is 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide and has the following structural formula (see **Figure 1**).

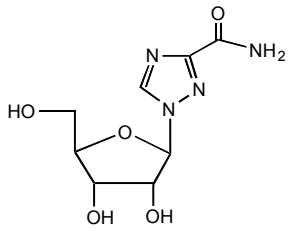


Figure 1: Structural Formula

Ribavirin is a white, crystalline powder. It is freely soluble in water and slightly soluble in anhydrous alcohol. The empirical formula is $C_8H_{12}N_4O_5$ and the molecular weight is 244.21.

REBETOL capsules consist of a white powder in a white, opaque, gelatin capsule. Each capsule contains 200 mg ribavirin and the inactive ingredients microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. The capsule shell consists of gelatin, sodium lauryl sulfate, silicon dioxide, and titanium dioxide. The capsule is printed with edible blue pharmaceutical ink which is made of shellac, anhydrous ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, propylene glycol, ammonium hydroxide, and FD&C Blue #2 aluminum lake.

REBETOL oral solution is a clear, colorless to pale or light yellow bubble gum-flavored liquid. Each milliliter of the solution contains 40 mg of ribavirin and the inactive ingredients sucrose, glycerin, sorbitol, propylene glycol, sodium citrate, citric acid, sodium benzoate, natural and artificial flavor for bubble gum #15864, and water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ribavirin is an antiviral agent *[see Microbiology (12.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Single- and multiple-dose pharmacokinetic properties in adults are summarized in **Table 11.** Ribavirin was rapidly and extensively absorbed following oral administration. However, due to first-pass metabolism, the absolute bioavailability averaged 64% (44%). There was a linear relationship between dose and AUC_{tf} (AUC from time zero to last measurable concentration) following single doses of 200 to 1200 mg ribavirin. The relationship between dose and C_{max} was curvilinear, tending to asymptote above single doses of 400 to 600 mg.

Upon multiple oral dosing, based on AUC_{12hr}, a 6-fold accumulation of ribavirin was observed in plasma. Following oral dosing with 600 mg twice daily, steady-state was reached by approximately 4 weeks, with mean steady-state plasma concentrations of 2200 ng/mL (37%). Upon discontinuation of dosing, the mean half-life was 298 (30%) hours, which probably reflects slow elimination from nonplasma compartments.

Effect of Antacid on Absorption of Ribavirin: Coadministration of REBETOL capsules with an antacid containing magnesium, aluminum, and simethicone resulted in a 14% decrease in mean ribavirin AUC_{tf}. The clinical relevance of results from this single-dose study is unknown.

Table 11: **Mean (% CV) Pharmacokinetic Parameters for REBETOL When Administered Individually to Adults**

Parameter	REBETOL		
	Single-Dose 600 mg Oral Solution (N=14)	**Single-Dose 600 mg Capsules** (N=12)	**Multiple-Dose 600 mg Capsules twice daily** (N=12)
T_{max} (hr)	1.00 (34)	1.7 (46)*****	3 (60)
C_{max} (ng/mL)	872 (42)	782 (37)	3680 (85)
AUC_{tf} (ng·hr/mL)	14,098 (38)	13,400 (48)	228,000 (25)
$T_{1/2}$ (hr)		43.6 (47)	298 (30)
Apparent Volume of Distribution (L)		2825 (9)[†]	
Apparent Clearance (L/hr)		38.2 (40)	
Absolute Bioavailability		64% (44)[‡]	

***** N=11.

[†] Data obtained from a single-dose pharmacokinetic study using ^{14}C labeled ribavirin; N=5.

[‡] N=6.

Tissue Distribution: Ribavirin transport into nonplasma compartments has been most extensively studied in red blood cells, and has been identified to be primarily via an e_s-type equilibrative nucleoside transporter. This type of transporter is present on virtually all cell types and may account for the extensive volume of distribution. Ribavirin does not bind to plasma proteins.

Metabolism and Excretion: Ribavirin has two pathways of metabolism: (i) a reversible phosphorylation pathway in nucleated cells; and (ii) a degradative pathway involving deribosylation and amide hydrolysis to yield a triazole carboxylic acid metabolite. Ribavirin and its triazole carboxamide and triazole carboxylic acid metabolites are excreted renally. After oral administration of 600 mg of ^{14}C-ribavirin, approximately 61% and 12% of the radioactivity was eliminated in the urine and feces, respectively, in 336 hours. Unchanged ribavirin accounted for 17% of the administered dose.

Special Populations:

Renal Dysfunction

The pharmacokinetics of ribavirin were assessed after administration of a single oral dose (400 mg) of ribavirin to non HCV-infected subjects with varying degrees of renal dysfunction. The mean AUC_{tf} value was threefold greater in subjects with creatinine clearance values between 10 to 30 mL/min when compared to control subjects (creatinine clearance greater than 90 mL/min). In subjects with creatinine clearance values between 30 to 60 mL/min, AUC_{tf} was twofold greater when compared to control subjects. The increased AUC_{tf} appears to be due to reduction of renal and nonrenal clearance in these subjects. Phase 3 efficacy trials included subjects with creatinine clearance values greater than 50 mL/min. The multiple-dose

pharmacokinetics of ribavirin cannot be accurately predicted in patients with renal dysfunction. Ribavirin is not effectively removed by hemodialysis. Patients with creatinine clearance less than 50 mL/min should not be treated with REBETOL *[see Contraindications (4)]*.

Hepatic Dysfunction

The effect of hepatic dysfunction was assessed after a single oral dose of ribavirin (600 mg). The mean AUC_{tf} values were not significantly different in subjects with mild, moderate, or severe hepatic dysfunction (Child-Pugh Classification A, B, or C) when compared to control subjects. However, the mean C_{max} values increased with severity of hepatic dysfunction and was twofold greater in subjects with severe hepatic dysfunction when compared to control subjects.

Elderly Patients

Pharmacokinetic evaluations in elderly subjects have not been performed.

Gender

There were no clinically significant pharmacokinetic differences noted in a single-dose trial of 18 male and 18 female subjects.

Pediatric Patients

Multiple-dose pharmacokinetic properties for REBETOL capsules and INTRON A in pediatric subjects with chronic hepatitis C between 5 and 16 years of age are summarized in **Table 12.** The pharmacokinetics of REBETOL and INTRON A (dose-normalized) are similar in adults and pediatric subjects.

Complete pharmacokinetic characteristics of REBETOL oral solution have not been determined in pediatric subjects. Ribavirin C_{min} values were similar following administration of REBETOL oral solution or REBETOL capsules during 48 weeks of therapy in pediatric subjects (3 to 16 years of age).

Table 12: **Mean (% CV) Multiple-dose Pharmacokinetic Parameters for INTRON A and REBETOL Capsules When Administered to Pediatric Subjects with Chronic Hepatitis C**

Parameter	REBETOL 15 mg/kg/day as 2 divided doses (N=17)	INTRON A 3 MIU/m^2 three times weekly (N=54)
T_{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C_{max} (ng/mL)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Apparent Clearance L/hr/kg	0.27 (27)	ND†

* AUC_{12} (ng·hr/mL) for REBETOL; $AUC_{0\text{-}24}$ (IU·hr/mL) for INTRON A.

† ND=not done.

Note: numbers in parenthesis indicate % coefficient of variation.

A clinical trial in pediatric subjects with chronic hepatitis C between 3 and 17 years of age was conducted in which pharmacokinetics for PegIntron and REBETOL (capsules and oral solution) were evaluated. In pediatric subjects receiving body surface area-adjusted dosing of PegIntron at 60 mcg/m^2/week, the log transformed ratio estimate of exposure during the dosing interval was predicted to be 58% [90% CI: 141%, 177%] higher than observed in adults receiving 1.5 mcg/kg/week. The pharmacokinetics of REBETOL (dose-normalized) in this trial were similar to those reported in a prior study of REBETOL in combination with INTRON A in pediatric subjects and in adults.

Effect of Food on Absorption of Ribavirin

Both AUC_{tf} and C_{max} increased by 70% when REBETOL capsules were administered with a high-fat meal (841 kcal, 53.8 g fat, 31.6 g protein, and 57.4 g carbohydrate) in a single-dose pharmacokinetic study *[see Dosage and Administration (2)]*.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

The mechanism by which ribavirin contributes to its antiviral efficacy in the clinic is not fully understood. Ribavirin has direct antiviral activity in tissue culture against many RNA viruses. Ribavirin increases the mutation frequency in the genomes of several viruses and ribavirin triphosphate inhibits HCV polymerase in a biochemical reaction.

Antiviral Activity in Cell Culture

The antiviral activity of ribavirin in the HCV-replicon is not well understood and has not been defined because of the cellular toxicity of ribavirin. Direct antiviral activity has been observed in tissue culture of other RNA viruses. The anti-HCV activity of interferon was demonstrated in cell containing self-replicating HCV-RNS (HCV replicon cells) or HCV infection.

Resistance

HCV genotypes show wide variability in their response to pegylated recombinant human interferon/ribavirin therapy. Genetic changes associated with the variable response have not been identified.

Cross-resistance

There is no reported cross-resistance between pegylated/non-pegylated interferons and ribavirin.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Ribavirin did not cause an increase in any tumor type when administered for 6 months in the transgenic p53 deficient mouse model at doses up to 300 mg/kg (estimated human equivalent of 25 mg/kg based on body surface area adjustment for a 60 kg adult; approximately 1.9 times the maximum recommended human daily dose). Ribavirin was noncarcinogenic when administered for 2 years to rats at doses up to 40 mg/kg (estimated human equivalent of 5.71 mg/kg based on body surface area adjustment for a 60 kg adult).

Mutagenesis

Ribavirin demonstrated increased incidences of mutation and cell transformation in multiple genotoxicity assays. Ribavirin was active in the Balb/3T3 *In Vitro* Cell Transformation Assay. Mutagenic activity was observed in the mouse lymphoma assay, and at doses of 20 to 200 mg/kg (estimated human equivalent of 1.67 to 16.7 mg/kg, based on body surface area adjustment for a 60 kg adult; 0.1 to 1 times the maximum recommended human 24-hour dose of ribavirin) in a mouse micronucleus assay. A dominant lethal assay in rats was negative, indicating that if mutations occurred in rats they were not transmitted through male gametes.

Impairment of Fertility

Ribavirin demonstrated significant embryocidal and teratogenic effects at doses well below the recommended human dose in all animal species in which adequate studies have been conducted. Malformations of the skull, palate, eye, jaw, limbs, skeleton, and gastrointestinal tract were noted. The incidence and severity of teratogenic effects increased with escalation of the drug dose. Survival of fetuses and offspring was reduced. In conventional embryotoxicity/teratogenicity studies in rats and rabbits, observed no-effect dose levels were well below those for proposed clinical use (0.3 mg/kg/day for both the rat and rabbit; approximately 0.06 times the recommended human 24-hour dose of ribavirin). No maternal toxicity or effects on offspring were observed in a peri/postnatal toxicity study in rats dosed orally at up to 1 mg/kg/day (estimated human equivalent dose of 0.17 mg/kg based on body surface area adjustment for a 60 kg adult; approximately 0.01 times the maximum recommended human 24-hour dose of ribavirin) *[see Contraindications (4)*, *and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Fertile women and partners of fertile women should not receive REBETOL unless the patient and his/her partner are using effective contraception (two reliable forms). Based on a multiple-dose half-life ($t_{1/2}$) of ribavirin of 12 days, effective contraception must be utilized for 6 months post-therapy (e.g., 15 half-lives of clearance for ribavirin).

REBETOL should be used with caution in fertile men. In studies in mice to evaluate the time course and reversibility of ribavirin-induced testicular degeneration at doses of 15 to 150 mg/kg/day (estimated human equivalent of 1.25 to 12.5 mg/kg/day, based on body surface area adjustment for a 60-kg adult; 0.1-0.8 times the maximum human 24-hour dose of ribavirin) administered for 3 or 6 months, abnormalities in sperm occurred. Upon cessation of treatment, essentially total recovery from ribavirin-induced testicular toxicity was apparent within 1 or 2 spermatogenesis cycles.

13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

Long-term studies in the mouse and rat [18 to 24 months; doses of 20 to 75 and 10 to 40 mg/kg/day, respectively (estimated human equivalent doses of 1.67 to 6.25 and 1.43 to 5.71 mg/kg/day, respectively, based on body surface area adjustment for a 60 kg adult; approximately 0.1 to 0.4 times the maximum human 24-hour dose of ribavirin)] have demonstrated a relationship between chronic ribavirin exposure and increased incidences of vascular lesions (microscopic hemorrhages) in mice. In rats, retinal degeneration occurred in controls, but the incidence was increased in ribavirin-treated rats.

In a study in which rat pups were dosed postnatally with ribavirin at doses of 10, 25, and 50 mg/kg/day, drug-related deaths occurred at 50 mg/kg (at rat pup plasma concentrations below human plasma concentrations at the human therapeutic dose) between study Days 13 and 48. Rat pups dosed from postnatal Days 7 through 63 demonstrated a minor, dose-related decrease in overall growth at all doses, which was subsequently manifested as slight decreases in body weight, crown-rump length, and bone length. These effects showed evidence of reversibility, and no histopathological effects on bone were observed. No ribavirin effects were observed regarding neurobehavioral or reproductive development.

14 CLINICAL STUDIES

Clinical Study 1 evaluated PegIntron monotherapy. See PegIntron labeling for information about this trial.

14.1 REBETOL/PegIntron Combination Therapy

Adult Subjects

Study 2

A randomized trial compared treatment with two PegIntron/REBETOL regimens [PegIntron 1.5 mcg/kg subcutaneously once weekly/REBETOL 800 mg orally daily (in divided doses); PegIntron 1.5 mcg/kg subcutaneously once weekly for 4 weeks then 0.5 mcg/kg subcutaneously once weekly for 44 weeks/REBETOL 1000 or 1200 mg orally daily (in divided doses)] with INTRON A [3 MIU subcutaneously three times weekly/REBETOL 1000 or 1200 mg orally daily (in divided doses)] in 1530 adults with chronic hepatitis C. Interferon-naïve subjects were treated for 48 weeks and followed for 24 weeks post-treatment. Eligible subjects had compensated liver disease, detectable HCV-RNA, elevated ALT, and liver histopathology consistent with chronic hepatitis.

Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment (see **Table 13**). The response rate to the PegIntron 1.5 mcg/kg and ribavirin 800 mg dose was higher than the response rate to INTRON A/REBETOL (see **Table 13**).The response rate to PegIntron 1.5→0.5 mcg/kg/REBETOL was essentially the same as the response to INTRON A/REBETOL (data not shown).

Table 13: Rates of Response to Combination Treatment – Study 2

	PegIntron 1.5 mcg/kg once weekly REBETOL 800 mg once daily	**INTRON A 3 MIU three times weekly REBETOL 1000/1200 mg once daily**
Overall response*,†	52% (264/511)	46% (231/505)
Genotype 1	41% (141/348)	33% (112/343)
Genotype 2-6	75% (123/163)	73% (119/162)

* Serum HCV-RNA was measured with a research-based quantitative polymerase chain reaction assay by a central laboratory.

† Difference in overall treatment response (PegIntron/REBETOL vs. INTRON A/REBETOL) is 6% with 95% confidence interval of (0.18, 11.63) adjusted for viral genotype and presence of cirrhosis at baseline. Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment.

Subjects with viral genotype 1, regardless of viral load, had a lower response rate to PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL (800 mg) compared to subjects with other viral genotypes. Subjects with both poor prognostic factors (genotype 1 and high viral load) had a response rate of 30% (78/256) compared to a response rate of 29% (71/247) with INTRON A/REBETOL combination therapy.

Subjects with lower body weight tended to have higher adverse-reaction rates *[see Adverse Reactions (6.1)]* and higher response rates than subjects with higher body weights. Differences in response rates between treatment arms did not substantially vary with body weight.

Treatment response rates with PegIntron/REBETOL combination therapy were 49% in men and 56% in women. Response rates were lower in African American and Hispanic subjects and higher in Asians compared to Caucasians. Although African Americans had a higher proportion of poor prognostic factors compared to Caucasians, the number of non-Caucasians studied (11% of the total) was insufficient to allow meaningful conclusions about differences in response rates after adjusting for prognostic factors in this trial.

Liver biopsies were obtained before and after treatment in 68% of subjects. Compared to baseline, approximately two-thirds of subjects in all treatment groups were observed to have a modest reduction in inflammation.

Study 3

In a large United States community-based trial, 4913 subjects with chronic hepatitis C were randomized to receive PegIntron 1.5 mcg/kg subcutaneously once weekly in combination with a REBETOL dose of 800 to 1400 mg (weight-based dosing [WBD]) or 800 mg (flat) orally daily (in divided doses) for 24 or 48 weeks based on genotype. Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA (based on an assay with a lower limit of detection of 125 IU/mL) at 24 weeks post-treatment.

Treatment with PegIntron 1.5 mcg/kg and REBETOL 800 to 1400 mg resulted in a higher sustained virologic response compared to PegIntron in combination with a flat 800 mg daily dose of REBETOL. Subjects weighing greater than 105 kg obtained the greatest benefit with WBD, although a modest benefit was also observed in subjects weighing greater than 85 to 105 kg (see **Table 14**). The benefit of WBD in subjects weighing greater than 85 kg was observed with HCV genotypes 1-3. Insufficient data were available to reach conclusions regarding other genotypes. Use of WBD resulted in an increased incidence of anemia *[see Adverse Reactions (6.1)].*

Table 14: SVR Rate by Treatment and Baseline Weight - Study 3

Treatment Group	Subject Baseline Weight			
	<65 kg (<143 lb)	65-85 kg (143-188 lb)	>85-105 kg (>188-231 lb)	>105 kg (>231 lb)
WBD*	50% (173/348)	45% (449/994)	42% (351/835)	47% (138/292)
Flat	51% (173/342)	44% (443/1011)	39% (318/819)	33% (91/272)

* *P*=0.01, primary efficacy comparison (based on data from subjects weighing 65 kg or higher at baseline and utilizing a logistic regression analysis that includes treatment [WBD or Flat], genotype and presence/absence of advanced fibrosis, in the model).

A total of 1552 subjects weighing greater than 65 kg in Study 3 had genotype 2 or 3 and were randomized to 24 or 48 weeks of therapy. No additional benefit was observed with the longer treatment duration.

Study 4

A large randomized trial compared the safety and efficacy of treatment for 48 weeks with two PegIntron/REBETOL regimens [PegIntron 1.5 mcg/kg and 1 mcg/kg subcutaneously once weekly both in combination with REBETOL 800 to 1400 mg PO daily (in two divided doses)] and Pegasys 180 mcg subcutaneously once weekly in combination with Copegus 1000 to 1200 mg PO daily (in two divided doses) in 3070 treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1. In this trial, lack of early virologic response (undetectable HCV-RNA or greater than or equal to 2 $\log_{10}$ reduction from baseline) by treatment Week 12 was the criterion for discontinuation of treatment. SVR was defined as undetectable HCV-RNA (Roche COBAS TaqMan assay, a lower limit of quantitation of 27 IU/mL) at 24 weeks post-treatment (see **Table 15**).

Table 15: SVR Rate by Treatment – Study 4

% (number) of Subjects		
PegIntron 1.5 mcg/kg/REBETOL	PegIntron 1 mcg/kg/REBETOL	Pegasys 180 mcg/Copegus
40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)

Overall SVR rates were similar among the three treatment groups. Regardless of treatment group, SVR rates were lower in subjects with poor prognostic factors. Subjects with poor prognostic factors randomized to PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL or Pegasys/Copegus, however, achieved higher SVR rates compared to similar subjects randomized to PegIntron 1 mcg/kg/REBETOL. For the PegIntron 1.5 mcg/kg and REBETOL dose, SVR rates for subjects with and without the following prognostic factors were as follows: cirrhosis (10% vs. 42%), normal ALT levels (32% vs. 42%), baseline viral load greater than 600,000 IU/mL (35% vs. 61%), 40 years of age and older (38% vs. 50%), and African American race (23% vs. 44%). In subjects with undetectable HCV-RNA at treatment Week 12 who received PegIntron (1.5 mcg/kg)/REBETOL, the SVR rate was 81% (328/407).

Study 5 - REBETOL/PegIntron Combination Therapy in Prior Treatment Failures

In a noncomparative trial, 2293 subjects with moderate to severe fibrosis who failed previous treatment with combination alpha interferon/ribavirin were re-treated with PegIntron, 1.5 mcg/kg subcutaneously, once weekly, in combination with weight adjusted ribavirin. Eligible subjects included prior nonresponders (subjects who were HCV-RNA positive at the end of a minimum 12 weeks of treatment) and prior relapsers (subjects who were HCV-RNA negative at the end of a minimum 12 weeks of treatment and subsequently relapsed after post-treatment follow-up). Subjects who were negative at Week 12 were treated for 48 weeks and followed for 24 weeks post-treatment. Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment (measured using a research-based test, limit of detection 125 IU/mL). The overall response rate was 22% (497/2293) (99% CI: 19.5, 23.9). Subjects with the following characteristics were less likely to benefit from re-treatment: previous nonresponse, previous pegylated interferon treatment, significant bridging fibrosis or cirrhosis, and genotype 1 infection.

The re-treatment sustained virologic response rates by baseline characteristics are summarized in **Table 16.**

Table 16: SVR Rates by Baseline Characteristics of Prior Treatment Failures - Study 5

HCV Genotype/ Metavir Fibrosis Score	Overall SVR by Previous Response and Treatment			
	Nonresponder		Relapser	
	interferon alfa/ribavirin % (number of subjects)	peginterferon (2a and 2b combined)/ribavirin % (number of subjects)	interferon alfa/ribavirin % (number of subjects)	peginterferon (2a and 2b combined)/ribavirin % (number of subjects)
Overall	18 (158/903)	6 (30/476)	43 (130/300)	35 (113/344)
HCV 1	13 (98/761)	4 (19/431)	32 (67/208)	23 (56/243)
F2	18 (36/202)	6 (7/117)	42 (33/79)	32 (23/72)
F3	16 (38/233)	4 (4/112)	28 (16/58)	21 (14/67)
F4	7 (24/325)	4 (8/202)	26 (18/70)	18 (19/104)

HCV 2/3	49 (53/109)	36 (10/28)	67 (54/81)	57 (52/92)
F2	68 (23/34)	56 (5/9)	76 (19/25)	61 (11/18)
F3	39 (11/28)	38 (3/8)	67 (18/27)	62 (18/29)
F4	40 (19/47)	18 (2/11)	59 (17/29)	51 (23/45)
HCV 4	17 (5/29)	7 (1/15)	88 (7/8)	50 (4/8)

Achievement of an undetectable HCV-RNA at treatment Week 12 was a strong predictor of SVR. In this trial, 1470 (64%) subjects did not achieve an undetectable HCV-RNA at treatment Week 12, and were offered enrollment into long-term treatment trials, due to an inadequate treatment response. Of the 823 (36%) subjects who were HCV-RNA undetectable at treatment Week 12, those infected with genotype 1 had an SVR of 48% (245/507), with a range of responses by fibrosis scores (F4-F2) of 39-55%. Subjects infected with genotype 2/3 who were HCV-RNA undetectable at treatment Week 12 had an overall SVR of 70% (196/281), with a range of responses by fibrosis scores (F4-F2) of 60-83%. For all genotypes, higher fibrosis scores were associated with a decreased likelihood of achieving SVR.

Pediatric Subjects

Previously untreated pediatric subjects 3 to 17 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA were treated with REBETOL 15 mg/kg per day and PegIntron 60 mcg/m^2 once weekly for 24 or 48 weeks based on HCV genotype and baseline viral load. All subjects were to be followed for 24 weeks post-treatment. A total of 107 subjects received treatment, of which 52% were female, 89% were Caucasian, and 67% were infected with HCV Genotype 1. Subjects infected with Genotypes 1, 4 or Genotype 3 with HCV-RNA greater than or equal to 600,000 IU/mL received 48 weeks of therapy while those infected with Genotype 2 or Genotype 3 with HCV-RNA less than 600,000 IU/mL received 24 weeks of therapy. The trial results are summarized in **Table 17**.

Table 17: Sustained Virologic Response Rates by Genotype and Assigned Treatment Duration – Pediatric Trial

	All Subjects N=107	
	24 Weeks	48 Weeks
Genotype	Virologic Response N*,† (%)	Virologic Response N*,† (%)
All	26/27 (96.3)	44/80 (55.0)
1	-	38/72 (52.8)
2	14/15 (93.3)	-
3‡	12/12 (100)	2/3 (66.7)
4	-	4/5 (80.0)

* Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment.

† N=number of responders/number of subjects with given genotype, and assigned treatment duration.

‡ Subjects with genotype 3 low viral load (less than 600,000 IU/mL) were to receive 24 weeks of treatment while those with genotype 3 and high viral load were to receive 48 weeks of treatment.

14.2 REBETOL/INTRON A Combination Therapy

Adult Subjects

Previously Untreated Subjects

Adults with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA (assessed by a central laboratory using a research-based RT-PCR assay) who were previously untreated with alpha interferon therapy were enrolled into two multicenter, double-blind trials (US and international) and randomized to receive REBETOL capsules 1200 mg/day (1000 mg/day for subjects weighing less than or equal to 75 kg) and INTRON A 3 MIU three times weekly or INTRON A and placebo for 24 or 48 weeks followed by 24 weeks of off-therapy follow-up. The international trial did not contain a 24-week INTRON A and placebo treatment arm. The US trial enrolled 912 subjects who, at baseline, were 67% male, 89% Caucasian with a mean Knodell HAI score (I+II+III) of 7.5, and 72% genotype 1. The international trial, conducted in Europe, Israel, Canada, and Australia, enrolled 799 subjects (65% male, 95% Caucasian, mean Knodell score 6.8, and 58% genotype 1).

Trial results are summarized in **Table 18**.

Table 18: **Virologic and Histologic Responses: Previously Untreated Subjects***

	US Trial				**International Trial**		
	24 weeks of treatment		**48 weeks of treatment**		**24 weeks of treatment**	**48 weeks of treatment**	
	INTRON A/ REBETOL (N=228)	**INTRON A/ Placebo** (N=231)	**INTRON A/ REBETOL** (N=228)	**INTRON A/ Placebo** (N=225)	**INTRON A/ REBETOL** (N=265)	**INTRON A/ REBETOL** (N=268)	**INTRON A/ Placebo** (N=266)
Virologic Response							
Responder†	65 (29)	13 (6)	85 (37)	27 (12)	86 (32)	113 (42)	46 (17)
Nonresponder	147 (64)	194 (84)	110 (48)	168 (75)	158 (60)	120 (45)	196 (74)
Missing Data	16 (7)	24 (10)	33 (14)	30 (13)	21 (8)	35 (13)	24 (9)
Histologic Response							
Improvement‡	102 (45)	77 (33)	96 (42)	65 (29)	103 (39)	102 (38)	69 (26)
No improvement	77 (34)	99 (43)	61 (27)	93 (41)	85 (32)	58 (22)	111 (41)
Missing Data	49 (21)	55 (24)	71 (31)	67 (30)	77 (29)	108 (40)	86 (32)

* Number (%) of subjects.
† Defined as HCV-RNA below limit of detection using a research-based RT-PCR assay at end of treatment and during follow-up period.
‡ Defined as post-treatment (end of follow-up) minus pretreatment liver biopsy Knodell HAI score (I+II+III) improvement of greater than or equal to 2 points.

Of subjects who had not achieved HCV-RNA below the limit of detection of the research-based assay by Week 24 of REBETOL/INTRON A treatment, less than 5% responded to an additional 24 weeks of combination treatment.

Among subjects with HCV Genotype 1 treated with REBETOL/INTRON A therapy who achieved HCV-RNA below the detection limit of the research-based assay by 24 weeks, those randomized to 48 weeks of treatment had higher virologic responses compared to those in the 24-week treatment group. There was no observed increase in response rates for subjects with HCV non-genotype 1 randomized to REBETOL/INTRON A therapy for 48 weeks compared to 24 weeks.

Relapse Subjects

Subjects with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA (assessed by a central laboratory using a research-based RT-PCR assay) who had relapsed following one or two courses of interferon therapy (defined as abnormal serum ALT levels) were enrolled into two multicenter, double-blind trials (US and international) and randomized to receive REBETOL 1200 mg/day (1000 mg/day for subjects weighing ≤75 kg) and INTRON A 3 MIU three times weekly or INTRON A and placebo for 24 weeks followed by 24 weeks of off-therapy follow-up. The US trial enrolled 153 subjects who, at baseline, were 67% male, 92% Caucasian with a mean Knodell HAI score (I+II+III) of 6.8, and 58% genotype 1. The international trial, conducted in Europe, Israel, Canada, and Australia, enrolled 192 subjects (64% male, 95% Caucasian, mean Knodell score 6.6, and 56% genotype 1). Trial results are summarized in **Table 19.**

Table 19: **Virologic and Histologic Responses: Relapse Subjects***

	US Trial		**International Trial**	
	INTRON A/ REBETOL (N=77)	**INTRON A/ Placebo** (N=76)	**INTRON A/ REBETOL** (N=96)	**INTRON A/ Placebo** (N=96)
Virologic Response				
Responder†	33 (43)	3 (4)	46 (48)	5 (5)
Nonresponder	36 (47)	66 (87)	45 (47)	91 (95)
Missing Data	8 (10)	7 (9)	5 (5)	0 (0)
Histologic Response				
Improvement‡	38 (49)	27 (36)	49 (51)	30 (31)
No improvement	23 (30)	37 (49)	29 (30)	44 (46)
Missing Data	16 (21)	12 (16)	18 (19)	22 (23)

* Number (%) of subjects.
† Defined as HCV-RNA below limit of detection using a research-based RT-PCR assay at end of treatment and during follow-up period.
‡ Defined as post-treatment (end of follow-up) minus pretreatment liver biopsy Knodell HAI score (I+II+III) improvement of greater than or equal to 2 points.

Virologic and histologic responses were similar among male and female subjects in both the previously untreated and relapse trials.

Pediatric Subjects

Pediatric subjects 3 to 16 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA (assessed by a central laboratory using a research-based RT-PCR assay) were treated with REBETOL 15 mg/kg per day and INTRON A 3 MIU/m^2 three times weekly for 48 weeks followed by 24 weeks of off-therapy follow-up. A total of 118 subjects received treatment, of which 57% were male, 80% Caucasian, and 78% genotype 1. Subjects less than 5 years of age received REBETOL oral solution and those 5 years of age or older received either REBETOL oral solution or capsules.

Trial results are summarized in **Table 20.**

Table 20: **Virologic Response: Previously Untreated Pediatric Subjects***

	INTRON A 3 MIU/m^2 three times weekly/ REBETOL 15 mg/kg/day
Overall Response† (N=118)	54 (46)
Genotype 1 (N=92)	33 (36)
Genotype non-1 (N=26)	21 (81)

* Number (%) of subjects.
† Defined as HCV-RNA below limit of detection using a research-based RT-PCR assay at end of treatment and during follow-up period.

Subjects with viral genotype 1, regardless of viral load, had a lower response rate to INTRON A/REBETOL combination therapy compared to subjects with genotype non-1, 36% vs. 81%. Subjects with both poor prognostic factors (genotype 1 and high viral load) had a response rate of 26% (13/50).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

REBETOL 200 mg Capsules are white, opaque capsules with REBETOL, 200 mg, and the Schering Corporation logo imprinted on the capsule shell; the capsules are packaged in a bottle containing 56 capsules (NDC 0085-1351-05), 70 capsules (NDC 0085-1385-07), and 84 capsules (NDC 0085-1194-03).

REBETOL Oral Solution 40 mg per mL is a clear, colorless to pale or light yellow bubble gum-flavored liquid and it is packaged in 4-oz amber glass bottles (100 mL/bottle) with child-resistant closures (NDC 0085-1318-01).

The bottle of REBETOL Capsules should be stored at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

REBETOL Oral Solution should be stored between 2-8°C (36-46°F) or at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-Approved Patient Labeling (Medication Guide).

Anemia

The most common adverse experience occurring with REBETOL capsules is anemia, which may be severe *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6)].* Patients should be advised that laboratory evaluations are required prior to starting therapy and periodically thereafter *[see Dosage and Administration (2.3)].* It is advised that patients be well hydrated, especially during the initial stages of treatment.

Pregnancy

Patients must be informed that REBETOL capsules and oral solution may cause birth defects and death of the unborn child. REBETOL must not be used by women who are pregnant or by men whose female partners are pregnant. Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients taking REBETOL. REBETOL should not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy. Patients must perform a pregnancy test monthly during therapy and for 6 months post therapy. Women of childbearing potential must be counseled about use of effective contraception (two reliable forms) prior to initiating therapy. Patients (male and female) must be advised of the teratogenic/embryocidal risks and must be instructed to practice effective contraception during REBETOL and for 6 months post therapy. Patients (male and female) should be advised to notify the physician immediately in the event of a pregnancy *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.1)].*

If pregnancy does occur during treatment or during 6 months post therapy, the patient must be advised of the teratogenic risk of REBETOL therapy to the fetus. Patients, or partners of patients, should immediately report any pregnancy that occurs during treatment or within 6 months after treatment cessation to their physician. Prescribers should report such cases by calling 1-800-593-2214.

Risks versus Benefits

Patients receiving REBETOL capsules should be informed of the benefits and risks associated with treatment, directed in its appropriate use, and referred to the patient **MEDICATION GUIDE**. Patients should be informed that the effect of treatment of hepatitis C infection on transmission is not known, and that appropriate precautions to prevent transmission of the hepatitis C virus should be taken.

Patients should be informed about what to do in the event they miss a dose of REBETOL; the missed dose should be taken as soon as possible during the same day. Patients should not double the next dose. Patients should be advised to contact their healthcare provider if they have questions.

REBETOL Oral Solution manufactured for:
Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manufactured by:
Bayer, Inc.
Pointe Claire, Quebec H9R 1B4, Canada

REBETOL Capsules manufactured by:
Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2003, 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

Trademarks depicted herein are the property of their respective owners.

uspi-mk8908-mtl-1601r031

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 200 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 200 mg of ribavirin.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 40 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule)

White, opaque and imprinted with blue ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rebetol is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4, and 5.1).

Rebetol is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) for paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents) not previously treated and without liver decompensation (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated, and monitored, by a physician experienced in the management of chronic hepatitis C.

Posology

Rebetol must be used in combination therapy as described in section 4.1.
Please refer to the corresponding Summary of Product Characteristics (SmPC) of medicinal products used in combination with Rebetol for additional prescribing information particular to that product and for further dosage recommendations on co-administration with Rebetol.

Rebetol capsules are to be administered orally each day in two divided doses (morning and evening) with food.

Adults
The recommended dose and duration of Rebetol depends on patient's weight and on the medicinal product that is used in combination. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol.

In the cases in which no specific dose recommendation is made, the following dose should be used:
Patient weight: < 75 kg =1,000 mg and > 75 kg = 1,200 mg.

Paediatric population
No data are available in children below 3 years of age.

Note: For patients who weigh < 47 kg, or are unable to swallow capsules, please refer to the SmPC for Rebetol 40 mg/mL oral solution.

Dosing of Rebetol for children and adolescent patients is determined by the patient body weight. For example, the body weight dosing used in conjunction with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b is shown in **Table 1**. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol as some combination regimens do not adhere to the Rebetol dosing guidance provided in **Table 1**.

Table 1 Rebetol dose based on body weight when used in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b in paediatric patients

Patient weight (kg)	Daily Rebetol dose	Number of 200 mg capsules
47 - 49	600 mg	3 capsules [a]
50 - 65	800 mg	4 capsules [b]
> 65	Refer to adult dose recommendations	

[a] 1 morning, 2 evening
[b] 2 morning, 2 evening

Dose modification for adverse reactions

Dose modification for adults
Dose reduction of Rebetol depends on the initial Rebetol posology which depends on the medicinal product that is used in combination with Rebetol.

If a patient has a serious adverse reaction potentially related to Rebetol, the Rebetol dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity.

Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration, cardiac status and indirect bilirubin concentration.

Table 2 Management of Adverse Reactions

Laboratory values	Reduce Rebetol dose* if:	Discontinue Rebetol if:
Haemoglobin in patients with No Cardiac Disease	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Haemoglobin: Patients with History of Stable Cardiac Disease	≥ 2 g/dL decrease in haemoglobin during any 4 week period during treatment (permanent dose reduction)	< 12 g/dL despite 4 weeks at reduced dose
Bilirubin – Indirect	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL (adults)

* For patients receiving a 1,000 mg (< 75 kg) or 1,200 mg (> 75 kg) dose, Rebetol dose should be reduced to 600 mg/day (administered as one 200 mg capsule in the morning and two 200 mg capsules in the evening). If the abnormality is reversed, Rebetol may be restarted at 600 mg daily, and further increased to 800 mg daily at the discretion of the treating physician. However, a return to higher doses is not recommended.
For patients receiving a 800 mg (< 65 kg)-1,000 mg (65-80 kg)-1,200 mg (81-105 kg) or 1,400 mg (> 105 kg) dose, 1st dose reduction of Rebetol is by 200 mg/day (except in patients receiving the 1,400 mg, dose reduction should be by 400 mg/day). If needed, 2nd dose reduction of Rebetol is by an additional 200 mg/day. Patients whose dose of Rebetol is reduced to 600 mg daily receive one 200 mg capsule in the morning and two 200 mg capsules in the evening.

In case of serious adverse reaction potentially related to medicinal products used in combination with Rebetol, refer to the corresponding SmPC of these medicinal products as some combination regimens do not adhere to the Rebetol dose modification and/or discontinuation guidelines as described in **Table 2**.

Dose modification for paediatric patients
Dose reduction in paediatric patients without cardiac disease follows the same guidelines as adult patients without cardiac disease regarding haemoglobin levels (**Table 2**).

There are no data for paediatric patients with cardiac disease (see section 4.4).

Table 3 provides guidelines for discontinuation based on the patient's indirect bilirubin concentration.

Table 3 Management of Adverse Reactions	
Laboratory values	Discontinue Rebetol if:
Bilirubin – Indirect	> 5 mg/dL (for > 4 weeks) (children and adolescents treated with interferon alfa-2b), or > 4 mg/dL (for > 4 weeks) (children and adolescents treated with peginterferon alfa-2b)

Special populations

Elderly (≥ 65 years of age)
There does not appear to be a significant age-related effect on the pharmacokinetics of Rebetol. However, as in younger patients, renal function must be determined prior to administration of Rebetol (see section 5.2).

Paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents)
Rebetol may be used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b (see section 4.4). The selection of Rebetol formulation is based on individual characteristics of the patient.
The safety and efficacy of ribavirin used together with direct-acting-anti-virals in these patients has not been established. No data are available.
Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for further dosage recommendations on co-administration.

Renal impairment
The pharmacokinetics of Rebetol is altered in patients with renal dysfunction due to reduction of apparent creatinine clearance in these patients (see section 5.2). Therefore, it is recommended that renal function be evaluated in all patients prior to initiation of Rebetol. Adult patients with moderate renal impairment (creatinine clearance of 30-50 mL/minute) should be administered alternating daily doses of 200 mg and 400 mg. Adult patients with severe renal impairment (creatinine clearance of < 30 mL/minute) and patients with End Stage Renal Disease (ESRD) or on haemodialysis should be administered Rebetol 200 mg/day. **Table 4** provides guidelines for dose modification for patients with renal dysfunction. Patients with impaired renal function should be more carefully monitored with respect to the development of anaemia. No data are available regarding dose modification for paediatric patients with renal impairment.

Table 4 Dosage Modification for Renal Impairment in Adult Patients	
Creatinine Clearance	**Rebetol Dose (daily)**
30 to 50 mL/min	Alternating doses, 200 mg and 400 mg every other day
Less than 30 mL/min	200 mg daily
Haemodialysis (ESRD)	200 mg daily

Hepatic impairment
No pharmacokinetic interaction appears between Rebetol and hepatic function (see section 5.2). For use in patients with decompensated cirrhosis, see the corresponding SmPC of the medicinal products used in combination with Rebetol.

Method of administration

Rebetol should be administered orally with food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see sections 4.4, 4.6 and 5.3). In females of childbearing potential, Rebetol must not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy.
- Breast-feeding.
- History of severe pre-existing cardiac disease, including unstable or uncontrolled cardiac disease, in the previous six months (see section 4.4).
- Haemoglobinopathies (e.g., thalassemia, sickle-cell anaemia).

Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for contraindications specific to these products.

4.4 Special warnings and precautions for use

Rebetol must be used in combination with other medicinal products (see section 5.1).

Please refer to the SmPC of (peg)interferon alfa for details on the recommendations of monitoring and management regarding the adverse reactions listed below before initiating therapy and other precautions associated with (peg)interferon alfa.

There are several serious adverse reactions associated with the combination therapy of Rebetol with (peg)interferon alfa. These include:
- Severe psychiatric and central nervous system effects (such as depression, suicidal ideation, attempted suicide and aggressive behaviour, etc.)
- Growth inhibition in children and adolescents that may be irreversible in some patients
- Increased thyroid stimulating hormone (TSH) in children and adolescents
- Severe ocular disorders
- Dental and periodontal disorders.

Paediatric population

When deciding not to defer combination treatment with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b until adulthood, it is important to consider that this combination therapy induced a growth inhibition that may be irreversible in some patients. The decision to treat should be made on a case by case.

Haemolysis

A decrease in haemoglobin levels to < 10 g/dL was observed in up to 14 % of adult patients and 7 % of children and adolescents treated with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b in clinical trials. Although Rebetol has no direct cardiovascular effects, anaemia associated with Rebetol may result in deterioration of cardiac function, or exacerbation of the symptoms of coronary disease, or both. Thus, Rebetol must be administered with caution to patients with pre-existing cardiac disease (see section 4.3). Cardiac status must be assessed before start of therapy and monitored clinically during therapy; if any deterioration occurs, therapy must be stopped (see section 4.2).

Cardiovascular

Adult patients with a history of congestive heart failure, myocardial infarction and/or previous or current arrhythmic disorders must be closely monitored. It is recommended that those patients who have pre-existing cardiac abnormalities have electrocardiograms taken prior to and during the course of treatment. Cardiac arrhythmias (primarily supraventricular) usually respond to conventional therapy but may require discontinuation of therapy. There are no data in children or adolescents with a history of cardiac disease.

Teratogenic risk

Prior to initiation of treatment with Rebetol the physician must comprehensively inform both male and female patients of the teratogenic risk of Rebetol, the necessity of effective and continuous contraception, the possibility that contraceptive methods may fail and the possible consequences of pregnancy should it occur during or following treatment with Rebetol (see section 4.6). For laboratory monitoring of pregnancy, please refer to Laboratory tests.

Acute hypersensitivity

If an acute hypersensitivity reaction (e.g., urticaria, angioedema, bronchoconstriction, anaphylaxis) develops, Rebetol must be discontinued immediately and appropriate medical therapy instituted. Transient rashes do not necessitate interruption of treatment.

Liver function

Any patient developing significant liver function abnormalities during treatment must be monitored closely. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for discontinuation or dose modification recommendations.

Renal impairment

The pharmacokinetics of Rebetol is altered in patients with renal dysfunction due to reduction of apparent clearance in these patients. Therefore, it is recommended that renal function be evaluated in all patients prior to initiation of Rebetol. Due to substantial increases in ribavirin plasma concentrations in patients with moderate and severe renal impairment, Rebetol dose adjustments are recommended in adult patients with creatinine clearance < 50 mL/minute. No data are available regarding dose modification for paediatric patients with renal impairment (see sections 4.2 and 5.2). Haemoglobin concentrations should be monitored closely during treatment and corrective action taken as necessary (see section 4.2).

Potential to exacerbate immunosuppression

Pancytopenia and bone marrow suppression have been reported in the literature to occur within 3 to 7 weeks after the administration of a peginterferon and Rebetol concomitantly with azathioprine. This myelotoxicity was reversible within 4 to 6 weeks upon withdrawal of HCV antiviral therapy and concomitant azathioprine and did not recur upon reintroduction of either treatment alone (see section 4.5).

HCV/HIV Co-infection

Mitochondrial toxicity and lactic acidosis:
Caution should be taken in HIV-positive subjects co-infected with HCV who receive nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) treatment (especially ddI and d4T) and associated interferon alfa/ribavirin treatment. In the HIV-positive population receiving an NRTI regimen, physicians should carefully monitor markers of mitochondrial toxicity and lactic acidosis when Rebetol is administered. For additional details see section 4.5.

Hepatic decompensation in HCV/HIV co-infected patients with advanced cirrhosis
Co-infected patients with advanced cirrhosis receiving combined anti-retroviral therapy (cART) may be at increased risk of hepatic decompensation and death. Other baseline factors in co-infected patients that may be associated with a higher risk of hepatic decompensation include treatment with didanosine and elevated bilirubin serum concentrations.
Co-infected patients receiving both antiretroviral (ARV) and anti-hepatitis treatment should be closely monitored, assessing their Child-Pugh score during treatment. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for discontinuation or dose modification recommendations. Patients progressing to hepatic decompensation should have their anti-hepatitis treatment immediately discontinued and the ARV treatment reassessed.

Haematological abnormalities in HCV/HIV co-infected patients
HCV/HIV co-infected patients receiving peginterferon alfa-2b/ribavirin treatment and cART may be at increased risk to develop haematological abnormalities (as neutropenia, thrombocytopenia and anaemia) compared to HCV mono-infected patients. Although, the majority of them could be managed by dose reduction, close monitoring of haematological parameters should be undertaken in this population of patients (see section 4.2 and below "Laboratory tests" and section 4.8).
Patients treated with Rebetol and zidovudine are at increased risk of developing anaemia; therefore, the concomitant use of Rebetol with zidovudine is not recommended (see section 4.5).

Patients with low CD4 counts
In patients co-infected with HCV/HIV, limited efficacy and safety data (N = 25) are available in subjects with CD4 counts less than 200 cells/µL. Caution is therefore warranted in the treatment of patients with low CD4 counts.

Please refer to the corresponding SmPC of the antiretroviral medicinal products that are to be taken concurrently with HCV therapy for awareness and management of toxicities specific for each product and the potential for overlapping toxicities with Rebetol.

Laboratory tests

Standard haematologic tests, blood chemistries (complete blood count [CBC] and differential, platelet count, electrolytes, serum creatinine, liver function tests, uric acid) and pregnancy tests must be conducted in all patients prior to initiating therapy. Acceptable baseline values that may be considered as a guideline prior to initiation of Rebetol therapy:

- Haemoglobin — Adult: ≥ 12 g/dL (females); ≥ 13 g/dL (males)
  Children and adolescents: ≥ 11 g/dL (females); ≥ 12 g/dL (males)

Laboratory evaluations are to be conducted at weeks 2 and 4 of therapy, and periodically thereafter as clinically appropriate. HCV-RNA should be measured periodically during treatment (see section 4.2).

Uric acid may increase with Rebetol due to haemolysis; therefore, the potential for development of gout must be carefully monitored in pre-disposed patients.

Information on excipients

Each Rebetol capsule contains 40 mg of lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Results of *in vitro* studies using both human and rat liver microsome preparations indicated no cytochrome P450 enzyme mediated metabolism of Rebetol. Rebetol does not inhibit cytochrome P450 enzymes. There is no evidence from toxicity studies that Rebetol induces liver enzymes. Therefore, there is a minimal potential for P450 enzyme-based interactions.

Rebetol, by having an inhibitory effect on inosine monophosphate dehydrogenase, may interfere with azathioprine metabolism possibly leading to an accumulation of 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), which has been associated with myelotoxicity in patients treated with azathioprine. The use of pegylated alpha interferons and Rebetol concomitantly with azathioprine should be avoided. In individual cases where the benefit of administering Rebetol concomitantly with azathioprine warrants the potential risk, it is recommended that close hematologic monitoring be done during concomitant azathioprine use to identify signs of myelotoxicity, at which time treatment with these medicines should be stopped (see section 4.4).

No interaction studies have been conducted with Rebetol and other medicinal products, except for peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b and antacids.

No pharmacokinetic interactions were noted between Rebetol and peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b in a multiple-dose pharmacokinetic study.

Antacid
The bioavailability of Rebetol 600 mg was decreased by co-administration with an antacid containing magnesium aluminium and simethicone; AUC_{tf} decreased 14 %. It is possible that the decreased bioavailability in this study was due to delayed transit of Rebetol or modified pH. This interaction is not considered to be clinically relevant.

Nucleoside analogues
Use of nucleoside analogs, alone or in combination with other nucleosides, has resulted in lactic acidosis. Pharmacologically, Rebetol increases phosphorylated metabolites of purine nucleosides *in vitro*. This activity could potentiate the risk of lactic acidosis induced by purine nucleoside analogs (e.g. didanosine or abacavir). Co-administration of Rebetol and didanosine is not recommended. Reports of mitochondrial toxicity, in particular lactic acidosis and pancreatitis, of which some fatal, have been reported (see section 4.4).
The exacerbation of anaemia due to Rebetol has been reported when zidovudine is part of the regimen used to treat HIV although the exact mechanism remains to be elucidated. The concomitant use of Rebetol with zidovudine is not recommended due to an increased risk of anaemia (see section 4.4). Consideration should be given to replacing zidovudine in a combination anti-retroviral treatment (ART) regimen if this is already established. This would be particularly important in patients with a known history of zidovudine induced anaemia.

Any potential for interactions may persist for up to two months (five half-lives for Rebetol) after cessation of Rebetol therapy due to the long half-life (see section 5.2).

There is no evidence that Rebetol interacts with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors.

Conflicting findings are reported in literature on co-administration between abacavir and Rebetol. Some data suggest that HIV/HCV co-infected patients receiving abacavir-containing ART may be at risk of a lower response rate to pegylated interferon/Rebetol therapy. Caution should be exercised when both medicines are co-administered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in males and females

Female patients
Rebetol must not be used by females who are pregnant (see sections 4.3 and 5.3). Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients (see section 5.3). Rebetol therapy must not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy. Females of childbearing potential must use an effective contraceptive during treatment and for four months after treatment has been concluded; routine monthly pregnancy tests must be performed during this time. If pregnancy does occur during treatment or within four months from stopping treatment, the patient must be advised of the significant teratogenic risk of Rebetol to the foetus (see section 4.4).

Male patients and their female partners
Extreme care must be taken to avoid pregnancy in partners of male patients taking Rebetol (see sections 4.3, 4.4 and 5.3). Rebetol accumulates intracellularly and is cleared from the body very slowly. It is unknown whether the Rebetol that is contained in sperm will exert its potential teratogenic or genotoxic effects on the human embryo/foetus. Although data on approximately 300 prospectively followed pregnancies with paternal exposure to Rebetol have not shown an increased risk of malformation compared to the general population, nor any specific pattern of malformation, either male patients or their female partners of childbearing age must be advised to use an effective contraceptive during treatment with Rebetol and for seven months after treatment. Routine monthly pregnancy tests must be performed during this time. Men whose partners are pregnant must be instructed to use a condom to minimise delivery of Rebetol to the partner.

Pregnancy

The use of Rebetol is contraindicated during pregnancy. Rebetol has been shown in preclinical studies to be teratogenic and genotoxic (see section 4.4 and 5.3).

Breast-feeding

It is not known whether Rebetol is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed infants, breast-feeding must be discontinued prior to initiation of treatment.

Fertility

Preclinical data
- Fertility: In animal studies, Rebetol produced reversible effects on spermatogenesis (see section 5.3).
- Teratogenicity: Significant teratogenic and/or embryocidal potential have been demonstrated for Rebetol in all animal species in which adequate studies have been conducted, occurring at doses as low as one twentieth of the recommended human dose (see section 5.3).
- Genotoxicity: Rebetol induces genotoxicity (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rebetol has no or negligible influence on the ability to drive and use machines; however, other medicinal products used in combination may have an effect. Thus, patients who develop fatigue, somnolence, or confusion during treatment must be cautioned to avoid driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The salient safety issue of Rebetol is haemolytic anaemia occurring within the first weeks of therapy. The haemolytic anaemia associated with Rebetol therapy may result in deterioration of cardiac function and/or worsening of pre-existing cardiac disease. An increase in uric acid and indirect bilirubin values associated with haemolysis were also observed in some patients.

The adverse reactions listed in this section are primarily derived from clinical trials and/or as adverse drug reactions from spontaneous reports when Rebetol was used in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b.

Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products that are used in combination with Rebetol for additional undesirable effects reported with these products.

Adults

Bitherapy with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b
The safety of Rebetol capsules is evaluated from data from four clinical trials in patients with no previous exposure to interferon (interferon-naïve patients): two trials studied Rebetol in combination with interferon alfa-2b, two trials studied Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b.

Patients who are treated with interferon alfa-2b and Rebetol after previous relapse from interferon therapy or who are treated for a shorter period are likely to have an improved safety profile than that described below.

Tabulated list of adverse reactions for adults

The adverse reactions listed in **Table 5** are based on experience from clinical trials in adult naïve patients treated for 1 year and post-marketing use. A certain number of adverse reactions, generally attributed to interferon therapy but that have been reported in the context of hepatitis C therapy (in combination with Rebetol) are also listed for reference in **Table 5**. Also, refer to peginterferon alfa-2b and interferon alfa-2b SmPCs for adverse reactions that may be attributable to interferons monotherapy. Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b

System Organ Class	**Adverse Reactions**
Infections and infestations	
Very common:	Viral infection, pharyngitis
Common:	Bacterial infection (including sepsis), fungal infection, influenza, respiratory tract infection, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, urinary tract infection
Uncommon:	Lower respiratory tract infection
Rare:	Pneumonia*
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Common:	Neoplasm unspecified

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Blood and lymphatic system disorders	
Very common:	Anaemia, neutropenia
Common:	Haemolitic anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathy, lymphopenia
Very rare:	Aplastic anaemia*
Not known:	Pure red cell aplasia, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura
Immune system disorders	
Uncommon:	Drug hypersensitivity
Rare:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (new or aggravated)
Not known:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, systemic lupus erythematosus, vasculitis, acute hypersensitivity reactions including urticaria, angioedema, bronchoconstriction, anaphylaxis
Endocrine disorders	
Common:	Hypothyroidism, hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common:	Anorexia
Common:	Hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydration, increased appetite
Uncommon:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemia*
Psychiatric disorders	
Very common:	Depression, anxiety, emotional lability, insomnia
Common:	Suicidal ideation, psychosis, aggressive behaviour, confusion, agitation, anger, mood altered, abnormal behaviour, nervousness, sleep disorder, decreased libido apathy, abnormal dreams, crying
Uncommon:	Suicide attempts, panic attack, hallucination
Rare:	Bipolar disorder*
Very rare:	Suicide*
Not known:	Homicidal ideation*, mania*, mental status change
Nervous system disorders	
Very common:	Headache, dizziness, dry mouth, concentration impaired
Common:	Amnesia, memory impairment, syncope, migraine, ataxia, paraesthaesia, dysphonia, taste loss, hypoaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, somnolence, disturbance in attention, tremor, dysgeusia
Uncommon:	Neuropathy, peripheral neuropathy
Rare:	Seizure (convulsion)*
Very rare:	Cerebrovascular haemorrhage*, cerebrovascular ischaemia*, encephalopathy*, polyneuropathy*
Not known:	Facial palsy, mononeuropathies
Eye disorders	
Common:	Visual disturbance, blurred vision, conjunctivitis, eye irritation, eye pain, abnormal vision, lacrimal gland disorder, dry eye
Rare:	Retinal haemorrhages*, retinopathies (including macular oedema)*, retinal artery occlusion*, retinal vein occlusion*, optic neuritis*, papilloedema*, loss of visual acuity or visual field*, retinal exudates

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Ear and labyrinth disorders	
Common:	Vertigo, hearing impaired/loss, tinnitus, ear pain
Cardiac disorders	
Common:	Palpitation, tachycardia
Uncommon:	Myocardial infarction
Rare:	Cardiomyopathy, arrhythmia*
Very rare:	Cardiac ischaemia*
Not known:	Pericardial effusion*, pericarditis*
Vascular disorders	
Common:	Hypotension, hypertension, flushing
Rare:	Vasculitis
Very rare:	Peripheral ischaemia*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common:	Dyspnoea, coughing
Common:	Epistaxis, respiratory disorder, respiratory tract congestion, sinus congestion, nasal congestion, rhinorrhea, increased upper airway secretion, pharyngolaryngeal pain, nonproductive cough
Very rare:	Pulmonary infiltrates*, pneumonitis*, interstitial pneumonitis*
Gastro-intestinal disorders	
Very common:	Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
Common:	Ulcerative stomatitis, stomatitis, mouth ulceration, colitis, upper right quadrant pain, dyspepsia, gastroesophoageal reflux*, glossitis, cheilitis, abdominal distension, gingival bleeding, gingivitis, loose stools, tooth disorder, constipation, flatulence
Uncommon:	Pancreatitis, oral pain
Rare:	Ischaemic colitis
Very rare:	Ulcerative colitis*
Not known:	Periodontal disorder, dental disorder, tongue pigmentation
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatomegaly, jaundice, hyperbilirubinemia*
Very rare:	Hepatotoxicity (including fatalities)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common:	Alopecia, pruritus, skin dry, rash
Common:	Psoriasis, aggravated psoriasis, eczema, photosensitivity reaction, maculopapular rash, erythematous rash, night sweats, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furuncule, erythema, urticaria, skin disorder, bruise, sweating increased, abnormal hair texture, nail disorder*
Rare:	Cutaneous sarcoidosis
Very rare:	Stevens Johnson syndrome*, toxic epidermal necrolysis*, erythema multiforme*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common:	Arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain
Common:	Arthritis, back pain, muscle spasms, pain in extremity
Uncommon:	Bone pain, muscle weakness
Rare:	Rhabdomyolysis*, myositis*

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Renal and urinary disorders	
Common:	Micturition frequency, polyuria, urine abnormality
Rare:	Renal failure, renal insufficiency*
Very rare:	Nephrotic syndrome*
Reproductive system and breast disorders	
Common:	Female: amenorrhea, menorrhagia, menstrual disorder, dysmenorrhea, breast pain, ovarian disorder, vaginal disorder. Male: impotence, prostatitis, erectile dysfunction. Sexual dysfunction (not specified)*
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue, rigors, pyrexia, influenza like illness, asthenia, irritability
Common:	Chest pain, chest discomfort, peripheral oedema, malaise, feeling abnormal, thirst
Uncommon:	Face oedema
Investigations	
Very common:	Weight decrease
Common:	Cardiac murmur

* Since Rebetol has always been prescribed with an alpha interferon product, and the listed adverse drug reactions included reflecting post-marketing experience do not allow precise quantification of frequency, the frequency reported above is from clinical trials using Rebetol in combination with interferon alfa-2b (pegylated or non-pegylated).

Description of selected adverse reactions

A reduction in haemoglobin concentrations by > 4 g/dL was observed in 30 % of patients treated with Rebetol and peginterferon alfa-2b and 37 % of patients treated with Rebetol and interferon alfa-2b. Haemoglobin levels dropped below 10 g/dL in up to 14 % of adult patients and 7 % of children and adolescents treated with Rebetol in combination with either peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b.

Most cases of anaemia, neutropenia, and thrombocytopenia were mild (WHO grades 1 or 2). There were some cases of more severe neutropenia in patients treated with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b (WHO grade 3: 39 of 186 [21 %]; and WHO grade 4: 13 of 186 [7 %]); WHO grade 3 leukopenia was also reported in 7 % of this treatment group.

An increase in uric acid and indirect bilirubin values associated with haemolysis was observed in some patients treated with Rebetol used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b in clinical trials, but values returned to baseline levels by four weeks after the end of therapy. Among those patients with elevated uric acid levels, very few patients treated with the combination developed clinical gout, none of which required treatment modification or discontinuation from the clinical trials.

HCV/HIV co-infected patients
For HCV/HIV co-infected patients receiving Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b, other adverse reactions (that were not reported in mono-infected patients) which have been reported in the studies with a frequency > 5 % were: oral candidiasis (14 %), lipodystrophy acquired (13 %), CD4 lymphocytes decreased (8 %), appetite decreased (8 %), gamma-glutamyltransferase increased (9 %), back pain (5 %), blood amylase increased (6 %), blood lactic acid increased (5 %), cytolytic hepatitis (6 %), lipase increased (6 %) and pain in limb (6 %).

Mitochondrial toxicity
Mitochondrial toxicity and lactic acidosis have been reported in HIV-positive patients receiving NRTI regimen and associated-Rebetol for co-HCV infection (see section 4.4).

Laboratory values for HCV/HIV co-infected patients
Although haematological toxicities of neutropenia, thrombocytopenia and anaemia occurred more frequently in HCV/HIV co-infected patients, the majority could be managed by dose modification and rarely required premature discontinuation of treatment (see section 4.4). Haematological abnormalities were more frequently reported in patients receiving Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b when compared to patients receiving Rebetol in combination with interferon alfa-2b. In Study 1 (see section 5.1), decrease in absolute neutrophil count levels below 500 cells/mm^3 was observed in 4 % (8/194) of patients and decrease in platelets below 50,000/mm^3 was observed in 4 % (8/194) of patients receiving Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b. Anaemia (haemoglobin < 9.4 g/dL) was reported in 12 % (23/194) of patients treated with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b.

CD4 lymphocytes decrease
Treatment with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b was associated with decreases in absolute CD4+ cell counts within the first 4 weeks without a reduction in CD4+ cell percentage. The decrease in CD4+ cell counts was reversible upon dose reduction or cessation of therapy. The use of Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b had no observable negative impact on the control of HIV viraemia during therapy or follow-up. Limited safety data (N = 25) are available in co-infected patients with CD4+ cell counts < 200/µL (see section 4.4).

Please refer to the corresponding SmPC of the antiretroviral medicinal products that are to be taken concurrently with HCV therapy for awareness and management of toxicities specific for each product and the potential for overlapping toxicities with Rebetol in combination with other medicinal products.

Paediatric population

In combination with peginterferon alfa-2b
In a clinical trial with 107 children and adolescent patients (3 to 17 years of age) treated with combination therapy of peginterferon alfa-2b and Rebetol, dose modifications were required in 25 % of patients, most commonly for anaemia, neutropenia and weight loss. In general, the adverse reactions profile in children and adolescents was similar to that observed in adults, although there is a paediatric-specific concern regarding growth inhibition. During combination therapy for up to 48 weeks with pegylated interferon alfa-2b and Rebetol, growth inhibition was observed that resulted in reduced height in some patients (see section 4.4). Weight loss and growth inhibition were very common during the treatment (at the end of treatment, mean decrease from baseline in weight and in height percentiles were of 15 percentiles and 8 percentiles, respectively) and growth velocity was inhibited (< 3rd percentile in 70 % of the patients).

At the end of 24 weeks post-treatment follow-up, mean decrease from baseline in weight and height percentiles were still 3 percentiles and 7 percentiles, respectively, and 20% of the children continued to have inhibited growth (growth velocity < 3rd percentile). Ninety-four of 107 children enrolled in the 5 year long-term follow-up trial. The effects on growth were less in those children treated for 24 weeks than those treated for 48 weeks. From pre-treatment to end of long-term follow-up among children treated for 24 or 48 weeks, height-for-age percentiles decreased 1.3 and 9.0 percentiles, respectively. Twenty-four percent of children (11/46) treated for 24 weeks and 40 % of children (19/48) treated for 48 weeks had a > 15 percentile height-for-age decrease from pre-treatment to the end of 5 year long-term follow-up compared to pre-treatment baseline percentiles. Eleven percent of children (5/46) treated for 24 weeks and 13 % of children (6/48) treated for 48 weeks were observed to have a decrease from pre-treatment baseline > 30 height-for-age percentiles to the end of the 5 year long-term follow-up. For weight, pre-treatment to end of long-term follow-up, weight-for-age percentiles decreased 1.3 and 5.5 percentiles among children treated for 24 weeks or 48 weeks, respectively. For BMI, pre-treatment to end of long-term follow-up, BMI-for-age percentiles

decreased 1.8 and 7.5 percentiles among children treated for 24 weeks or 48 weeks, respectively. Decrease in mean height percentile at year 1 of long term follow-up was most prominent in prepubertal age children. The decline of height, weight and BMI Z scores observed during the treatment phase in comparison to a normative population did not fully recover at the end of long-term follow-up period for children treated with 48 weeks of therapy (see section 4.4).

In the treatment phase of this study, the most prevalent adverse reactions in all subjects were pyrexia (80 %), headache (62 %), neutropenia (33 %), fatigue (30 %), anorexia (29 %) and injection-site erythema (29 %). Only 1 subject discontinued therapy as the result of an adverse reaction (thrombocytopenia). The majority of adverse reactions reported in the study were mild or moderate in severity. Severe adverse reactions were reported in 7 % (8/107) of all subjects and included injection site pain (1 %), pain in extremity (1 %), headache (1 %), neutropenia (1 %), and pyrexia (4 %). Important treatment-emergent adverse reactions that occurred in this patient population were nervousness (8 %), aggression (3 %), anger (2 %), depression/depressed mood (4 %) and hypothyroidism (3 %) and 5 subjects received levothyroxine treatment for hypothyroidism/elevated TSH.

In combination with interferon alfa-2b
In clinical trials of 118 children and adolescents 3 to 16 years of age treated with combination therapy of interferon alfa-2b and Rebetol, 6 % discontinued therapy due to adverse reactions. In general, the adverse reaction profile in the limited children and adolescent population studied was similar to that observed in adults, although there is a paediatric-specific concern regarding growth inhibition, as decrease in height percentile (mean percentile decrease of 9 percentile) and weight percentile (mean percentile decrease of 13 percentile) were observed during treatment. Within the 5 years follow-up post-treatment period, the children had a mean height of 44th percentile, which was below the median of the normative population and less than their mean baseline height (48th percentile). Twenty (21 %) of 97 children had a > 15 percentile decrease in height percentile, of whom 10 of the 20 children had a > 30 percentile decrease in their height percentile from the start of treatment to the end of long-term follow-up (up to 5 years). Final adult height was available for 14 of those children and demonstrated that 12 continued to show height deficits > 15 percentiles, 10 to 12 years after the end of treatment. During combination therapy for up to 48 weeks with interferon alfa-2b and Rebetol, growth inhibition was observed that resulted in reduced final adult height in some patients. In particular, decrease in mean height percentile from baseline to the end of the long-term follow-up was most prominent in prepubertal age children (see section 4.4).

Furthermore, suicidal ideation or attempts were reported more frequently compared to adult patients (2.4 % vs. 1 %) during treatment and during the 6 month follow-up after treatment. As in adult patients, children and adolescents also experienced other psychiatric adverse reactions (e.g., depression, emotional lability, and somnolence) (see section 4.4). In addition, injection site disorders, pyrexia, anorexia, vomiting and emotional lability occurred more frequently in children and adolescents compared to adult patients. Dose modifications were required in 30 % of patients, most commonly for anaemia and neutropenia.

Tabulated list of adverse reactions in paediatric population

Reported adverse reactions listed in **Table 6** are based on experience from the two multicentre children and adolescents clinical trials using Rebetol with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b. Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 6 Adverse reactions very commonly, commonly and uncommonly reported during clinical trials in children and adolescents with Rebetol in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Infections and infestations	
Very common:	Viral infection, pharyngitis
Common:	Fungal infection, bacterial infection, pulmonary infection, nasopharyngitis, pharyngitis streptococcal, otitis media, sinusitis, tooth abscess, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinary tract infection, vaginitis, gastroenteritis
Uncommon:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Common:	Neoplasm unspecified
Blood and lymphatic system disorders	
Very common:	Anaemia, neutropenia
Common:	Thrombocytopenia, lymphadenopathy
Endocrine disorders	
Very common:	Hypothyroidism
Common:	Hyperthyroidism, virilism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common:	Anorexia, increased appetite, decreased appetite
Common:	Hypertriglyceridemia, hyperuricemia
Psychiatric disorders	
Very common:	Depression, insomnia, emotional lability
Common:	Suicidal ideation, aggression, confusion, affect liability, behaviour disorder, agitation, somnambulism, anxiety, mood altered, restlessness, nervousness, sleep disorder, abnormal dreaming, apathy
Uncommon:	Abnormal behaviour, depressed mood, emotional disorder, fear, nightmare
Nervous system disorders	
Very common:	Headache, dizziness
Common:	Hyperkinesia, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, concentration impaired, somnolence, disturbance in attention, poor quality of sleep
Uncommon:	Neuralgia, lethargy, psychomotor hyperactivity
Eye disorders	
Common:	Conjunctivitis, eye pain, abnormal vision, lacrimal gland disorder
Uncommon:	Conjunctival haemorrhage, eye pruritus, keratitis, vision blurred, photophobia
Ear and labyrinth disorders	
Common:	Vertigo
Cardiac disorders	
Common:	Tachycardia, palpitations
Vascular disorders	
Common:	Pallor, flushing
Uncommon:	Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common:	Dyspnoea, tachypnea, epistaxis, coughing, nasal congestion, nasal irritation, rhinorrhoea, sneezing, pharyngolaryngeal pain
Uncommon:	Wheezing, nasal discomfort

Table 6 Adverse reactions very commonly, commonly and uncommonly reported during clinical trials in children and adolescents with Rebetol in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Gastro-intestinal disorders	
Very common:	Abdominal pain, abdominal pain upper, vomiting , diarrhoea, nausea
Common:	Mouth ulceration, stomatitis ulcerative, stomatitis, aphthous stomatitis, dyspepsia, cheilosis, glossitis, gastroesophoageal reflux, rectal disorder, gastrointestinal disorder, constipation, loose stools, toothache, tooth disorder, stomach discomfort, oral pain
Uncommon:	Gingivitis
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatic function abnormal
Uncommon:	Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common:	Alopecia, rash
Common:	Pruritus, photosensitivity reaction, maculopapular rash, eczema, hyperhidrosis, acne, skin disorder, nail disorder, skin discolouration, dry skin, erythema, bruise
Uncommon:	Pigmentation disorder, dermatitis atopic, skin exfoliation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common:	Arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain
Common:	Pain in extremity, back pain, muscle contracture
Renal and urinary disorders	
Common:	Enuresis, micturition disorder, urinary incontinence, proteinuria
Reproductive system and breast disorders	
Common:	Female: amenorrhea, menorrhagia, menstrual disorder, vaginal disorder, Male: testicular pain
Uncommon:	Female: dysmenorrhoea
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue, rigors, pyrexia, influenza-like illness, asthenia, malaise, irritability
Common:	Chest pain, oedema, pain, feeling cold
Uncommon:	Chest discomfort, facial pain
Investigations	
Very common:	Growth rate decrease (height and/or weight decrease for age)
Common:	Blood thyroid stimulating hormone increased, thyroglobulin increased
Uncommon:	Anti-thyroid antibody positive
Injury, poisoning and procedural complications	
Common:	Skin laceration
Uncommon:	Contusion

Most of the changes in laboratory values in the Rebetol/peginterferon alfa-2b clinical trial were mild or moderate. Decreases in haemoglobin, white blood cells, platelets, neutrophils and increase in bilirubin may require dose reduction or permanent discontinuation from therapy (see section 4.2). While changes in laboratory values were observed in some patients treated with Rebetol used in combination with peginterferon alfa-2b in the clinical trial, values returned to baseline levels within a few weeks after the end of therapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials with Rebetol used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b, the maximum overdose reported was a total dose of 10 g of Rebetol (50 x 200 mg capsules) and 39 MIU of interferon alfa-2b (13 subcutaneous injections of 3 MIU each) taken in one day by a patient in an attempt at suicide. The patient was observed for two days in the emergency room, during which time no adverse reaction from the overdose was noted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antivirals for systemic use, nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AB04.

Mechanism of action

Ribavirin (Rebetol) is a synthetic nucleoside analogue which has shown *in vitro* activity against some RNA and DNA viruses. The mechanism by which Rebetol in combination with other medicinal products exerts its effects against HCV is unknown. Oral formulations of Rebetol monotherapy have been investigated as therapy for chronic hepatitis C in several clinical trials. Results of these investigations showed that Rebetol monotherapy had no effect on eliminating hepatitis virus (HCV-RNA) or improving hepatic histology after 6 to 12 months of therapy and 6 months of follow-up.

Clinical efficacy and safety

Rebetol in combination with Direct Antiviral Agent (DAA):
Please refer to the SmPC of the corresponding DAA for a full description of the clinical data with such combination.
Only the description of the use of Rebetol from the original development with (peg)interferon alfa-2b is detailed in the current SmPC:

Bitherapy with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b:
The use of Rebetol in combination treatment with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b was evaluated in a number of clinical trials. Eligible patients for these trials had chronic hepatitis C confirmed by a positive HCV-RNA polymerase chain reaction assay (PCR) (> 30 IU/mL), a liver biopsy consistent with a histological diagnosis of chronic hepatitis with no other cause for the chronic hepatitis, and abnormal serum ALT.

Naïve patients
Three trials examined the use of interferon in naïve patients, two with Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 and I95-143) and one with Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). In all cases the treatment was for one year with a follow-up of six months. The sustained response at the end of follow-up was significantly increased by the addition of Rebetol to interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

In clinical trials C95-132 and I95-143, Rebetol + interferon alfa-2b combination therapy proved to be significantly more effective than interferon alfa-2b monotherapy (a doubling in sustained response). Combination therapy also decreased the relapse rate. This was true for all HCV genotypes,

particularly Genotype 1, in which the relapse rate was reduced by 30 % compared with interferon alfa-2b monotherapy.

In clinical trial C/I98-580, 1,530 naïve patients were treated for one year with one of the following combination regimens:

- Rebetol (800 mg/day) + peginterferon alfa-2b (1.5 micrograms/kg/week) (n = 511).
- Rebetol (1,000/1,200 mg/day) + peginterferon alfa-2b (1.5 micrograms/kg/week for one month followed by 0.5 microgram/kg/week for 11 months) (n = 514).
- Rebetol (1,000/1,200 mg/day) + interferon alfa-2b (3 MIU three times a week) (n = 505).

In this trial, the combination of Rebetol and peginterferon alfa-2b (1.5 micrograms/kg/week) was significantly more effective than the combination of Rebetol and interferon alfa-2b, particularly in patients infected with Genotype 1. Sustained response was assessed by the response rate six months after the cessation of treatment.

HCV genotype and baseline virus load are prognostic factors which are known to affect response rates. However, response rates in this trial were shown to be dependent also on the dose of Rebetol administered in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b. In those patients that received > 10.6 mg/kg Rebetol (800 mg dose in typical 75 kg patient), regardless of genotype or viral load, response rates were significantly higher than in those patients that received ≤ 10.6 mg/kg Rebetol (**Table 7**), while response rates in patients that received > 13.2 mg/kg Rebetol were even higher.

Table 7 Sustained response rates with Rebetol + peginterferon alfa-2b (by Rebetol dose [mg/kg], genotype and viral load)

HCV Genotype	Rebetol dose (mg/kg)	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
All Genotypes	**All**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10.6	50 %	41 %	27 %
	> 10.6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	**All**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10.6	38 %	25 %	20 %
	> 10.6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600,000 IU/mL	All	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600,000 IU/mL	All	30 %	27 %	29 %
	≤ 10.6	27 %	25 %	17 %
	> 10.6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	**All**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10.6	79 %	73 %	50 %
	> 10.6	88 %	80 %	80 %

P1.5/R Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 micrograms/kg)
P0.5/R Rebetol (1,000/1,200 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 to 0.5 microgram/kg)
I/R Rebetol (1,000/1,200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIU)

In a separate trial, 224 patients with genotype 2 or 3 received peginterferon alfa-2b, 1.5 microgram/kg subcutaneously, once weekly, in combination with ribavirin 800 mg –1,400 mg p.o. for 6 months (based on body weight, only three patients weighing > 105 kg, received the 1,400 mg dose) (**Table 8**). Twenty-four % had bridging fibrosis or cirrhosis (Knodell 3/4).

Table 8 Virologic Response at End of Treatment, Sustained Virologic Response and Relapse by HCV Genotype and Viral Load*			
	Rebetol 800-1,400 mg/day plus peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg once weekly		
	End of Treatment Response	Sustained Virologic Response	Relapse
All Subjects	**94 % (211/224)**	**81 % (182/224)**	**12 % (27/224)**
HCV 2	**100 % (42/42)**	**93 % (39/42)**	**7 % (3/42)**
≤ 600,000 IU/mL	**100 % (20/20)**	**95 % (19/20)**	**5 % (1/20)**
> 600,000 IU/mL	**100 % (22/22)**	**91 % (20/22)**	**9 % (2/22)**
HCV 3	**93 % (169/182)**	**79 % (143/182)**	**14 % (24/166)**
≤ 600,000 IU/mL	**93 % (92/99)**	**86 % (85/99)**	**8 % (7/91)**
> 600,000 IU/mL	**93 % (77/83)**	**70 % (58/83)**	**23 % (17/75)**

* Any subject with an undetectable HCV-RNA level at the follow-up week 12 visit and missing data at the follow-up week 24 visit was considered a sustained responder. Any subject with missing data in and after the follow-up week 12 window was considered to be a non-responder at week 24 of follow-up.

The 6 month treatment duration in this trial was better tolerated than one year of treatment in the pivotal combination trial; for discontinuation 5 % vs. 14 %, for dose modification 18 % vs. 49 %.

In a non-comparative trial, 235 patients with genotype 1 and low viral load (< 600,000 IU/mL) received peginterferon alfa-2b, 1.5 microgram/kg subcutaneously, once weekly, in combination with weight adjusted Rebetol. The overall sustained response rate after a 24-week treatment duration was 50 %. Forty-one percent of subjects (97/235) had nondetectable plasma HCV-RNA levels at week 4 and week 24 of therapy. In this subgroup, there was a 92 % (89/97) sustained virological response rate. The high sustained response rate in this subgroup of patients was identified in an interim analysis (n=49) and prospectively confirmed (n=48).
Limited historical data indicate that treatment for 48 weeks might be associated with a higher sustained response rate (11/11) and with a lower risk of relapse (0/11 as compared to 7/96 following 24 weeks of treatment).

A large randomized trial compared the safety and efficacy of treatment for 48 weeks with two peginterferon alfa-2b/Rebetol regimens [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg and 1 µg/kg subcutaneously once weekly both in combination with Rebetol 800 to 1,400 mg p.o. daily (in two divided doses)] and peginterferon alfa-2a 180 µg subcutaneously once weekly with ribavirin 1,000 to 1,200 mg p.o. daily (in two divided doses) in 3,070 treatment-naïve adults with chronic hepatitis C genotype 1. Response to the treatment was measured by Sustained Virologic Response (SVR) which is defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment (see **Table 9**).

Table 9 Virologic response at treatment week 12, end of treatment response, relapse rate* and Sustained Virologic Response (SVR)

Treatment group	% (number) of patients		
	peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Undetectable HCV-RNA at treatment week 12	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
End of treatment response*	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Relapse*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)

Treatment group	% (number) of patients		
SVR in patients with undetectable HCV-RNA at treatment week 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR assay, with a lower limit of quantitation of 27 IU/mL
Lack of early virologic response by treatment week 12 (detectable HCV-RNA with a < 2 $\log_{10}$ reduction from baseline) was a criterion for discontinuation of treatment.

In all three treatment groups, sustained virologic response rates were similar. In patients of African American origin (which is known to be a poor prognostic factor for HCV eradication), treatment with peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg)/Rebetol combination therapy resulted in a higher sustained virologic response rate compared to peginterferon alfa-2b 1 µg/kg dose. At the peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg plus Rebetol dose, sustained virologic response rates were lower in patients with cirrhosis, in patients with normal ALT levels, in patients with a baseline viral load > 600,000 IU/mL and in patients > 40 years old. Caucasian patients had a higher sustained virologic response rate compared to the African Americans. Among patients with undetectable HCV-RNA at the end of treatment, the relapse rate was 24 %.

Predictability of sustained virological response in naïve patients
Virological response by week 12 is defined as at least 2-log viral load decrease or undetectable levels of HCV-RNA. Virological response by week 4 is defined as at least 1-log viral load decrease or undetectable levels of HCV-RNA. These time points (treatment week 4 and treatment week 12) have been shown to be predictive for sustained response (**Table 10**).

Table 10 Predictive Value of In-Treatment Virologic Response while on peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/Rebetol 800-1,400 mg Combination Therapy

	Negative			**Positive**		
	No response at Treatment Week	No sustained Response	Predictive Value	Response at Treatment Week	Sustained Response	Predictive Value
Genotype 1*						
By Week 4 ** (n= 950)**						
HCV-RNA negative	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA negative or ≥ 1 log decrease in viral load	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
By Week 12 ** (n= 915)**						
HCV-RNA negative	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA negative or ≥ 2 log decrease in viral load	206	205	**N/A**†	709	402	**57 %** (402/709)

Genotype 2, 3**						
By Week 12 (n=215)						
HCV-RNA negative or ≥ 2 log decrease in viral load	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotype 1 receive 48 weeks treatment

**Genotype 2, 3 receive 24 weeks treatment

***The presented results are from a single point of time. A patient may be missing or have had a different result for week 4 or week 12.

† These criteria were used in the protocol: If week 12 HCV-RNA is positive and < 2 $\log_{10}$ decrease from baseline, patients to stop therapy. If week 12 HCV-RNA is positive and decreased ≥ 2 $\log_{10}$ from baseline, then retest HCV-RNA at week 24 and if positive, patients to stop therapy.

HCV/HIV Co-infected patients

Two trials have been conducted in patients co-infected with HIV and HCV. The response to treatment in both of these trials is presented in **Table 11**. Study 1 (RIBAVIC; P01017) was a randomized, multicentre study which enrolled 412 previously untreated adult patients with chronic hepatitis C who were co-infected with HIV. Patients were randomized to receive either Rebetol (800 mg/day) plus peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/week) or Rebetol (800 mg/day) plus interferon alfa-2b (3 MIU TIW) for 48 weeks with a follow-up period of 6 months. Study 2 (P02080) was a randomized, single centre study that enrolled 95 previously untreated adult patients with chronic hepatitis C who were co-infected with HIV. Patients were randomized to receive either Rebetol (800-1,200 mg/day based on weight) plus peginterferon alfa-2b (100 or 150 µg/week based on weight) or Rebetol (800-1,200 mg/day based on weight) plus interferon alfa-2b (3 MIU TIW). The duration of therapy was 48 weeks with a follow-up period of 6 months except for patients infected with genotypes 2 or 3 and viral load < 800,000 IU/mL (Amplicor) who were treated for 24 weeks with a 6 month follow-up period.

Table 11 Sustained virological response based on genotype after Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b in HCV/HIV co-infected patients

	Study 1[1]			**Study 2**[2]		
	Rebetol (800 mg/day) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ week)	Rebetol (800 mg/day) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p value[a]	Rebetol (800-1,200 mg/day)[d] + peginterferon alfa-2b (100 or 150[c] µg/week)	Rebetol (800-1,200 mg/day)[d] + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p value[b]
All	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = million international units; TIW = three times a week.

a: p value based on Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p value based on chi-square test.

c: subjects < 75 kg received 100 µg/week peginterferon alfa-2b and subjects ≥ 75 kg received 150 µg/week peginterferon alfa-2b .

d: Rebetol dosing was 800 mg for patients < 60 kg, 1,000 mg for patients 60-75 kg, and 1,200 mg for patients > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histological response

Liver biopsies were obtained before and after treatment in Study 1 and were available for 210 of the 412 subjects (51 %). Both the Metavir score and Ishak grade decreased among subjects treated with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b. This decline was significant among responders

(-0.3 for Metavir and -1.2 for Ishak) and stable (-0.1 for Metavir and -0.2 for Ishak) among non-responders. In terms of activity, about one-third of sustained responders showed improvement and none showed worsening. There was no improvement in terms of fibrosis observed in this study. Steatosis was significantly improved in patients infected with HCV Genotype 3.

Previously treated patients
- Retreatment of prior treatment failures (relapse and non-responder patients) with peginterferon alfa-2b in combination with Rebetol:
In a non-comparative trial, 2,293 patients with moderate to severe fibrosis who failed previous treatment with combination alpha interferon/ribavirin were retreated with peginterferon alfa-2b, 1.5 microgram/kg subcutaneously, once weekly, in combination with weight adjusted Rebetol. Failure to prior therapy was defined as relapse or non-response (HCV-RNA positive at the end of a minimum of 12 weeks of treatment).

Patients who were HCV-RNA negative at Treatment week 12 continued treatment for 48 weeks and were followed for 24 weeks post-treatment. Response week 12 was defined as undetectable HCV-RNA after 12 weeks of treatment. Sustained Virologic Response (SVR) is defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment (**Table 12***)*.

Table 12 Rates of Response to retreatment in prior treatment failures

	Patients with undetectable HCV–RNA at treatment week 12 and SVR upon retreatement				
	interferon alpha/ribavirin		peginterferon alpha/ribavirin		Overall Population*
	Response week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Response week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Overall	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0,64.8	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Prior Response					
Relapse	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Genotype 1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Genotype 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) (60.2, 87.0)	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
NR	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Genotype 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Genotype 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Genotype					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5

Table 12 Rates of Response to retreatment in prior treatment failures					
	Patients with undetectable HCV–RNA at treatment week 12 and SVR upon retreatement				
	interferon alpha/ribavirin		peginterferon alpha/ribavirin		Overall Population*
	Response week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Response week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99 % CI
METAVIR Fibrosis score					
F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0
F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Baseline Viral Load					
HVL (>600,000 IU/mL)	32.4 (280/864)	56.1 (157/280) 48.4, 63.7	26.5 (152/573)	41.4 (63/152) 31.2, 51.7	16.6 (239/1,441) 14.1, 19.1
LVL (≤600,000 IU/mL)	48.3 (269/557)	62.8 (169/269) 55.2, 70.4	41.0 (118/288)	61.0 (72/118) 49.5, 72.6	30.2 (256/848) 26.1, 34.2

NR: Non-responder defined as serum/plasma HCV-RNA positive at the end of a minimum of 12 weeks of treatment. Plasma HCV-RNA is measured with a research-based quantitative polymerase chain reaction assay by a central laboratory

*Intent to treat population includes 7 patients for whom at least 12 weeks of prior therapy could not be confirmed.

Overall, approximately 36 % (821/2,286) of patients had undetectable plasma HCV-RNA levels at week 12 of therapy measured using a research-based test (limit of detection 125 IU/mL). In this subgroup, there was a 56 % (463/823) sustained virological response rate. For patients with prior failure on therapy with non-pegylated interferon or pegylated interferon and negative at week 12, the sustained response rates were 59 % and 50 %, respectively. Among 480 patients with > 2 log viral reduction but detectable virus at week 12, altogether 188 patients continued therapy. In those patients the SVR was 12 %.

Non-responders to prior therapy with pegylated interferon alpha/ribavirin were less likely to achieve a week 12 response to retreatment than non-responders to non-pegylated interferon alpha/ribavirin (12.4 % vs. 28.6 %). However, if a week 12 response was achieved, there was little difference in SVR regardless of prior treatment or prior response.

- Retreatment of relapse patients with Rebetol and interferon alfa-2b combination treatment
Two trials examined the use of Rebetol and interferon alfa-2b combination treatment in relapse patients (C95-144 and I95-145); 345 chronic hepatitis patients who had relapsed after previous interferon treatment were treated for six months with a six month follow-up. Combination therapy with Rebetol and interferon alfa-2b resulted in a sustained virological response that was ten-fold higher than that with interferon alfa-2b alone (49 % vs 5 %, $p < 0.0001$). This benefit was maintained irrespective of standard predictors of response to interferon alfa-2b such as virus level, HCV genotype and histological staging.

Long-term efficacy data – Adults

Two large long-term follow-up studies enrolled 1,071 patients and 567 patients after treatment in prior studies with non-pegylated interferon alfa-2b (with or without Rebetol) and pegylated interferon alfa-2b (with or without Rebetol), respectively. The purpose of the studies was to evaluate the durability of sustained virologic response (SVR) and assess the impact of continued viral negativity on clinical outcomes. At least 5 years of long-term follow-up was completed after treatment in 462 patients and 327 patients, respectively. Twelve out of 492 sustained responders and only 3 out of 366 sustained responders relapsed, respectively, in the studies.
The Kaplan-Meier estimate for continued sustained response over 5 years is 97 % (95 % CI: 95-99 %) for patients receiving non-pegylated interferon alfa-2b (with or without Rebetol), and is 99 % (95 % CI: 98-100 %) for patients receiving pegylated interferon alfa-2b (with or without Rebetol).
SVR after treatment of chronic HCV with interferon alfa-2b (pegylated and non-pegylated, with or without Rebetol) results in long-term clearance of the virus providing resolution of the hepatic infection and clinical 'cure' from chronic HCV. However, this does not preclude the occurrence of hepatic events in patients with cirrhosis (including hepatocarcinoma).

Paediatric population

Clinical efficacy and safety

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
Children and adolescents 3 to 17 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA were enrolled in a multicentre trial and treated with Rebetol 15 mg/kg per day plus pegylated interferon alfa-2b 60 µg/m^2 once weekly for 24 or 48 weeks, based on HCV genotype and baseline viral load. All patients were to be followed for 24 weeks post-treatment. A total of 107 patients received treatment of whom 52 % were female, 89 % Caucasian, 67 % with HCV Genotype 1 and 63 % < 12 years of age. The population enrolled mainly consisted of children with mild to moderate hepatitis C. Due to the lack of data in children with severe progression of the disease, and the potential for undesirable effects, the benefit/risk of the combination of Rebetol and pegylated interferon alfa-2b needs to be carefully considered in this population (see sections 4.1, 4.4 and 4.8). The study results are summarized in **Table 13**.

Table 13 Sustained virological response rates (n[a,b] (%)) in previously untreated children and adolescents by genotype and treatment duration – All subjects
n = 107

	24 weeks	**48 weeks**
All Genotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment, lower limit of detection = 125 IU/mL.
b: n = number of responders/number of subjects with given genotype, and assigned treatment duration.
c: Patients with genotype 3 low viral load (< 600,000 IU/mL) were to receive 24 weeks of treatment while those with genotype 3 and high viral load (≥ 600,000 IU/mL) were to receive 48 weeks of treatment.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
Children and adolescents 3 to 16 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA (assessed by a central laboratory using a research-based RT-PCR assay) were enrolled in two multicentre trials and received Rebetol 15 mg/kg per day plus interferon alfa-2b 3 MIU/m^2 3 times a week for 1 year followed by 6 months follow-up after treatment. A total of 118 patients were enrolled: 57 % male, 80 % Caucasian, and 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 years of age. The population enrolled mainly consisted in children with mild to moderate hepatitis C. In the two multicentre trials, sustained virological response rates in children and adolescents were similar to those in adults. Due to

the lack of data in these two multicentre trials for children with severe progression of the disease, and the potential for undesirable effects, the benefit/risk of the combination of Rebetol and interferon alfa-2b needs to be carefully considered in this population (see sections 4.1, 4.4 and 4.8).The study results are summarized in **Table 14**.

Table 14 Sustained virological response in previously untreated children and adolescents

	Rebetol 15 mg/kg/day + **interferon alfa-2b 3 MIU/m^2** 3 times a week
Overall Response[a] (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Number (%) of patients

a. Defined as HCV-RNA below limit of detection using a research based RT-PCR assay at end of treatment and during follow-up period.

Long-term efficacy data

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
A five-year long-term, observational, follow-up study enrolled 94 paediatric chronic hepatitis C patients after treatment in a multicentre trial. Of these, sixty-three were sustained responders. The purpose of the study was to annually evaluate the durability of sustained virologic response (SVR) and assess the impact of continued viral negativity on clinical outcomes for patients who were sustained responders 24 weeks post-treatment with 24 or 48 weeks of peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment. At the end of 5 years, 85 % (80/94) of all enrolled subjects and 86 % (54/63) of sustained responders completed the study. No paediatric subjects with SVR relapsed during the 5 years of follow-up.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
A five-year long-term, observational, follow-up study enrolled 97 paediatric chronic hepatitis C patients after treatment in two previously mentioned multicentre trials. Seventy percent (68/97) of all enrolled subjects completed this study of which 75 % (42/56) were sustained responders. The purpose of the study was to annually evaluate the durability of sustained virologic response (SVR) and assess the impact of continued viral negativity on clinical outcomes for patients who were sustained responders 24 weeks post-treatment of the 48-week interferon alfa-2b and ribavirin treatment. All but one of the paediatric subjects remained sustained virologic responders during long-term follow-up after completion of treatment with interferon alfa-2b plus ribavirin. The Kaplan-Meier estimate for continued sustained response over 5 years is 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for paediatric patients treated with interferon alfa-2b and ribavirin. Additionally, 98 % (51/52) with normal ALT levels at follow-up week 24 maintained normal ALT levels at their last visit.

SVR after treatment of chronic HCV with non-pegylated interferon alfa-2b with Rebetol results in long-term clearance of the virus providing resolution of the hepatic infection and clinical 'cure' from chronic HCV. However, this does not preclude the occurrence of hepatic events in patients with cirrhosis (including hepatocarcinoma).

5.2 Pharmacokinetic properties

In a single dose, crossover study of ribavirin in healthy adult subjects, the capsule and oral solution formulations were found to be bioequivalent.

Absorption

Ribavirin is absorbed rapidly following oral administration of a single dose (mean T_{max}= 1.5 hours), followed by rapid distribution and prolonged elimination phases (single dose half-lives of absorption, distribution and elimination are 0.05, 3.73 and 79 hours, respectively). Absorption is extensive with

approximately 10 % of a radiolabelled dose excreted in the faeces. However, absolute bioavailability is approximately 45 %-65 %, which appears to be due to first pass metabolism. There is a linear relationship between dose and AUC_{tf} following single doses of 200-1,200 mg ribavirin. Volume of distribution is approximately 5,000 l. Ribavirin does not bind to plasma proteins.

Distribution

Ribavirin transport in non-plasma compartments has been most extensively studied in red cells, and has been identified to be primarily via an e_s-type equilibrative nucleoside transporter. This type of transporter is present on virtually all cell types and may account for the high volume of distribution of ribavirin. The ratio of whole blood:plasma ribavirin concentrations is approximately 60:1; the excess of ribavirin in whole blood exists as ribavirin nucleotides sequestered in erythrocytes.

Biotransformation

Ribavirin has two pathways of metabolism: 1) a reversible phosphorylation pathway; 2) a degradative pathway involving deribosylation and amide hydrolysis to yield a triazole carboxyacid metabolite. Both ribavirin and its triazole carboxamide and triazole carboxylic acid metabolites are also excreted renally.

Ribavirin has been shown to produce high inter- and intra-subject pharmacokinetic variability following single oral doses (intrasubject variability of approximately 30 % for both AUC and C_{max}), which may be due to extensive first pass metabolism and transfer within and beyond the blood compartment.

Elimination

Upon multiple dosing, ribavirin accumulates extensively in plasma with a six-fold ratio of multiple-dose to single-dose AUC_{12hr}. Following oral dosing with 600 mg BID, steady-state was reached by approximately four weeks, with mean steady state plasma concentrations approximately 2,200 ng/mL. Upon discontinuation of dosing the half-life was approximately 298 hours, which probably reflects slow elimination from non-plasma compartments.

Transfer into seminal fluid
Seminal transfer of ribavirin has been studied. Ribavirin concentration in seminal fluid is approximately two-fold higher compared to serum. However, ribavirin systemic exposure of a female partner after sexual intercourse with a treated patient has been estimated and remains extremely limited compared to therapeutic plasma concentration of ribavirin.

Food effect
The bioavailability of a single oral dose of ribavirin was increased by co-administration of a high fat meal (AUC_{tf} and C_{max} both increased by 70 %). It is possible that the increased bioavailability in this study was due to delayed transit of ribavirin or modified pH. The clinical relevance of results from this single dose study is unknown. In the pivotal clinical efficacy trial, patients were instructed to take ribavirin with food to achieve the maximal plasma concentration of ribavirin.

Renal function
Based on published data, single-dose ribavirin pharmacokinetics was altered (increased AUC_{tf} and C_{max}) in patients with renal dysfunction compared with control subjects (creatinine clearance > 90 mL/minute). The mean AUC_{tf} was threefold greater in subjects with creatinine clearance between 10 and 30 mL/min compared with control subjects. In subjects with creatinine clearance between 30 and 50 mL/min, AUC_{tf} was twofold greater compared with control subjects. This appears to be due to reduction of apparent clearance in these patients. Ribavirin concentrations are essentially unchanged by haemodialysis.

Hepatic function
Single-dose pharmacokinetics of ribavirin in patients with mild, moderate or severe hepatic dysfunction (Child-Pugh Classification A, B or C) is similar to those of normal controls.

Elderly patients (≥ 65 years of age)
Specific pharmacokinetic evaluations for elderly subjects have not been performed. However, in a population pharmacokinetic study, age was not a key factor in the kinetics of ribavirin; renal function is the determining factor.

Population pharmacokinetic analysis was performed using sparsely sampled serum concentration values from four controlled clinical trials. The clearance model developed showed that body weight, gender, age, and serum creatinine were the main covariates. For males, clearance was approximately 20 % higher than for females. Clearance increased as a function of body weight and was reduced at ages greater than 40 years. Effects of these covariates on ribavirin clearance appear to be of limited clinical significance due to the substantial residual variability not accounted for by the model.

Paediatric population

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
Multiple-dose pharmacokinetic properties for Rebetol and peginterferon alfa-2b in children and adolescent patients with chronic hepatitis C have been evaluated during a clinical study. In children and adolescent patients receiving body surface area-adjusted dosing of peginterferon alfa-2b at 60 µg/m^2/week, the log transformed ratio estimate of exposure during the dosing interval is predicted to be 58 % (90 % CI: 141-177 %) higher than observed in adults receiving 1.5 µg/kg/week. The pharmacokinetics of Rebetol (dose-normalized) in this trial was similar to those reported in a prior study of Rebetol in combination with interferon alfa-2b in children and adolescent patients and in adult patients.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
Multiple-dose pharmacokinetic properties for Rebetol capsules and interferon alfa-2b in children and adolescents with chronic hepatitis C between 5 and 16 years of age are summarized in **Table 15**. The pharmacokinetics of Rebetol and interferon alfa-2b (dose-normalized) is similar in adults and children or adolescents.

Table 15 Mean (% CV) multiple-dose pharmacokinetic parameters for interferon alfa-2b and Rebetol capsules when administered to paediatric patients with chronic hepatitis C

Parameter	**Rebetol** 15 mg/kg/day as 2 divided doses (n = 17)	**Interferon alfa-2b** 3 MIU/m^2 3 times a week (n = 54)
T_{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C_{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Apparent clearance L/hr/kg	0.27 (27)	Not done

*AUC_{12} (ng.hr/mL) for Rebetol; AUC_{0-24} (IU.hr/mL) for interferon alfa-2b

5.3 Preclinical safety data

Ribavirin
Ribavirin is embryotoxic or teratogenic, or both, at doses well below the recommended human dose in all animal species in which studies have been conducted. Malformations of the skull, palate, eye, jaw, limbs, skeleton and gastrointestinal tract were noted. The incidence and severity of teratogenic effects increased with escalation of the dose. Survival of foetuses and offspring was reduced.

In a juvenile rat toxicity study, pups dosed from postnatal day 7 to 63 with 10, 25 and 50 mg/kg of ribavirin demonstrated a dose-related decrease in overall growth, which was subsequently manifested as slight decreases in body weight, crown-rump length and bone length. At the end of the recovery period, tibial and femoral changes were minimal although generally statistically significant compared to controls in males at all dose levels and in females dosed with the two highest doses compared to

controls. No histopathological effects on bone were observed. No ribavirin effects were observed regarding neurobehavioural or reproductive development. Plasma concentrations achieved in rat pups were below human plasma concentrations at the therapeutic dose.

Erythrocytes are a primary target of toxicity for ribavirin in animal studies. Anaemia occurs shortly after initiation of dosing, but is rapidly reversible upon cessation of treatment.

In 3- and 6-month studies in mice to investigate ribavirin-induced testicular and sperm effects, abnormalities in sperm, occurred at doses of 15 mg/kg and above. These doses in animals produce systemic exposures well below those achieved in humans at therapeutic doses. Upon cessation of treatment, essentially total recovery from ribavirin-induced testicular toxicity occurred within one or two spermatogenic cycles (see section 4.6).

Genotoxicity studies have demonstrated that ribavirin does exert some genotoxic activity. Ribavirin was active in the Balb/3T3 *in vitro* transformation assay. Genotoxic activity was observed in the mouse lymphoma assay, and at doses of 20-200 mg/kg in a mouse micronucleus assay. A dominant lethal assay in rats was negative, indicating that if mutations occurred in rats they were not transmitted through male gametes.

Conventional carcinogenicity rodent studies with low exposures compared to human exposure under therapeutic conditions (factor 0.1 in rats and 1 in mice) did not reveal tumorigenicity of ribavirin. In addition, in a 26 week carcinogenicity study using the heterozygous p53(+/-) mouse model, ribavirin did not produce tumours at the maximally tolerated dose of 300 mg/kg (plasma exposure factor approximately 2.5 compared to human exposure). These studies suggest that a carcinogenic potential of ribavirin in humans is unlikely.

Ribavirin plus interferon
When used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b, ribavirin did not cause any effects not previously seen with either active substance alone. The major treatment-related change was a reversible mild to moderate anaemia, the severity of which was greater than that produced by either active substance alone.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatine
Titanium dioxide

Capsule imprint

Shellac
Propylene glycol
Ammonium hydroxide
Colouring agent (E 132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Rebetol capsules are packaged in blisters consisting of polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polyvinylidene chloride (PVdC).

Packs of 84, 112, 140 and 168 capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 07 May 1999
Date of latest renewal: 23 April 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 40 mg/mL oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of oral solution contains 40 mg of ribavirin.

Excipients with known effect
Rebetol contains 142 mg of sorbitol and 300 mg of sucrose per mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution

Clear, colourless to pale or light yellow oral solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rebetol is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) for paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents) not previously treated and without liver decompensation (see sections 4.2, 4.4, and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated, and monitored, by a physician experienced in the management of chronic hepatitis C.

Posology

Rebetol must be used in combination therapy as described in section 4.1.
Please refer to the corresponding Summary of Product Characteristics (SmPC) of medicinal products used in combination with Rebetol for additional prescribing information particular to that product and for further dosage recommendations on co-administration with Rebetol.

Rebetol oral solution is supplied in a concentration of 40 mg/mL.
Rebetol oral solution is administered orally in two divided doses (morning and evening) with food.

Paediatric population
No data are available in children below 3 years of age.

Dosing of Rebetol for children and adolescent patients is determined by the patient body weight. For example, the body weight dosing used in conjunction with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b is shown in **Table 1**. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol as some combination regimens do not adhere to the Rebetol dosing guidance provided in **Table 1**.

In clinical studies performed in this population, Rebetol was used in doses of 15 mg/kg/day (**Table 1**).

Table 1 Rebetol oral solution - Children and adolescents dosage to be administered with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b	
Body Weight (kg)	Measured Dose (Morning / Evening)
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

Patients who weigh > 47 kg and are able to swallow capsules may take the equivalent dose of ribavirin 200 mg capsules in two divided doses (Please see SmPC for Rebetol capsules).

Dose modification for adverse reactions
Dose reduction of Rebetol depends on the initial Rebetol posology which depends on the medicinal product that is used in combination with Rebetol.

If a patient has a serious adverse reaction potentially related to Rebetol, the Rebetol dose should be modified or discontinued, if appropriate, until the adverse reaction abates or decreases in severity.

Table 2 provides guidelines for dose modifications and discontinuation based on the patient's haemoglobin concentration and indirect bilirubin concentration.

There are no data for paediatric patients with cardiac disease (see section 4.4).

Table 2 Management of Adverse Reactions		
Laboratory values	Reduce Rebetol dose* if:	Discontinue Rebetol if:
Haemoglobin in patients with No Cardiac Disease	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Bilirubin - Indirect	-	> 5 mg/dL (for > 4 weeks) (children and adolescents treated with interferon alfa-2b), or > 4 mg/dL (for > 4 weeks) (children and adolescents treated with peginterferon alfa-2b)

* In children and adolescent patients treated with Rebetol plus peginterferon alfa-2b, 1st dose reduction of Rebetol is to 12 mg/kg/day, 2nd dose reduction of Rebetol is to 8 mg/kg/day.
In children and adolescent patients treated with Rebetol plus interferon alfa-2b, reduce Rebetol dose to 7.5 mg/kg/day.

In case of serious adverse reaction potentially related to medicinal products used in combination with Rebetol, please refer to the corresponding SmPC of these medicinal products as some combination

regimens do not adhere to the Rebetol dose modification and/or discontinuation guidelines as described in **Table 2**.

Special populations

Paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents)
Rebetol may be used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b (see section 4.4). The selection of Rebetol formulation is based on individual characteristics of the patient.
The safety and efficacy of ribavirin used together with direct-acting-anti-virals in these patients has not been established. No data are available.
Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for further dosage recommendations on co-administration.

Renal impairment
The pharmacokinetics of Rebetol is altered in patients with renal dysfunction due to reduction of apparent creatinine clearance in these patients (see section 5.2). Therefore, it is recommended that renal function be evaluated in all patients prior to initiation of Rebetol. Adult patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30- 50 mL/minute) should be administered alternating daily doses of 200 mg and 400 mg. Adult patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/minute) and patients with End Stage Renal Disease (ESRD) or on haemodialysis should be administered Rebetol 200 mg/day. **Table 3** provides guidelines for dose modification for patients with renal dysfunction. Patients with impaired renal function should be more carefully monitored with respect to the development of anaemia. No data are available regarding dose modification for paediatric patients with renal impairment.

Table 3 Dosage Modification for Renal Impairment in Adult Patients

Creatinine Clearance	**Rebetol Dose (daily)**
30 to 50 mL/min	Alternating doses, 200 mg and 400 mg every other day
Less than 30 mL/min	200 mg daily
Haemodialysis (ESRD)	200 mg daily

Hepatic impairment
No pharmacokinetic interaction appears between Rebetol and hepatic function (see section 5.2). For use in patients with decompensated cirrhosis, see the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol.

Method of administration

Rebetol should be administered orally with food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see sections 4.4, 4.6 and 5.3). In females of childbearing potential, Rebetol must not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy.
- Breast-feeding.
- History of severe pre-existing cardiac disease, including unstable or uncontrolled cardiac disease, in the previous six months (see section 4.4).
- Haemoglobinopathies (e.g., thalassemia, sickle-cell anaemia).

Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for contraindications specific to these products.

4.4 Special warnings and precautions for use

Rebetol must be used in combination with other medicinal products (see section 5.1).

Please refer to the SmPC of (peg)interferon alfa for details on the recommendations of monitoring and management regarding the adverse reactions listed below before initiating therapy and other precautions associated with (peg)interferon alfa.

There are several serious adverse reactions associated with the combination therapy of Rebetol with (peg)interferon alfa. These include:

- Severe psychiatric and central nervous system effects (such as depression, suicidal ideation, attempted suicide and aggressive behaviour, etc.)
- Growth inhibition in children and adolescents that may be irreversible in some patients
- Increased thyroid stimulating hormone (TSH) in children and adolscents
- Severe ocular disorders
- Dental and periodontal disorders.

Paediatric population

When deciding not to defer combination treatment with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b until adulthood, it is important to consider that this combination therapy induced a growth inhibition that may be irreversible in some patients. The decision to treat should be made on a case by case.

Haemolysis

A decrease in haemoglobin levels to < 10 g/dL was observed in up to 14 % of adult patients and in 7 % of children and adolescents treated with Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b in clinical trials. Although Rebetol has no direct cardiovascular effects, anaemia associated with Rebetol may result in deterioration of cardiac function, or exacerbation of the symptoms of coronary disease or both. Thus, Rebetol must be administered with caution to patients with pre-existing cardiac disease (see section 4.3). Cardiac status must be assessed before start of therapy and monitored clinically during therapy; if any deterioration occurs, therapy must be stopped (see section 4.2).

Cardiovascular

Adult patients with a history of congestive heart failure, myocardial infarction and/or previous or current arrhythmic disorders must be closely monitored. It is recommended that those patients who have pre-existing cardiac abnormalities have electrocardiograms taken prior to and during the course of treatment. Cardiac arrhythmias (primarily supraventricular) usually respond to conventional therapy but may require discontinuation of therapy. There are no data in children or adolescents with a history of cardiac disease.

Teratogenic risk

Prior to initiation of treatment with Rebetol the physician must comprehensively inform both male and female patients of the teratogenic risk of Rebetol, the necessity of effective and continuous contraception, the possibility that contraceptive methods may fail and the possible consequences of pregnancy should it occur during or following treatment with Rebetol (see section 4.6). For laboratory monitoring of pregnancy, please refer to Laboratory tests.

Acute hypersensitivity

If an acute hypersensitivity reaction (e.g., urticaria, angioedema, bronchoconstriction, anaphylaxis) develops, Rebetol must be discontinued immediately and appropriate medical therapy instituted. Transient rashes do not necessitate interruption of treatment.

Liver function

Any patient developing significant liver function abnormalities during treatment must be monitored closely. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for discontinuation or dose modification recommendations.

Renal impairment

The pharmacokinetics of Rebetol is altered in patients with renal dysfunction due to reduction of apparent clearance in these patients. Therefore, it is recommended that renal function be evaluated in all patients prior to initiation of Rebetol. Due to substantial increases in ribavirin plasma concentrations in patients with moderate and severe renal impairment, Rebetol dose adjustments are recommended in adult patients with creatinine clearance < 50 mL/minute. No data are available regarding dose modification for paediatric patients with renal impairment (see sections 4.2 and 5.2). Haemoglobin concentrations should be monitored closely during treatment and corrective action taken as necessary (see section 4.2).

Potential to exacerbate immunosuppression

Pancytopenia and bone marrow suppression have been reported in the literature to occur within 3 to 7 weeks after the administration of a peginterferon and Rebetol concomitantly with azathioprine. This myelotoxicity was reversible within 4 to 6 weeks upon withdrawal of HCV antiviral therapy and concomitant azathioprine and did not recur upon reintroduction of either treatment alone (see section 4.5).

HCV/HIV Co-infection

Mitochondrial toxicity and lactic acidosis:
Caution should be taken in HIV-positive subjects co-infected with HCV who receive nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) treatment (especially ddI and d4T) and associated interferon alfa/ribavirin treatment. In the HIV-positive population receiving an NRTI regimen, physicians should carefully monitor markers of mitochondrial toxicity and lactic acidosis when Rebetol is administered. For additional details see section 4.5.

Hepatic decompensation in HCV/HIV co-infected patients with advanced cirrhosis
Co-infected patients with advanced cirrhosis receiving combined anti-retroviral therapy (cART) may be at increased risk of hepatic decompensation and death. Other baseline factors in co-infected patients that may be associated with a higher risk of hepatic decompensation include treatment with didanosine and elevated bilirubin serum concentrations.
Co-infected patients receiving both antiretroviral (ARV) and anti-hepatitis treatment should be closely monitored, assessing their Child-Pugh score during treatment. Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products used in combination with Rebetol for discontinuation or dose modification recommendations. Patients progressing to hepatic decompensation should have their anti-hepatitis treatment immediately discontinued and the ARV treatment reassessed.

Haematological abnormalities in HCV/HIV co-infected patients
HCV/HIV co-infected patients receiving peginterferon alfa-2b/ribavirin treatment and cART may be at increased risk to develop haematological abnormalities (as neutropenia, thrombocytopenia and anaemia) compared to HCV mono-infected patients. Although, the majority of them could be managed by dose reduction, close monitoring of haematological parameters should be undertaken in this population of patients (see section 4.2 and below “Laboratory tests” and section 4.8).
Patients treated with Rebetol and zidovudine are at increased risk of developing anaemia; therefore, the concomitant use of Rebetol with zidovudine is not recommended (see section 4.5).

Patients with low CD4 counts
In patients co-infected with HCV/HIV, limited efficacy and safety data (N = 25) are available in subjects with CD4 counts less than 200 cells/µL. Caution is therefore warranted in the treatment of patients with low CD4 counts.

Please refer to the corresponding SmPC of the antiretroviral medicinal products that are to be taken concurrently with HCV therapy for awareness and management of toxicities specific for each product and the potential for overlapping toxicities with Rebetol.

Laboratory tests

Standard haematologic tests, blood chemistries (complete blood count [CBC] and differential, platelet count, electrolytes, serum creatinine, liver function tests, uric acid) and pregnancy tests must be conducted in all patients prior to initiating therapy. Acceptable baseline values that may be considered as a guideline prior to initiation of Rebetol therapy in children and adolescents:

- Haemoglobin ≥ 11 g/dL (females); ≥ 12 g/dL (males)

Laboratory evaluations are to be conducted at weeks 2 and 4 of therapy, and periodically thereafter as clinically appropriate. HCV-RNA should be measured periodically during treatment (see section 4.2).

Uric acid may increase with Rebetol due to haemolysis; therefore, the potential for development of gout must be carefully monitored in pre-disposed patients.

Information on excipients

This product contains sucrose and sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption syndrome or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Results of *in vitro* studies using both human and rat liver microsome preparations indicated no cytochrome P450 enzyme mediated metabolism of Rebetol. Rebetol does not inhibit cytochrome P450 enzymes. There is no evidence from toxicity studies that Rebetol induces liver enzymes. Therefore, there is a minimal potential for P450 enzyme-based interactions.

Rebetol, by having an inhibitory effect on inosine monophosphate dehydrogenase, may interfere with azathioprine metabolism possibly leading to an accumulation of 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), which has been associated with myelotoxicity in patients treated with azathioprine. The use of pegylated alpha interferons and Rebetol concomitantly with azathioprine should be avoided. In individual cases where the benefit of administering Rebetol concomitantly with azathioprine warrants the potential risk, it is recommended that close hematologic monitoring be done during concomitant azathioprine use to identify signs of myelotoxicity, at which time treatment with these medicines should be stopped (see section 4.4).

No interaction studies have been conducted with Rebetol and other medicinal products, except for interferon alfa-2b and antacids.

No pharmacokinetic interactions were noted between Rebetol and interferon alfa-2b in a multiple-dose pharmacokinetic study.

Antacid
The bioavailability of Rebetol 600 mg was decreased by co-administration with an antacid containing magnesium, aluminium and simethicone; AUC_{tf} decreased 14 %. It is possible that the decreased bioavailability in this study was due to delayed transit of Rebetol or modified pH. This interaction is not considered to be clinically relevant.

Nucleoside analogues
Use of nucleoside analogs, alone or in combination with other nucleosides, has resulted in lactic acidosis. Pharmacologically, Rebetol increases phosphorylated metabolites of purine nucleosides *in vitro*. This activity could potentiate the risk of lactic acidosis induced by purine nucleoside analogs (e.g. didanosine or abacavir). Co-administration of Rebetol and didanosine is not recommended. Reports of mitochondrial toxicity, in particular lactic acidosis and pancreatitis, of which some fatal, have been reported (see section 4.4).
The exacerbation of anaemia due to Rebetol has been reported when zidovudine is part of the regimen used to treat HIV although the exact mechanism remains to be elucidated. The concomitant use of Rebetol with zidovudine is not recommended due to an increased risk of anaemia (see section 4.4). Consideration should be given to replacing zidovudine in a combination anti-retroviral treatment (ART) regimen if this is already established. This would be particularly important in patients with a known history of zidovudine induced anaemia.

Any potential for interactions may persist for up to two months (five half-lives for Rebetol) after cessation of Rebetol therapy due to the long half-life (see section 5.2).

There is no evidence that Rebetol interacts with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in males and females

Female patients
Rebetol must not be used by females who are pregnant (see sections 4.3 and 5.3). Extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients (see section 5.3). Rebetol therapy must not be initiated until a report of a negative pregnancy test has been obtained immediately prior to initiation of therapy. Females of childbearing potential must use an effective contraceptive during treatment and for four months after treatment has been concluded; routine monthly pregnancy tests must be performed during this time. If pregnancy does occur during treatment or within four months from stopping treatment, the patient must be advised of the significant teratogenic risk of Rebetol to the foetus (see section 4.4).

Male patients and their female partners
Extreme care must be taken to avoid pregnancy in partners of male patients taking Rebetol (see sections 4.3, 4.4 and 5.3). Rebetol accumulates intracellularly and is cleared from the body very slowly. It is unknown whether the Rebetol that is contained in sperm will exert its potential teratogenic or genotoxic effects on the human embryo/foetus. Although data on approximately 300 prospectively followed pregnancies with paternal exposure to Rebetol have not shown an increased risk of malformation compared to the general population, nor any specific pattern of malformation, either male patients or their female partners of childbearing age must be advised to use an effective contraceptive during treatment with Rebetol and for seven months after treatment. Routine monthly pregnancy tests must be performed during this time. Men whose partners are pregnant must be instructed to use a condom to minimise delivery of Rebetol to the partner.

Pregnancy

The use of Rebetol is contraindicated during pregnancy. Rebetol has been shown in preclinical studies to be teratogenic and genotoxic (see section 4.4 and 5.3).

Breast-feeding

It is not known whether Rebetol is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed infants, breast-feeding must be discontinued prior to initiation of treatment.

Fertility

Preclinical data
- Fertility: In animal studies, Rebetol produced reversible effects on spermatogenesis (see section 5.3).
- Teratogenicity: Significant teratogenic and/or embryocidal potential have been demonstrated for Rebetol in all animal species in which adequate studies have been conducted, occurring at doses as low as one twentieth of the recommended human dose (see section 5.3).
- Genotoxicity: Rebetol induces genotoxicity (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rebetol has no or negligible influence on the ability to drive and use machines; however, other medicinal products used in combination may have an effect. Thus, patients who develop fatigue, somnolence, or confusion during treatment must be cautioned to avoid driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The salient safety issue of Rebetol is haemolytic anaemia occurring within the first weeks of therapy. The haemolytic anaemia associated with Rebetol therapy may result in deterioration of cardiac function and/or worsening of pre-existing cardiac disease. An increase in uric acid and indirect bilirubin values associated with haemolysis were also observed in some patients.

The adverse reactions listed in this section are primarily derived from clinical trials and/or as adverse drug reactions from spontaneous reports when Rebetol was used in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b.

Please refer to the corresponding SmPC of medicinal products that are used in combination with Rebetol for additional undesirable effects reported with these products.

Paediatric population

In combination with peginterferon alfa-2b
In a clinical trial with 107 children and adolescent patients (3 to 17 years of age) treated with combination therapy of peginterferon alfa-2b and Rebetol, dose modifications were required in 25 % of patients, most commonly for anaemia, neutropenia and weight loss. In general, the adverse reactions profile in children and adolescents was similar to that observed in adults, although there is a paediatric-specific concern regarding growth inhibition. During combination therapy for up to 48 weeks with pegylated interferon alfa-2b and Rebetol, growth inhibition was observed that resulted in reduced height in some patients (see section 4.4). Weight loss and growth inhibition were very common during the treatment (at the end of treatment, mean decrease from baseline in weight and in height percentiles were of 15 percentiles and 8 percentiles, respectively) and growth velocity was inhibited (< 3rd percentile in 70 % of the patients).

At the end of 24 weeks post-treatment follow-up, mean decrease from baseline in weight and height percentiles were still 3 percentiles and 7 percentiles, respectively, and 20% of the children continued to have inhibited growth (growth velocity < 3rd percentile). Ninety-four of 107 children enrolled in the 5 year long-term follow-up trial. The effects on growth were less in those children treated for

24 weeks than those treated for 48 weeks. From pre-treatment to end of long-term follow-up among children treated for 24 or 48 weeks, height-for-age percentiles decreased 1.3 and 9.0 percentiles, respectively. Twenty-four percent of children (11/46) treated for 24 weeks and 40 % of children (19/48) treated for 48 weeks had a > 15 percentile height-for-age decrease from pre-treatment to the end of 5 year long-term follow-up compared to pre-treatment baseline percentiles. Eleven percent of children (5/46) treated for 24 weeks and 13 % of children (6/48) treated for 48 weeks were observed to have a decrease from pre-treatment baseline > 30 height-for-age percentiles to the end of the 5 year long-term follow-up. For weight, pre-treatment to end of long-term follow-up, weight-for-age percentiles decreased 1.3 and 5.5 percentiles among children treated for 24 weeks or 48 weeks, respectively. For BMI, pre-treatment to end of long-term follow-up, BMI-for-age percentiles decreased 1.8 and 7.5 percentiles among children treated for 24 weeks or 48 weeks, respectively. Decrease in mean height percentile at year 1 of long term follow-up was most prominent in prepubertal age children. The decline of height, weight and BMI Z scores observed during the treatment phase in comparison to a normative population did not fully recover at the end of long-term follow-up period for children treated with 48 weeks of therapy (see section 4.4).

In the treatment phase of this study, the most prevalent adverse reactions in all subjects were pyrexia (80 %), headache (62 %), neutropenia (33 %), fatigue (30 %), anorexia (29 %) and injection site erythema (29 %). Only 1 subject discontinued therapy as the result of an adverse reaction (thrombocytopenia). The majority of adverse reactions reported in the study were mild or moderate in severity. Severe adverse reactions were reported in 7 % (8/107) of all subjects and included injection site pain (1 %), pain in extremity (1 %), headache (1 %), neutropenia (1 %), and pyrexia (4 %). Important treatment-emergent adverse reactions that occurred in this patient population were nervousness (8 %), aggression (3 %), anger (2 %), depression/depressed mood (4 %) and hypothyroidism (3 %) and 5 subjects received levothyroxine treatment for hypothyroidism/elevated TSH.

In combination with interferon alfa-2b
In clinical trials of 118 children and adolescents 3 to 16 years of age treated with combination therapy of interferon alfa-2b and Rebetol, 6 % discontinued therapy due to adverse reactions. In general, the adverse reaction profile in the limited children and adolescent population studied was similar to that observed in adults, although there is a paediatric-specific concern regarding growth inhibition, as decrease in height percentile (mean percentile decrease of 9 percentile) and weight percentile (mean percentile decrease of 13 percentile) were observed during treatment. Within the 5 years follow-up post-treatment period, the children had a mean height of 44th percentile, which was below the median of the normative population and less than their mean baseline height (48th percentile). Twenty (21 %) of 97 children had a > 15 percentile decrease in height percentile, of whom 10 of the 20 children had a > 30 percentile decrease in their height percentile from the start of treatment to the end of long-term follow-up (up to 5 years). Final adult height was available for 14 of those children and demonstrated that 12 continued to show height deficits > 15 percentiles, 10 to 12 years after the end of treatment. During combination therapy for up to 48 weeks with interferon alfa-2b and Rebetol, growth inhibition was observed that resulted in reduced final adult height in some patients. In particular, decrease in mean height percentile from baseline to the end of the long-term follow-up was most prominent in prepubertal age children (see section 4.4).

Furthermore, suicidal ideation or attempts were reported more frequently compared to adult patients (2.4 % vs. 1 %) during treatment and during the 6 month follow-up after treatment. As in adult patients, children and adolescents also experienced other psychiatric adverse reactions (e.g., depression, emotional lability, and somnolence) (see section 4.4). In addition, injection site disorders, pyrexia, anorexia, vomiting and emotional lability occurred more frequently in children and adolescents compared to adult patients. Dose modifications were required in 30 % of patients, most commonly for anaemia and neutropenia.

Tabulated list of adverse reactions in paediatric population

Reported adverse reactions listed in **Table 4** are based on experience from the two multicentre children and adolescents clinical trials using Rebetol with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b. Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 4 Adverse reactions very commonly, commonly and uncommonly reported during clinical trials in children and adolescents with Rebetol in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b

System Organ Class	Adverse Reactions
Infections and infestations	
Very common:	Viral infection, pharyngitis
Common:	Fungal infection, bacterial infection, pulmonary infection, nasopharyngitis, pharyngitis streptococcal, otitis media, sinusitis, tooth abscess, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinary tract infection, vaginitis, gastroenteritis
Uncommon:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Common:	Neoplasm unspecified
Blood and lymphatic system disorders	
Very common:	Anaemia, neutropenia
Common:	Thrombocytopenia, lymphadenopathy
Endocrine disorders	
Very common:	Hypothyroidism
Common:	Hyperthyroidism, virilism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common:	Anorexia, increased appetite, decreased appetite
Common:	Hypertriglyceridemia, hyperuricemia
Psychiatric disorders	
Very common:	Depression, insomnia, emotional lability
Common:	Suicidal ideation, aggression, confusion, affect liability, behaviour disorder, agitation, somnambulism, anxiety, mood altered, restlessness, nervousness, sleep disorder, abnormal dreaming, apathy
Uncommon:	Abnormal behaviour, depressed mood, emotional disorder, fear, nightmare
Nervous system disorders	
Very common:	Headache, dizziness
Common:	Hyperkinesia, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, concentration impaired, somnolence, disturbance in attention, poor quality of sleep
Uncommon:	Neuralgia, lethargy, psychomotor hyperactivity
Eye disorders	
Common:	Conjunctivitis, eye pain, abnormal vision, lacrimal gland disorder
Uncommon:	Conjunctival haemorrhage, eye pruritus, keratitis, vision blurred, photophobia
Ear and labyrinth disorders	
Common:	Vertigo
Cardiac disorders	
Common:	Tachycardia, palpitations

Table 4 Adverse reactions very commonly, commonly and uncommonly reported during clinical trials in children and adolescents with Rebetol in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Vascular disorders	
Common:	Pallor, flushing
Uncommon:	Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common:	Dyspnoea, tachypnea, epistaxis, coughing, nasal congestion, nasal irritation, rhinorrhoea, sneezing, pharyngolaryngeal pain
Uncommon:	Wheezing, nasal discomfort
Gastro-intestinal disorders	
Very common:	Abdominal pain, abdominal pain upper, vomiting , diarrhoea, nausea
Common:	Mouth ulceration, stomatitis ulcerative, stomatitis, aphthous stomatitis, dyspepsia, cheilosis, glossitis, gastroesophoageal reflux, rectal disorder, gastrointestinal disorder, constipation, loose stools, toothache, tooth disorder, stomach discomfort, oral pain
Uncommon:	Gingivitis
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatic function abnormal
Uncommon:	Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common:	Alopecia, rash
Common:	Pruritus, photosensitivity reaction, maculopapular rash, eczema, hyperhidrosis, acne, skin disorder, nail disorder, skin discolouration, dry skin, erythema, bruise
Uncommon:	Pigmentation disorder, dermatitis atopic, skin exfoliation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common:	Arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain
Common:	Pain in extremity, back pain, muscle contracture
Renal and urinary disorders	
Common:	Enuresis, micturition disorder, urinary incontinence, proteinuria
Reproductive system and breast disorders	
Common:	Female: amenorrhea, menorrhagia, menstrual disorder, vaginal disorder, Male: testicular pain
Uncommon:	Female: dysmenorrhoea
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue, rigors, pyrexia, influenza-like illness, asthenia, malaise, irritability
Common:	Chest pain, oedema, pain, feeling cold
Uncommon:	Chest discomfort, facial pain
Investigations	
Very common:	Growth rate decrease (height and/or weight decrease for age)
Common:	Blood thyroid stimulating hormone increased, thyroglobulin increased
Uncommon:	Anti-thyroid antibody positive

Table 4 Adverse reactions very commonly, commonly and uncommonly reported during clinical trials in children and adolescents with Rebetol in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Injury, poisoning and procedural complications	
Common:	Skin laceration
Uncommon:	Contusion

Most of the changes in laboratory values in the Rebetol/peginterferon alfa-2b clinical trial were mild or moderate. Decreases in haemoglobin, white blood cells, platelets, neutrophils and increase in bilirubin may require dose reduction or permanent discontinuation from therapy (see section 4.2). While changes in laboratory values were observed in some patients treated with Rebetol used in combination with peginterferon alfa-2b in the clinical trial, values returned to baseline levels within a few weeks after the end of therapy.

Adults
Adverse reactions reported with a > 10 % incidence in adult patients treated with Rebetol capsules in combination with interferon alfa-2b or pegylated interferon alfa-2b for one year have also been reported in children and adolescents. The side effect profile was also similar at the lower incidences.

Tabulated list of adverse reactions for adults

The adverse reactions listed in **Table 5** are based on experience from clinical trials in adult naïve patients treated for 1 year and post-marketing use. A certain number of adverse reactions, generally attributed to interferon therapy but that have been reported in the context of hepatitis C therapy (in combination with Rebetol) are also listed for reference in **Table 5**. Also, refer to peginterferon alfa-2b and interferon alfa-2b SmPCs for adverse reactions that may be attributable to interferons monotherapy. Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Infections and infestations	
Very common:	Viral infection, pharyngitis
Common:	Bacterial infection (including sepsis), fungal infection, influenza, respiratory tract infection, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, urinary tract infection
Uncommon:	Lower respiratory tract infection
Rare:	Pneumonia*
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Common:	Neoplasm unspecified
Blood and lymphatic system disorders	
Very common:	Anaemia, neutropenia
Common:	Haemolitic anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathy, lymphopenia
Very rare:	Aplastic anaemia*
Not known:	Pure red cell aplasia, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura
Immune system disorders	
Uncommon:	Drug hypersensitivity
Rare:	Sarcoidosis* rheumatoid arthritis (new or aggravated)

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Not known:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, systemic lupus erythematosus, vasculitis, acute hypersensitivity reactions including urticaria, angioedema, bronchoconstriction, anaphylaxis
Endocrine disorders	
Common:	Hypothyroidism, hyperthyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common:	Anorexia
Common:	Hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydration, increased appetite
Uncommon:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemia*
Psychiatric disorders	
Very common:	Depression, anxiety, emotional lability, insomnia
Common:	Suicidal ideation, psychosis, aggressive behaviour, confusion, agitation, anger, mood altered, abnormal behaviour,nervousness, sleep disorder, decreased libido, apathy, abnormal dreams, crying
Uncommon:	Suicide attempts, panic attack, hallucination
Rare:	Bipolar disporder*
Very rare:	Suicide*
Not known:	Homicidal ideation*, mania*, mental status change
Nervous system disorders	
Very common:	Headache, dizziness, dry mouth, concentration impaired
Common:	Amnesia, memory impairment, syncope, migraine, ataxia, paresthaesia, dysphonia, taste loss, hypoaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, somnolence, disturbance in attention, tremor, dysgeusia
Uncommon:	Neuropathy, peripheral neuropathy
Rare:	Seizure (convulsion)
Very rare:	Cerebrovascular haemorrhage*, cerebrovascular ischaemia*, encephalopathy*, polyneuropathy*
Not known:	Facial palsy, mononeuropathies
Eye disorders	
Common:	Visual disturbance, blurred vision, conjunctivitis, eye irritiation, eye pain, abnormal vision, lacrimal gland disorder, dry eye
Rare:	Retinal haemorrhages*, retinopathies (including macular oedema)*, retinal artery occlusion*, retinal vein occlusion*, optic neuritis*, papilloedema*, loss of visual acuity or visual field*, retinal exudates
Ear and labyrinth disorders	
Common:	Vertigo, hearing impaired/loss, tinnitus, ear pain
Cardiac disorders	
Common:	Palpitation, tachycardia
Uncommon:	Myocardial infarction
Rare:	Cardiomyopathy, arrhythmia*
Very rare:	Cardiac ischaemia*
Not known:	Pericardial effusion*, pericarditis*
Vascular disorders	
Common:	Hypotension, hypertension, flushing

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
Rare:	Vasculitis
Very rare:	Peripheral ischaemia*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common:	Dyspnoea, coughing
Common:	Epistaxis, respiratory disorder, respiratory tract congestion, sinus congestion, nasal congestion, rhinorrhea, increased upper airway secretion, pharyngolaryngeal pain, nonproductive cough
Very rare:	Pulmonary infiltrates*, pneumonitis*, interstitial pneumonitis*
Gastro-intestinal disorders	
Very common:	Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
Common:	Ulcerative stomatitis, stomatitis, mouth ulceration, colitis, upper right quadrant pain, dyspepsia, gastroesophoageal reflux*, glossitis, cheilitis, abdominal distension, gingival bleeding, gingivitis, loose stools, tooth disorder, constipation, flatulence
Uncommon:	Pancreatitis, oral pain
Rare:	Ischaemic colitis
Very rare:	ulcerative colitis*
Not known:	Periodontal disorder, dental disorder, tongue pigmentation
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatomegaly, jaundice, hyperbilirubinemia*
Very rare:	Hepatotoxicity (including fatalities)*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common:	Alopecia, pruritus, skin dry, rash
Common:	Psoriasis, aggravated psoriasis, eczema, photosensitivity reaction, maculopapular rash, erythematous rash, night sweats, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furuncule, erythema, urticaria, skin disorder, bruise, sweating increased, abnormal hair texture, nail disorder*
Rare:	Cutaneous sarcoidosis
Very rare:	Stevens Johnson syndrome*, toxic epidermal necrolysis*, erythema multiforme*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common:	Arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain
Common:	Arthritis, back pain, muscle spasms, pain in extremity
Uncommon:	Bone pain, muscle weakness
Rare:	Rhabdomyolysis*, myositis*
Renal and urinary disorders	
Common:	Micturition frequency, polyuria, urine abnormality
Rare:	Renal failure*, renal insufficiency*
Very rare:	Nephrotic syndrome*
Reproductive system and breast disorders	
Common:	Female: amenorrhea, menorrhagia, menstrual disorder, dysmenorrhea, breast pain, ovarian disorder, vaginal disorder. Male: impotence, prostatitis, erectile dysfunction. Sexual dysfunction (not specified)*

Table 5 Adverse reactions reported during clinical trials or following the marketing use of Rebetol with pegylated interferon alfa-2b or interferon alfa-2b	
System Organ Class	**Adverse Reactions**
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue, rigors, pyrexia, influenza like illness, asthenia, irritability
Common:	Chest pain, chest discomfort, peripheral oedema, malaise, feeling abnormal, thirst
Uncommon:	Face oedema
Investigations	
Very common:	Weight decrease
Common:	Cardiac murmur

* Since Rebetol has always been prescribed with an alpha interferon product, and the listed adverse drug reactions included reflecting post-marketing experience do not allow precise quantification of frequency, the frequency reported above is from clinical trials using Rebetol in combination with interferon alfa-2b (pegylated or non-pegylated).

Description of selected adverse reactions

An increase in uric acid and indirect bilirubin values associated with haemolysis was observed in some patients treated with Rebetol used in combination with interferon alfa-2b in clinical trials, but values returned to baseline levels by four weeks after the end of therapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials with Rebetol used in combination with interferon alfa-2b, the maximum overdose reported was a total dose of 10 g of Rebetol (50 x 200 mg capsules) and 39 MIU of interferon alfa-2b (13 subcutaneous injections of 3 MIU each) taken in one day by a patient in an attempt at suicide. The patient was observed for two days in the emergency room, during which time no adverse reaction from the overdose was noted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antivirals for systemic use, nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AB04.

Mechanism of action

Ribavirin (Rebetol) is a synthetic nucleoside analogue which has shown *in vitro* activity against some RNA and DNA viruses. The mechanism by which Rebetol in combination with other medicinal products exerts its effects against HCV is unknown. Oral formulations of Rebetol monotherapy have been investigated as therapy for chronic hepatitis C in several clinical trials. Results of these investigations showed that Rebetol monotherapy had no effect on eliminating hepatitis virus (HCV-RNA) or improving hepatic histology after 6 to 12 months of therapy and 6 months of follow-up.

Clinical efficacy and safety

Only the description of the use of Rebetol from the original development with (peg)interferon alfa-2b is detailed in the current SmPC.

Paediatric population

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
Children and adolescents 3 to 17 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA were enrolled in a multicentre trial and treated with Rebetol 15 mg/kg per day plus pegylated interferon alfa-2b 60 µg/m^2 once weekly for 24 or 48 weeks, based on HCV genotype and baseline viral load. All patients were to be followed for 24 weeks post-treatment. A total of 107 patients received treatment of whom 52 % were female, 89 % Caucasian, 67 % with HCV Genotype 1 and 63 % < 12 years of age. The population enrolled mainly consisted of children with mild to moderate hepatitis C. Due to the lack of data in children with severe progression of the disease, and the potential for undesirable effects**,** the benefit/risk of the combination of Rebetol and pegylated interferon alfa-2b needs to be carefully considered in this population (see sections 4.1, 4.4 and 4.8).The study results are summarized in **Table 6**

Table 6 Sustained virological response rates (n[a,b] (%)) in previously untreated children and adolescents by genotype and treatment duration –All subjects
n = 107

	24 weeks	**48 weeks**
All Genotypes	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Response to treatment was defined as undetectable HCV-RNA at 24 weeks post-treatment, lower limit of detection = 125 IU/mL.
b: n = number of responders/number of subjects with given genotype, and assigned treatment duration.
c: Patients with genotype 3 low viral load (< 600,000 IU/mL) were to receive 24 weeks of treatment while those with genotype 3 and high viral load (≥ 600,000 IU/mL) were to receive 48 weeks of treatment.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
Children and adolescents 3 to 16 years of age with compensated chronic hepatitis C and detectable HCV-RNA (assessed by a central laboratory using a research-based RT-PCR assay) were enrolled in two multicentre trials and received Rebetol 15 mg/kg per day plus interferon alfa-2b 3 MIU/m^2 three times a week for 1 year followed by 6 months follow-up after-treatment. A total of 118 patients were enrolled: 57 % male, 80 % Caucasian, and 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 years of age. The population enrolled mainly consisted in children with mild to moderate hepatitis C. The population enrolled mainly consisted in children with mild to moderate hepatitis C. In the two multicentre trials, sustained virological response rates in children and adolescents were similar to those in adults (see **Table 7**). Due to the lack of data in these two multicentre trials for children with severe progression of the disease, and the potential for undesirable effects, the benefit/risk of the combination of Rebetol and interferon alfa-2b needs to be carefully considered in this population (see sections 4.1, 4.4 and 4.8). The study results are summarized in **Table 7**.

Table 7 Sustained virological response: previously untreated children and adolescents	
	Rebetol 15 mg/kg/day + interferon alfa-2b 3 MIU/m^2 3 times a week
Overall Response[a] (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Number (%) of patients

a. Defined as HCV RNA below limit of detection using a research based RT-PCR assay at end of treatment and during follow-up period

Long-term efficacy data

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
A five-year long-term, observational, follow-up study enrolled 94 paediatric chronic hepatitis C patients after treatment in a multicentre trial. Of these, sixty-three were sustained responders. The purpose of the study was to annually evaluate the durability of sustained virologic response (SVR) and assess the impact of continued viral negativity on clinical outcomes for patients who were sustained responders 24 weeks post-treatment with 24 or 48 weeks of peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment. At the end of 5 years, 85 % (80/94) of all enrolled subjects and 86 % (54/63) of sustained responders completed the study. No paediatric subjects with SVR relapsed during the 5 years of follow-up.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
A five-year long-term, observational, follow-up study enrolled 97 paediatric chronic hepatitis C patients after treatment in two previously mentioned multicentre trials. Seventy percent (68/97) of all enrolled subjects completed this study of which 75 % (42/56) were sustained responders. The purpose of the study was to annually evaluate the durability of sustained virologic response (SVR) and assess the impact of continued viral negativity on clinical outcomes for patients who were sustained responders 24 weeks post-treatment of the 48-week interferon alfa-2b and ribavirin treatment. All but one of the paediatric subjects remained sustained virologic responders during long-term follow-up after completion of treatment with interferon alfa-2b plus ribavirin. The Kaplan-Meier estimate for continued sustained response over 5 years is 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for paediatric patients treated with interferon alfa-2b and ribavirin. Additionally, 98 % (51/52) with normal ALT levels at follow-up week 24 maintained normal ALT levels at their last visit.

SVR after treatment of chronic HCV with non-pegylated interferon alfa-2b with Rebetol results in long-term clearance of the virus providing resolution of the hepatic infection and clinical 'cure' from chronic HCV. However, this does not preclude the occurrence of hepatic events in patients with cirrhosis (including hepatocarcinoma).

5.2 Pharmacokinetic properties

In a single dose, crossover study of ribavirin in healthy adult subjects, the capsule and oral solution formulations were found to be bioequivalent.

Absorption

Ribavirin is absorbed rapidly following oral administration of a single dose (mean T_{max}= 1.5 hours), followed by rapid distribution and prolonged elimination phases (single dose half-lives of absorption, distribution and elimination are 0.05, 3.73 and 79 hours, respectively). Absorption is extensive with approximately 10 % of a radiolabelled dose excreted in the faeces. However, absolute bioavailability is approximately 45 %-65 %, which appears to be due to first pass metabolism. There is a linear relationship between dose and AUC_{tf} following single doses of 200-1,200 mg ribavirin. Volume of distribution is approximately 5,000 l. Ribavirin does not bind to plasma proteins.

Distribution

Ribavirin transport in non-plasma compartments has been most extensively studied in red cells, and has been identified to be primarily via an e_s-type equilibrative nucleoside transporter. This type of transporter is present on virtually all cell types and may account for the high volume of distribution of ribavirin. The ratio of whole blood:plasma ribavirin concentrations is approximately 60:1; the excess of ribavirin in whole blood exists as ribavirin nucleotides sequestered in erythrocytes.

Biotransformation

Ribavirin has two pathways of metabolism: 1) a reversible phosphorylation pathway; 2) a degradative pathway involving deribosylation and amide hydrolysis to yield a triazole carboxyacid metabolite. Both ribavirin and its triazole, carboxamide and triazole carboxylic acid metabolites are also excreted renally.

Ribavirin has been shown to produce high inter- and intra-subject pharmacokinetic variability following single oral doses (intrasubject variability of approximately 30 % for both AUC and C_{max}), which may be due to extensive first pass metabolism and transfer within and beyond the blood compartment.

Elimination

Upon multiple dosing, ribavirin accumulates extensively in plasma with a six-fold ratio of multiple-dose to single-dose AUC_{12hr}. Following oral dosing with 600 mg BID, steady-state was reached by approximately four weeks, with mean steady state plasma concentrations approximately 2,200 ng/mL. Upon discontinuation of dosing the half-life was approximately 298 hours, which probably reflects slow elimination from non-plasma compartments.

Transfer into seminal fluid
Seminal transfer of ribavirin has been studied. Ribavirin concentration in seminal fluid is approximately two-fold higher compared to serum. However, ribavirin systemic exposure of a female partner after sexual intercourse with a treated patient has been estimated and remains extremely limited compared to therapeutic plasma concentration of ribavirin.

Food effect
The bioavailability of a single oral dose of ribavirin was increased by co-administration of a high fat meal (AUC_{tf} and C_{max} both increased by 70 %). It is possible that the increased bioavailability in this study was due to delayed transit of ribavirin or modified pH. The clinical relevance of results from this single dose study is unknown. In the pivotal clinical efficacy trial, patients were instructed to take ribavirin with food to achieve the maximal plasma concentration of ribavirin.

Renal function
Based on published data, single-dose ribavirin pharmacokinetics was altered (increased AUC_{tf} and C_{max}) in patients with renal dysfunction compared with control subjects (creatinine clearance > 90 mL/minute). The mean AUC_{tf} was threefold greater in subjects with creatinine clearance between 10 and 30 mL/min compared with control subjects. In subjects with creatinine clearance between 30 and 50 mL/min, AUC_{tf} was twofold greater compared with control subjects. This appears to be due to reduction of apparent clearance in these patients. Ribavirin concentrations are essentially unchanged by haemodialysis.

Hepatic function
Single-dose pharmacokinetics of ribavirin in patients with mild, moderate or severe hepatic dysfunction (Child-Pugh Classification A, B or C) is similar to those of normal controls.

Paediatric population

Rebetol in combination with peginterferon alfa-2b
Multiple-dose pharmacokinetic properties for Rebetol and peginterferon alfa-2b in children and adolescent patients with chronic hepatitis C have been evaluated during a clinical study. In children and adolescent patients receiving body surface area-adjusted dosing of peginterferon alfa-2b at 60 µg/m^2/week, the log transformed ratio estimate of exposure during the dosing interval is predicted to be 58 % (90 % CI: 141-177 %) higher than observed in adults receiving 1.5 µg/kg/week. The pharmacokinetics of Rebetol (dose-normalized) in this trial was similar to those reported in a prior study of Rebetol in combination with interferon alfa-2b in children and adolescent patients and in adult patients.

Rebetol in combination with interferon alfa-2b
Multiple-dose pharmacokinetic properties for Rebetol capsules and interferon alfa-2b in children and adolescents with chronic hepatitis C between 5 and 16 years of age are summarized in **Table 8**. The pharmacokinetics of Rebetol and interferon alfa-2b (dose-normalized) is similar in adults and children or adolescents.

Table 8 Mean (% CV) multiple-dose pharmacokinetic parameters for interferon alfa-2b and Rebetol capsules when administered to paediatric patients with chronic hepatitis C

PARAMETER	**Rebetol** 15 mg/kg/day as 2 divided doses (n = 17)	**Interferon alfa-2b** 3 MIU/m^2 3 times a week (n = 54)
T_{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C_{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Apparent clearance L/hr/kg	0.27 (27)	Not done

*AUC_{12} (ng.hr/mL) for Rebetol; AUC_{0-24} (IU.hr/mL) for interferon alfa-2b

5.3 Preclinical safety data

Ribavirin
Ribavirin is embryotoxic or teratogenic, or both, at doses well below the recommended human dose in all animal species in which studies have been conducted. Malformations of the skull, palate, eye, jaw, limbs, skeleton and gastrointestinal tract were noted. The incidence and severity of teratogenic effects increased with escalation of the dose. Survival of foetuses and offspring was reduced.

In a juvenile rat toxicity study, pups dosed from postnatal day 7 to 63 with 10, 25 and 50 mg/kg of ribavirin demonstrated a dose-related decrease in overall growth, which was subsequently manifested as slight decreases in body weight, crown-rump length and bone length. At the end of the recovery period, tibial and femoral changes were minimal although generally statistically significant compared to controls in males at all dose levels and in females dosed with the two highest doses compared to controls. No histopathological effects on bone were observed. No ribavirin effects were observed regarding neurobehavioural or reproductive development. Plasma concentrations achieved in rat pups were below human plasma concentrations at the therapeutic dose.

Erythrocytes are a primary target of toxicity for ribavirin in animal studies. Anaemia occurs shortly after initiation of dosing, but is rapidly reversible upon cessation of treatment.

In 3-and 6-month studies in mice to investigate ribavirin-induced testicular and sperm effects, abnormalities in sperm occurred at doses of 15 mg/kg and above. These doses in animals produce systemic exposures well below those achieved in humans at therapeutic doses. Upon cessation of treatment, essentially total recovery from ribavirin-induced testicular toxicity occurred within one or two spermatogenic cycles (see section 4.6).

Genotoxicity studies have demonstrated that ribavirin does exert some genotoxic activity. Ribavirin was active in the Balb/3T3 *in vitro* transformation assay. Genotoxic activity was observed in the mouse lymphoma assay, and at doses of 20-200 mg/kg in a mouse micronucleus assay. A dominant lethal assay in rats was negative, indicating that if mutations occurred in rats they were not transmitted through male gametes.

Conventional carcinogenicity rodent studies with low exposures compared to human exposure under therapeutic conditions (factor 0.1 in rats and 1 in mice) did not reveal tumorigenicity of ribavirin. In addition, in a 26 week carcinogenicity study using the heterozygous p53(+/-) mouse model, ribavirin did not produce tumours at the maximally tolerated dose of 300 mg/kg (plasma exposure factor approximately 2.5 compared to human exposure). These studies suggest that a carcinogenic potential of ribavirin in humans is unlikely.

Ribavirin plus interferon
When used in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b, ribavirin did not cause any effects not previously seen with either active substance alone. The major treatment-related change was a reversible mild to moderate anaemia, the severity of which was greater than that produced by either active substance alone.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Sodium benzoate
Glycerol
Sucrose
Sorbitol liquid (crystallising)
Propylene glycol
Purified Water
Natural and artificial bubble gum flavouring

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
After first opening: the medicinal product should be used within one month.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.
For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Rebetol oral solution 100 mL is packaged in 118 mL amber glass bottles (coloured EP Type IV glass, Ph Eur.).
The child-resistant cap has inner and outer polypropylene shells.

The 10 mL oral dosing syringe consists of a natural polyethylene barrel, with a white polystyrene plunger rod. Calibrations are marked at 0.5 mL increments from 1.5 mL to 10 mL.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/107/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 January 2005
Date of latest renewal: 23 April 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release for the hard capsules

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Belgium

Name and address of the manufacturer responsible for batch release for the oral solution

SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville St Clair
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

REBETOL – 84, 112, 140, 168 hard capsules

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 200 mg hard capsules
ribavirin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 200 mg of ribavirin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose
See leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

84 hard capsules
112 hard capsules
140 hard capsules
168 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Rebetol

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Immediate packaging (blister foil)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 200 mg capsules
ribavirin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Rebetol oral solution 40 mg/mL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 40 mg/mL oral solution
ribavirin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of oral solution contains 40 mg of ribavirin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains Sorbitol liquid (crystallising), sucrose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

oral solution
1 bottle of 100 mL
10 mL oral dosing syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/107/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Rebetol

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

Rebetol oral solution 40 mg/mL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rebetol 40 mg/mL oral solution
ribavirin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of oral solution contains 40 mg of ribavirin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains Sorbitol liquid (crystallising), sucrose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

oral solution
100 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/107/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Rebetol 200 mg hard capsules
ribavirin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Rebetol is and what it is used for
2. What you need to know before you use Rebetol
3. How to use Rebetol
4. Possible side effects
5. How to store Rebetol
6. Contents of the pack and other information

1. What Rebetol is and what it is used for

Rebetol contains the active substance ribavirin. This medicine stops the multiplication of hepatitis C virus. Rebetol must not be used alone.

Depending on the genotype of the hepatitis C virus that you have, your doctor may choose to treat you with a combination of this medicine with other medicines. There may be some further treatment limitations if you have or have not been previously treated for chronic hepatitis C infection. Your doctor will recommend the best course of therapy.

The combination of Rebetol and other medicines is used to treat adult patients who have chronic hepatitis C (HCV).
Rebetol may be used in paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents) who are not previously treated and without severe liver disease.

For paediatric patients (children and adolescents) weighing less than 47 kg a solution formulation is available.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

2. What you need to know before you use Rebetol

Do not take Rebetol
Do not take Rebetol if any of the following apply to you or the child you are caring for.

If you are not sure, **talk to your doctor** or **pharmacist** before taking Rebetol.
- are **allergic** to ribavirin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- are **pregnant or planning to become pregnant** (see section “Pregnancy and breast-feeding”).
- are **breast-feeding**.
- had a serious **heart** problem during the past 6 months.

- have any **blood disorders**, such as anaemia (low blood count), thalassemia, sickle-cell anaemia.

Reminder: Please read the "Do not take" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with this medicine.

Warnings and precautions
There are several serious adverse reactions associated with the combination therapy of ribavirin with (peg)interferon alfa. These include:
- Psychiatric and central nervous system effects (such as depression, suicidal thoughts, attempted suicide and aggressive behaviour, etc.). Be sure to seek emergency care if you notice that you are becoming depressed or have suicidal thoughts or change in your behaviour. You may want to consider asking a family member or close friend to help you stay alert to signs of depression or changes in your behaviour
- Severe eye disorders
- Dental and periodontal disorders: Dental and gum disorders have been reported in patients receiving Rebetol in combination with (peg)interferon alfa-2b. You should brush your teeth thoroughly twice daily and have regular dental examinations. In addition some patients may experience vomiting. If you have this reaction, be sure to rinse your mouth thoroughly afterwards
- Inability to achieve full adult height may occur in some children and adolescents
- Increased hormone related to your thyroid (TSH) in children and adolescents

Paediatric population
If you are caring for a child and your doctor decides not to defer combination treatment with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b until adulthood, it is important to understand that this combination therapy induces a growth inhibition that may be irreversible in some patients.

In addition these events have occurred in patients taking Rebetol:
Haemolysis: Rebetol can cause a break down in red blood cells causing anaemia which may impair your heart function or worsen symptoms of heart disease.
Pancytopenia: Rebetol can cause a decrease in your platelet and red and white blood cell count when used in combination with peginterferon.

Standard blood tests will be taken to check your blood, kidney and liver function.
- Blood tests will be done regularly to help your doctor to know if this treatment is working.
- Depending upon the results of these tests, your doctor may change/adjust the number of hard capsules you or the child you are caring for take, prescribe a different pack size of this medicine, and/or change the length of time to take this treatment.
- If you have or develop severe kidney or liver problems, this treatment will be stopped.

Seek medical help **immediately** if you develop symptoms of a severe allergic reaction (such as difficulty in breathing, wheezing or hives) while taking this treatment.

Talk to your doctor if you or the child you are caring for:
- are a woman of **childbearing** age (see section "Pregnancy and breast-feeding").
- are a **male** and your female partner is of childbearing age (see section "Pregnancy and breast-feeding").
- had a previous **heart** condition or have heart disease.
- have another **liver** problem in addition to hepatitis C infection.
- have problems with your **kidneys**.
- have **HIV** (human immunodeficiency virus) or have ever had any other problems with your immune system.

Please refer to the Package Leaflet of (peg)interferon alfa for more detailed information on these safety issues.

Reminder: Please read the “Warnings and precautions” section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol before you begin combination treatment.

Use in children and adolescents
If the child is weighing less than 47 kg or unable to swallow an oral solution of Rebetol is available.

Other medicines with Rebetol
Tell your doctor or pharmacist if you or the child you are caring for are taking, have recently taken or might take:

- azathioprine is a medicine that suppresses your immune system, using this medicine in combination with Rebetol may increase your risk of developing severe blood disorders.
- anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) medicines - [nucleoside reverse transcriptase inhibitor (**NRTI**), and/or combined anti-retroviral therapy (**cART**)]:
  - Taking this medicine in combination with an alpha interferon and an anti-HIV medicine may increase the risk of lactic acidosis, liver failure, and blood abnormalities development (reduction in number of red blood cells which carry oxygen, certain white blood cells that fight infection, and blood clotting cells called platelets).
  - With **zidovudine** or **stavudine**, it is not certain if this medicine will change the way these medicines work. Therefore, your blood will be checked regularly to be sure that the HIV infection is not getting worse. If it gets worse, your doctor will decide whether or not your Rebetol treatment needs to be changed. Additionally, patients receiving **zidovudine** with **ribavirin** in combination **with alpha interferons** could be at increased risk of developing anaemia (low number of red blood cells). Therefore the use of zidovudine and ribavirin in combination with alpha interferons is not recommended.
  - Due to the risk of lactic acidosis (a build-up of lactic acid in the body) and pancreatitis, the use of **ribavirin and didanosine** is not recommended and the use of **ribavirin and stavudine** should be avoided.
  - Co-infected patients with advanced liver disease receiving cART may be at increased risk of worsening liver function. Adding treatment with an alpha interferon alone or in combination with ribavirin may increase the risk in this patient subset.

Reminder: Please read the “Other medicines" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol before you begin combination treatment with this medicine.

Pregnancy and breast-feeding
If you are **pregnant**, you must not take this medicine. This medicine can be very damaging to your unborn baby (embryo).

Both female and male patients must take **special precautions** in their sexual activity if there is any possibility for pregnancy to occur:

- **Girl** or **woman** of childbearing age:
  You must have a negative pregnancy test before treatment, each month during treatment, and for the 4 months after treatment is stopped. This should be discussed with your doctor.
- **Men:**
  Do not have sex with a pregnant woman unless you **use a condom**. This will lessen the possibility for ribavirin to be left in the woman’s body.
  If your female partner is not pregnant now but is of childbearing age, she must be tested for pregnancy each month during treatment and for the 7 months after treatment has stopped.
  You or your female partner must use an effective contraceptive during the time you are taking Rebetol and for 7 months after stopping treatment. This should be discussed with your doctor (see section “Do not take Rebetol”).

If you are a woman who is **breast-feeding**, you must not take this medicine. Discontinue breast-feeding before starting to take this medicine.

Driving and using machines
This medicine does not affect your ability to drive or use machines; however, other medicines used in combination with Rebetol may affect your ability to drive or use machines. Therefore, do not drive or use machines if you become tired, sleepy, or confused from this treatment.

Rebetol contains lactose
Each capsule contains a small amount of **lactose**.
If you have been told by your doctor that you have **an intolerance to some sugars**, discuss with your doctor before taking this medicine.

3. How to use Rebetol

General information about taking this medicine:

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.
Do not take more than the recommended dosage and take the medicine for as long as prescribed.
Your doctor has determined the correct dose of this medicine based on how much you or the child you are caring for weighs.

Adults
The recommended dose and duration of Rebetol depends on how much the patient weighs and the medicines that are used in combination.

Use in children and adolescents
Dosing for children above 3 years of age and adolescents depends on how much the person weighs and the medicines that are used in combination. The recommended dose of Rebetol combined with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b, is shown in the below table.

Rebetol dose based on body weight when used in combination with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b in children above 3 years of age and adolescents		
If the **child/adolescent** weighs (kg)	Usual daily Rebetol dose	Number of 200 mg capsules
47 - 49	600 mg	1 capsule in the morning and 2 capsules in the evening
50 - 65	800 mg	2 capsules in the morning and 2 capsules in the evening
> 65	See adult dose	

Take your prescribed dose by mouth with water and during your meal. Do not chew the hard capsules. For children or adolescents who cannot swallow a hard capsule, an oral solution of this medicine is available.

Reminder: This medicine is used in combination with other medicines for hepatitis C virus infection. For complete information be sure to read the "How to use" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol.

If you take more Rebetol than you should
Tell your doctor or pharmacist as soon as possible.

If you forget to take Rebetol
Take/administer the missed dose as soon as possible during the same day. If an entire day has gone by, check with your doctor. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

4. Possible side effects

Please read the "Possible side effects" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol.

Like all medicines, this medicine used in combination with other medicines can cause side effects, although not everybody gets them. Although not all of these unwanted effects may occur, they may need medical attention if they do occur.

Contact your doctor immediately if you notice any of the following side effects occurring during combination treatment with other medicines:
- chest pain or persistent cough; changes in the way your heart beats, fainting,
- confusion, feeling depressed; suicidal thoughts or aggressive behaviour, attempt suicide, thoughts about threatening the life of others,
- feelings of numbness or tingling,
- trouble sleeping, thinking or concentrating,
- severe stomach pain, black or tar-like stools, blood in stool or urine, lower back or side pain,
- painful or difficult urination,
- severe bleeding from your nose,
- fever or chills beginning after a few weeks of treatment,
- problems with your eyesight or hearing,
- severe skin rash or redness.

The following side effects have been reported with the combination of this medicine hard capsules and an alpha interferon product **in adults**:

Very commonly reported side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- decreases in the number of red blood cells (that may cause fatigue, shortness of breath, dizziness), decrease in neutrophils (that make you more susceptible to different infections),
- difficulty concentrating, feeling anxious or nervous, mood swings, feeling depressed or irritable, tired feeling, trouble falling asleep or staying asleep,
- cough, dry mouth, pharyngitis (sore throat),
- diarrhoea, dizziness, fever, flu-like symptoms, headache, nausea, shaking chills, virus infection, vomiting, weakness,
- loss of appetite, loss of weight, stomach pain,
- dry skin, irritation, hair loss, itching, muscle pain, muscle aches, pain in joints and muscles, rash.

Commonly reported side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- decrease in blood clotting cells called platelets that may result in easy bruising and spontaneous bleeding, decrease in certain white blood cells called lymphocytes that help fight infection, decrease in thyroid gland activity (which may make you feel tired, depressed, increase your sensitivity to cold and other symptoms), excess of sugar or uric acid (as in gout) in the blood, low calcium level in the blood, severe anaemia,
- fungal or bacterial infections, crying, agitation, amnesia, memory impaired, nervousness, abnormal behaviour, aggressive behaviour, anger, feeling confused, lack of interest, mental disorder, mood changes, unusual dreams, wanting to harm yourself, feeling sleepy, trouble sleeping, lack of interest in sex or inability to perform, vertigo (spinning feeling),
- blurred or abnormal vision, eye irritation or pain or infection, dry or teary eyes, changes in your hearing or voice, ringing in ears, ear infection, earache, cold sores (herpes simplex), change in

taste, taste loss, bleeding gums or sores in mouth, burning sensation on tongue, sore tongue, inflamed gums, tooth problem, migraine, respiratory infections, sinusitis, nose bleed, nonproductive cough, rapid or difficult breathing, stuffy or runny nose, thirst, tooth disorder,
- cardiac murmur (abnormal heart beat sounds), chest pain or discomfort, feeling faint, feeling unwell, flushing, increased sweating, heat intolerance and excessive sweating, low or high blood pressure, palpitations (pounding heart beat), rapid heart rate,
- bloating, constipation, indigestion, intestinal gas (flatus), increased appetite, irritated colon, irritation of prostate gland, jaundice (yellow skin), loose stools, pain on the right side around your ribs, enlarged liver, stomach upset, frequent need to urinate, passing more urine than usual, urinary tract infection, abnormal urine,
- difficult, irregular, or no menstrual period, abnormally heavy and prolonged menstrual periods, painful menstruation, disorder of ovary or vagina, breast pain, erectile problem,
- abnormal hair texture, acne, arthritis, bruising, eczema (inflamed, red, itchy and dryness of the skin with possible oozing lesions), hives, increased or decreased sensitivity to touch, nail disorder, muscle spasms, numbness or tingling feeling, limb pain, pain in joints, shaky hands, psoriasis, puffy or swollen hands and ankles, sensitivity to sunlight, rash with raised spotted lesions, redness of skin or skin disorder, swollen face, swollen glands (swollen lymph nodes), tense muscles, tumour (unspecified), unsteady when walking, water impairment.

Uncommonly reported side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- hearing or seeing images that are not present,
- heart attack, panic attack,
- hypersensitivity reaction to the medication,
- inflammation of pancreas, pain in bone, diabetes mellitus,
- muscle weakness.

Rarely reported side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- seizure (convulsions)
- pneumonia,
- rheumatoid arthritis, kidney problems,
- dark or bloody stools, intense abdominal pain,
- sarcoidosis (a disease characterised by persistent fever, weight loss, joint pain and swelling, skin lesions and swollen glands),
- vasculitis.

Very rarely reported side effects (may affect up to 1 in 10,000 people):
- suicide,
- stroke (cerebrovascular events).

Not known side effects (frequency cannot be estimated from the available data):
- thoughts about threatening the life of others,
- mania (excessive or unreasonable enthusiasm),
- pericarditis (inflammation of the lining of the heart), pericardial effusion [a fluid collection that develops between the pericardium (the lining of the heart) and the heart itself],
- change in colour of the tongue.

Side effects in children and adolescents
The following side effects have been reported with the combination of this medicine and an interferon alfa-2b product **in children and adolescents**:

Very commonly reported side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- decreases in the number of red blood cells (that may cause fatigue, shortness of breath, dizziness), decrease in neutrophils (that make you more susceptible to different infections),

- decrease in thyroid gland activity (which may make you feel tired, depressed, increase your sensitivity to cold and other symptoms),
- feeling depressed or irritable, feeling sick to stomach, feeling unwell, mood swings, tired feeling, trouble falling asleep or staying asleep, virus infection, weakness,
- diarrhoea, dizziness, fever, flu-like symptoms, headache, loss of or increase in appetite, loss of weight, decrease in the rate of growth (height and weight), pain on right side of ribs, pharyngitis (sore throat), shaking chills, stomach pain, vomiting,
- dry skin, hair loss, irritation, itching, muscle pain, muscle aches, pain in joints and muscles, rash.

Commonly reported side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- decrease in blood clotting cells called platelets (that may result in easy bruising and spontaneous bleeding),
- excess of triglycerides in the blood, excess of uric acid (as in gout) in the blood, increase in thyroid gland activity (which may cause nervousness, heat intolerance and excessive sweating, weight loss, palpitation, tremors),
- agitation, anger, aggressive behaviour, behaviour disorder, difficulty concentrating, emotional instability, fainting, feeling anxious or nervous, feeling cold, feeling confused, feeling of restlessness, feeling sleepy, lack of interest or attention, mood changes, pain, poor quality sleep, sleepwalking, suicide attempt, trouble sleeping, unusual dreams, wanting to harm yourself,
- bacterial infections, common cold, fungal infections, abnormal vision, dry or teary eyes, ear infection, eye irritation or pain or infection, change in taste, changes in your voice, cold sores, coughing, inflamed gums, nose bleed, nose irritation, oral pain, pharyngitis (sore throat), rapid breathing, respiratory infections, scaling lips and clefts in the corners of the mouth, shortness of breath, sinusitis, sneezing, sores in mouth, sore tongue, stuffy or runny nose, throat pain, toothache, tooth abscess, tooth disorder, vertigo (spinning feeling), weakness,
- chest pain, flushing, palpitations (pounding heart beat), rapid heart rate,
- abnormal liver function,
- acid reflux, back pain, bedwetting, constipation, gastroesophageal or rectal disorder, incontinence, increased appetite, inflammation of the membrane of the stomach and intestine, stomach upset, loose stools,
- urination disorders, urinary tract infection,
- difficult, irregular, or no menstrual period, abnormally heavy and prolonged menstrual periods, disorder of vagina, inflammation of the vagina, testis pain, development of male body traits,
- acne, bruising, eczema (inflamed, red, itchy and dryness of the skin with possible oozing lesions), increased or decreased sensitivity to touch, increased sweating, increase in muscle movement, tense muscle, limb pain, nail disorder, numbness or tingling feeling, pale skin, rash with raised spotted lesions, shaky hands, redness of skin or skin disorder, skin discolouration, skin sensitive to sunlight, skin wound, swelling due to a build-up of excess water, swollen glands (swollen lymph nodes), tremor, tumour (unspecified).

Uncommonly reported side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- abnormal behaviour, emotional disorder, fear, nightmare,
- bleeding of the mucous membrane that lines the inner surface of the eyelids, blurred vision, drowsiness, intolerance to light, itchy eyes, facial pain, inflamed gums,
- chest discomfort, difficult breathing, lung infection, nasal discomfort, pneumonia, wheezing,
- low blood pressure,
- enlarged liver,
- painful menstruation,
- itchy anal area (pinworms or ascarids), blistering rash (shingles), decreased sensitivity to touch, muscle twitching, pain in skin, paleness, peeling of skin, redness, swelling.

The attempt to self-harm has also been reported in adults, children, and adolescents.

This medicine in combination with an alpha interferon product may also cause:
- aplastic anaemia, pure red cell aplasia (a condition where the body stopped or reduced the production of red blood cells); this causes severe anaemia, symptoms of which would include unusual tiredness and a lack of energy,
- delusions,
- upper and lower respiratory tract infection,
- inflammation of the pancreas,
- severe rashes which may be associated with blisters in the mouth, nose, eyes and other mucosal membranes (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome), toxic epidermal necrolysis (blistering and peeling of the top layer of skin).

The following other side effects have also been reported with the combination of this medicine and an alpha interferon product:
- abnormal thoughts, hearing or seeing images that are not present, altered mental status, disorientation,
- angioedema (swelling of the hands, feet, ankles, face, lips, mouth, or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing),
- Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (an autoimmune inflammatory disorder affecting the eyes, skin and the membranes of the ears, brain and spinal cord),
- bronchoconstriction and anaphylaxis (a severe, whole-body allergic reaction), constant cough,
- eye problems including damage to the retina, obstruction of the retinal artery, inflammation of the optic nerve, swelling of the eye and cotton wool spots (white deposits on the retina),
- enlarged abdominal area, heartburn, trouble having bowel movement or painful bowel movement,
- acute hypersensitivity reactions including urticaria (hives), bruises, intense pain in a limb, leg or thigh pain, loss of range of motion, stiffness, sarcoidosis (a disease characterised by persistent fever, weight loss, joint pain and swelling, skin lesions and swollen glands).

This medicine in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b may also cause:
- dark, cloudy or abnormally coloured urine,
- difficulty breathing, changes in the way your heart beats, chest pain, pain down left arm, jaw pain,
- loss of consciousness,
- loss of use, drooping or loss of power of facial muscles, loss of feeling sensation,
- loss of vision.

You or your caregiver should call your doctor immediately if you have any of these side effects.

If you are a **HCV/HIV co-infected adult patient receiving anti-HIV treatment**, the addition of this medicine and peginterferon alfa may increase your risk of worsening liver function (combined anti-retroviral therapy (cART)) and increase your risk of lactic acidosis, liver failure, and blood abnormalities development (reduction in number of red blood cells which carry oxygen, certain white blood cells that fight infection, and blood clotting cells called platelets) (NRTI).
In HCV/HIV co-infected patients receivingcART, the following other side effects have occurred with the combination of Rebetol hard capsules and peginterferon alfa-2b (not listed above in adults side effects):
- appetite decreased,
- back pain,
- CD4 lymphocytes decreased,
- defective metabolism of fat,
- hepatitis,
- limb pain,
- oral candidiasis (oral thrush),
- various laboratory blood values abnormalities.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can also help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Rebetol

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30ºC.

Do not use this medicine without advice of your doctor or pharmacist if you notice any change in the appearance of the hard capsules.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Rebetol contains

- The active substance is ribavirin 200 mg.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (40 mg), croscarmellose sodium, magnesium stearate. The capsule shell contains gelatine, titanium dioxide. The capsule shell imprint contains shellac, propylene glycol, ammonium hydroxide, colouring agent (E 132).

What Rebetol looks like and contents of the pack

This medicine is a white, opaque, hard capsule imprinted with blue ink.
This medicine is available in different pack sizes containing 84, 112, 140 or 168 capsules of 200 mg to be swallowed.
Not all pack sizes may be marketed.

Your physician will prescribe the pack size which is best for you.

Marketing Authorisation Holder:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

Manufacturer:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

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

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

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

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

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

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

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

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: Information for the user

Rebetol 40 mg/mL oral solution
ribavirin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Rebetol is and what it is used for
2. What you need to know before you use Rebetol
3. How to use Rebetol
4. Possible side effects
5. How to store Rebetol
6. Contents of the pack and other information

This Package Leaflet contains information for the paediatric patient (child or adolescent, 3 through 17 years of age), or for his or her parent or caregiver.

1. What Rebetol is and what it is used for

Rebetol contains the active substance ribavirin. This medicine stops the multiplication of hepatitis C virus. Rebetol must not be used alone.

The combination of Rebetol and other medicines is used to treat patients who have chronic hepatitis C (HCV).
Rebetol may be used in paediatric patients (children 3 years of age and older and adolescents), who are not previously treated and without severe liver disease.

2. What you need to know before you use Rebetol

Do not take Rebetol
Do not take Rebetol if any of the following apply to you or the child you are caring for.

If you are not sure, **talk to your doctor** or **pharmacist** before taking Rebetol.
- are **allergic** to ribavirin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- are **pregnant or planning to become pregnant** (see section "Pregnancy and breast-feeding").
- are **breast-feeding**.
- had a serious **heart** problem during the past 6 months.
- have any **blood disorder**s, such as anaemia (low blood count), thalassemia, sickle-cell anaemia.

Reminder: Please read the "Do not take" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with this medicine.

Warnings and precautions
There are several serious adverse reactions associated with the combination therapy of ribavirin with (peg)interferon alfa. These include:

- Psychiatric and central nervous system effects (such as depression, suicidal thoughts, attempted suicide and aggressive behaviour, etc.). Be sure to seek emergency care if you notice that you are becoming depressed or have suicidal thoughts or change in your behaviour. You may want to consider asking a family member or close friend to help you stay alert to signs of depression or changes in your behaviour
- Severe eye disorders
- Dental and periodontal disorders: Dental and gum disorders have been reported in patients receiving Rebetol in combination with (peg)interferon alfa-2b. You should brush your teeth thoroughly twice daily and have regular dental examinations. In addition some patients may experience vomiting. If you have this reaction, be sure to rinse your mouth thoroughly afterwards
- Inability to achieve full adult height may occur in some children and adolescents
- Increased hormone related to your thyroid (TSH) in children and adolescents

Paediatric population
If you are caring for a child and your doctor decides not to defer combination treatment with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b until adulthood, it is important to understand that this combination therapy induces a growth inhibition that may be irreversible in some patients.

In addition these events have occurred in patients taking Rebetol:
Haemolysis: Rebetol can cause a break down in red blood cells causing anaemia which may impair your heart function or worsen symptoms of heart disease.
Pancytopenia: Rebetol can cause a decrease in your platelet and red and white blood cell count when used in combination with peginterferon.

Standard blood tests will be taken to check your blood, kidney and liver function.
- Blood tests will be done regularly to help your doctor to know if this treatment is working.
- Depending upon the results of these tests, your doctor may change/adjust the number of hard capsules you or the child you are caring for take, prescribe a different pack size of this medicine, and/or change the length of time to take this treatment.
- If you have or develop severe kidney or liver problems, this treatment will be stopped.

Seek medical help **immediately** if you develop symptoms of a severe allergic reaction (such as difficulty in breathing, wheezing or hives) while taking this treatment.

Talk to your doctor if you or the child you are caring for:

- are a woman of **childbearing** age (see section "Pregnancy and breast-feeding").
- are a **male** and your female partner is of childbearing age (see section "Pregnancy and breast-feeding").
- had a previous **heart** condition or have heart disease.
- have another **liver** problem in addition to hepatitis C infection.
- have problems with your **kidneys**.
- have **HIV** (human immunodeficiency virus) or have ever had any other problems with your immune system.

Please refer to the Package Leaflet of (peg)interferon alfa for more detailed information on these safety issues.

Reminder: Please read the "Warnings and precautions" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol before you begin combination treatment.

Other medicines with Rebetol
Tell your doctor or pharmacist if you or the child you are caring for are taking, have recently taken or might take:

- azathioprine is a medicine that suppresses your immune system, using this medicine in combination with Rebetol may increase your risk of developing severe blood disorders.
- anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) medicines - [nucleoside reverse transcriptase inhibitor (**NRTI**), and/or combined anti-retroviral therapy (**cART**)]:
  - Taking this medicine in combination with an alpha interferon and an anti-HIV medicine may increase the risk of lactic acidosis, liver failure, and blood abnormalities development (reduction in number of red blood cells which carry oxygen, certain white blood cells that fight infection, and blood clotting cells called platelets).
  - With **zidovudine** or **stavudine**, it is not certain if this medicine will change the way these medicines work. Therefore, your blood will be checked regularly to be sure that the HIV infection is not getting worse. If it gets worse, your doctor will decide whether or not your Rebetol treatment needs to be changed. Additionally, patients receiving **zidovudine** with **ribavirin** in combination **with alpha interferons** could be at increased risk of developing anaemia (low number of red blood cells). Therefore the use of zidovudine and ribavirin in combination with alpha interferons is not recommended.
  - Due to the risk of lactic acidosis (a build-up of lactic acid in the body) and pancreatitis, the use of **ribavirin and didanosine** is not recommended and the use of **ribavirin and stavudine** should be avoided.
  - Co-infected patients with advanced liver disease receiving cART may be at increased risk of worsening liver function. Adding treatment with an alpha interferon alone or in combination with ribavirin may increase the risk in this patient subset.

Reminder: Please read the "Other medicines" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol before you begin combination treatment with this medicine.

Pregnancy and breast-feeding
If you are **pregnant**, you must not take this medicine. This medicine can be very damaging to your unborn baby (embryo).

Both female and male patients must take **special precautions** in their sexual activity if there is any possibility for pregnancy to occur:

- **Girl** or **woman** of childbearing age:
  You must have a negative pregnancy test before treatment, each month during treatment, and for the 4 months after treatment is stopped. This should be discussed with your doctor.
- **Men:**
  Do not have sex with a pregnant woman unless you **use a condom**. This will lessen the possibility for ribavirin to be left in the woman's body.
  If your female partner is not pregnant now but is of childbearing age, she must be tested for pregnancy each month during treatment and for the 7 months after treatment has stopped.
  You or your female partner must use an effective contraceptive during the time you are taking Rebetol and for 7 months after stopping treatment. This should be discussed with your doctor (see section "Do not take Rebetol").

If you are a woman who is **breast-feeding**, you must not take this medicine. Discontinue breast-feeding before starting to take this medicine.

Driving and using machines
This medicine does not affect your ability to drive or use machines; however, other medicines used in combination with Rebetol may affect your ability to drive or use machines. Therefore, do not drive or use machines if you become tired, sleepy, or confused from this treatment.

Rebetol contains sucrose and sorbitol
This medicine contains **sucrose and sorbitol**, these are types of sugars.
If you have been told by your doctor that you have **an intolerance to some sugars**, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to use Rebetol

General information about taking this medicine:

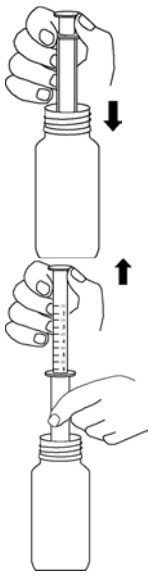
Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.
Do not take more than the recommended dosage and take the medicine for as long as prescribed.
Your doctor has determined the correct dose of this medicine based on how much you or the child you are caring for weighs.

Use in children and adolescents
Dosing for children above 3 years of age and adolescents depends on how much the person weighs and the medicines that are used in combination. The recommended dose of Rebetol combined with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b, is shown in the below table.

Rebetol oral solution - Usual dosage to be used with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b in children above 3 years of age and adolescents		
If the patient weighs this many kg	Measure and give this dose	
	Morning Dose	Evening Dose
10-12	2 mL	2 mL
13-14	3 mL	2 mL
15-17	3 mL	3 mL
18-20	4 mL	3 mL
21-22	4 mL	4 mL
23-25	5 mL	4 mL
26-28	5 mL	5 mL
29-31	6 mL	5 mL
32-33	6 mL	6 mL
34-36	7 mL	6 mL
37-39	7 mL	7 mL
40-41	8 mL	7 mL
42-44	8 mL	8 mL
45-47	9 mL	8 mL

1. Measure:
You can measure the dose with the oral dosing syringe provided.

The plastic oral dosing syringe consists of two parts, an opaque barrel, and a white plunger rod that fits into the barrel.
The rod is marked with 0.5 mL markings starting at 1.5 mL (at the very top of the rod) and ending at 10 mL.



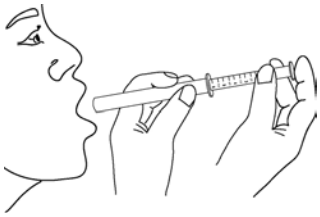
A. Insert the assembled dosing syringe into the bottle of Rebetol oral solution.

B. While keeping the tip in the liquid, pull the rod out. As the solution fills the syringe, you will see the numbers on the rod go up, such as 1.5 mL, 2.0 mL, 2.5 mL, etc.
Reminder: Your doctor may have changed the amount based on recent test results.

C. Pull the rod out until you can read the correct number of mL for the dose you are measuring.

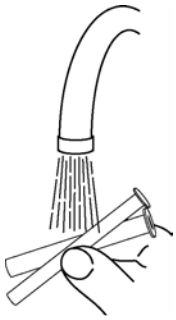
D. Take the oral syringe out of the bottle and check to see that the correct amount appears in the bottom of the syringe. If you have too much or too little, try again until you have the correct amount.

2. Deliver:



Try <u>not</u> to let the oral syringe touch the inside of the mouth.
Hold the syringe to your mouth and release the dose into your mouth (or the mouth of the patient you are caring for) by pushing in the rod.
Swallow the dose.

3. Rinse:



If the syringe has touched the inside of the mouth, rinse it with water before inserting it in the bottle again.
The syringe should be rinsed with water after each use to avoid stickiness.

4. Taking all your medicine:
Take or give the prescribed dose by mouth in the morning and evening, with a meal.

Reminder: This medicine is used in combination with other medicines for hepatitis C virus infection. For complete information be sure to read the "How to use" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol.

If you take more Rebetol than you should
Tell your doctor or pharmacist as soon as possible.

If you forget to take Rebetol
Take/administer the missed dose as soon as possible during the same day. If an entire day has gone by, check with your doctor. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

4. Possible side effects

Please read the "Possible side effects" section of the Package Leaflet for the other medicines used in combination with Rebetol.

Like all medicines, this medicine used in combination with other medicines can cause side effects, although not everybody gets them. Although not all of these unwanted effects may occur, they may need medical attention if they do occur.

Contact your doctor immediately if you notice any of the following side effects occurring during combination treatment with other medicines:
- chest pain or persistent cough, changes in the way your heart beats, fainting,
- confusion, feeling depressed, suicidal thoughts or aggressive behaviour, attempt suicide, thoughts about threatening the life of others,
- feelings of numbness or tingling,
- trouble sleeping, thinking or concentrating,
- severe stomach pain; black or tar-like stools, blood in stool or urine, lower back or side pain,
- painful or difficult urination,
- severe bleeding from your nose,
- fever or chills beginning after a few weeks of treatment,
- problems with your eyesight or hearing,
- severe skin rash or redness.

Children and adolescents
The following side effects have been reported with the combination of this medicine and an interferon alfa-2b product **in children and adolescents**:

Very commonly reported side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- decreases in the number of red blood cells (that may cause fatigue, shortness of breath, dizziness), decrease in neutrophils (that make you more susceptible to different infections),
- decrease in thyroid gland activity (which may make you feel tired, depressed, increase your sensitivity to cold and other symptoms),
- feeling depressed or irritable, feeling sick to stomach, feeling unwell, mood swings, tired feeling, trouble falling asleep or staying asleep, virus infection, weakness,
- diarrhoea, dizziness, fever, flu-like symptoms, headache, loss of or increase in appetite, loss of weight, decrease in the rate of growth (height and weight), pain on right side of ribs, pharyngitis (sore throat), shaking chills, stomach pain, vomiting,
- dry skin, hair loss, irritation, itching, muscle pain, muscle aches, pain in joints and muscles, rash.

Commonly reported side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- decrease in blood clotting cells called platelets (that may result in easy bruising and spontaneous bleeding),
- excess of triglycerides in the blood, excess of uric acid (as in gout) in the blood, increase in thyroid gland activity (which may cause nervousness, heat intolerance and excessive sweating, weight loss, palpitation, tremors),
- agitation, anger, aggressive behaviour, behaviour disorder, difficulty concentrating, emotional instability, fainting, feeling anxious or nervous, feeling cold, feeling confused, feeling of restlessness, feeling sleepy, lack of interest or attention, mood changes, pain, poor quality sleep, sleepwalking, suicide attempt, trouble sleeping, unusual dreams, wanting to harm yourself,
- bacterial infections, common cold, fungal infections, abnormal vision, dry or teary eyes, ear infection, eye irritation or pain or infection, change in taste, changes in your voice, cold sores, coughing, inflamed gums, nose bleed, nose irritation, oral pain, pharyngitis (sore throat), rapid breathing, respiratory infections, scaling lips and clefts in the corners of the mouth, shortness of

breath, sinusitis, sneezing, sores in mouth, sore tongue, stuffy or runny nose, throat pain, toothache, tooth abscess, tooth disorder, vertigo (spinning feeling), weakness,
- chest pain, flushing, palpitations (pounding heart beat), rapid heart rate,
- abnormal liver function,
- acid reflux, back pain, bedwetting, constipation, gastroesophageal or rectal disorder, incontinence, increased appetite, inflammation of the membrane of the stomach and intestine, stomach upset, loose stools,
- urination disorders, urinary tract infection,
- difficult, irregular, or no menstrual period, abnormally heavy and prolonged menstrual periods, disorder of vagina, inflammation of the vagina, testis pain, development of male body traits,
- acne, bruising, eczema (inflamed, red, itchy and dryness of the skin with possible oozing lesions), increased or decreased sensitivity to touch, increased sweating, increase in muscle movement, tense muscle, limb pain, nail disorder, numbness or tingling feeling, pale skin, rash with raised spotted lesions, shaky hands, redness of skin or skin disorder, skin discolouration, skin sensitive to sunlight, skin wound, swelling due to a build-up of excess water, swollen glands (swollen lymph nodes), tremor, tumour (unspecified).

Uncommonly reported side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- abnormal behaviour, emotional disorder, fear, nightmare,
- bleeding of the mucous membrane that lines the inner surface of the eyelids, blurred vision, drowsiness, intolerance to light, itchy eyes, facial pain,
- chest discomfort, difficult breathing, lung infection, nasal discomfort, pneumonia, wheezing,
- low blood pressure,
- enlarged liver,
- painful menstruation,
- itchy anal area (pinworms or ascarids), blistering rash (shingles), decreased sensitivity to touch, muscle twitching, pain in skin, paleness, peeling of skin, redness, swelling.

Adults
The additional following *side effects* have occurred with the combination of this medicine and an alpha interferon product **in adults but not in children**:

Commonly reported side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- decrease in certain white blood cells called leukocytes that help fight infection, excess of sugar in the blood, low calcium level in the blood,
- amnesia, crying, bleeding gums, feeling faint, anger, memory impaired, mental disorder,
- cardiac murmur (abnormal heart beat sounds), difficult breathing, low or high blood pressure,
- blurred vision, changes in your hearing, ringing in ears, earache, bloating, burning sensation on tongue, change in taste, taste loss, dry mouth, migraine, nonproductive cough, thirst,
- abnormal urine, passing more urine than usual,
- irritated colon, irritation of prostate gland, intestinal gas (flatus),
- jaundice (yellow skin),
- disorder of ovary, breast pain, lack of interest in sex or inability to perform, erectile problem,
- abnormal hair texture, arthritis, psoriasis, muscle spasm, puffy or swollen hands and ankles, swollen face, unsteady when walking, water impairment.

Uncommonly reported side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- hearing or seeing images that are not present,
- heart attack, panic attack,
- hypersensitivity reaction to the medication,
- inflammation of pancreas, pain in bone, diabetes mellitus,
- muscle weakness.

Rarely reported side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- seizure (convulsions),
- pneumonia,
- rheumatoid arthritis, kidney problems,
- dark or bloody stools, intense abdominal pain,
- sarcoidosis (a disease characterised by persistent fever, weight loss, joint pain and swelling, skin lesions and swollen glands),
- vasculitis.

Very rarely reported side effects (may affect up to 1 in 10,000 people):
- suicide,
- stroke (cerebrovascular events).

Not known side effects (frequency cannot be estimated from the available data):
- thoughts about threatening the life of others,
- mania (excessive or unreasonable enthusiasm),
- pericarditis (inflammation of the lining of the heart), pericardial effusion [a fluid collection that develops between the pericardium (the lining of the heart) and the heart itself],
- change in colour of the tongue.

The attempt to self-harm has also been reported in adults, children, and adolescents.

This medicine in combination with an alpha interferon product may also cause:
- aplastic anaemia, pure red cell aplasia (a condition where the body stopped or reduced the production of red blood cells); this causes severe anaemia, symptoms of which would include unusual tiredness and a lack of energy,
- delusions,
- upper and lower respiratory tract infection,
- inflammation of the pancreas,
- severe rashes which may be associated with blisters in the mouth, nose, eyes and other mucosal membranes (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome), and toxic epidermal necrolysis (blistering and peeling of the top layer of skin).

The following other side effects have also been reported with the combination of this medicine and an alpha interferon product:
- abnormal thoughts, hearing or seeing images that are not present, altered mental status, disorientation,
- angioedema (swelling of the hands, feet, ankles, face, lips, mouth, or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing),
- Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (an autoimmune inflammatory disorder affecting the eyes, skin and the membranes of the ears, brain and spinal cord),
- bronchoconstriction and anaphylaxis (a severe, whole-body allergic reaction), constant cough,
- eye problems including damage to the retina, obstruction of the retinal artery, inflammation of the optic nerve, swelling of the eye and cotton wool spots (white deposits on the retina),
- enlarged abdominal area, heartburn, trouble having bowel movement or painful bowel movement,
- acute hypersensitivity reactions including urticaria (hives), bruises, intense pain in a limb, leg or thigh pain, loss of range of motion, stiffness, sarcoidosis (a disease characterised by persistent fever, weight loss, joint pain and swelling, skin lesions and swollen glands).

This medicine in combination with peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b may also cause:
- dark, cloudy or abnormally coloured urine,
- difficulty breathing, changes in the way your heart beats, chest pain, pain down left arm, jaw pain,

– loss of consciousness,
– loss of use, drooping or loss of power of facial muscles, loss of feeling sensation,
– loss of vision.

You or your caregiver should call your doctor immediately if you have any of these side effects.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can also help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Rebetol

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month. Once the bottle has been opened, the oral solution can be used for 1 month.

Do not store above 30ºC.

Do not use this medicine without advice of your doctor or pharmacist if you notice any change in the appearance of the solution.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Rebetol contains

- The active substance is ribavirin 40 mg/mL.
- The other ingredients are: sodium citrate, citric acid, anhydrous, sodium benzoate, glycerol, sucrose, sorbitol liquid (crystallising), propylene glycol, purified water, natural and artificial bubble gum flavouring

What Rebetol looks like and contents of the pack

This solution is packaged in 118 mL size amber glass bottles containing 100 mL of oral solution.
A 10 mL oral dosing syringe is provided to measure the dose.

Marketing Authorisation Holder:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

Manufacturer:
SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérouville St Clair
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

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

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

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

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

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

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

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

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

CTD 第1部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

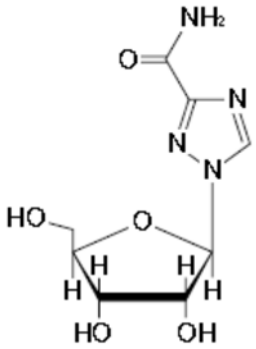
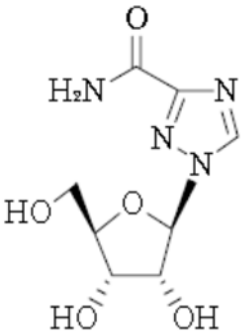
MSD 株式会社

1.7　同種同効品

申請薬剤であるリバビリンカプセル（レベトール®カプセル）及びその同種同効品としてリバビリン錠（コペガス®錠）の添付文書の概要を[表1.7- 1]に示す。

Confidential

表 1.7- 1　　同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
販売名	レベトール®カプセル200mg	コペガス®錠200mg
会社名	MSD 株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2001年11月21日	2007年1月26日
再評価年月日 再審査年月日	－ －	－ 2013年9月26日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	硬カプセル剤、1カプセル中リバビリンとして200mg 含有	フィルムコーティング錠、1錠中リバビリンとして200mg 含有
効能・効果	1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ1（ジェノタイプ Ⅰ（1a）又は Ⅱ（1b））で HCV-RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 2. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の単独療法は無効である。
C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたっては HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

1. 本剤は、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対してはインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。（【臨床成績】の項参照）
なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で10^5IU/mL 以上又は b-DNA 法で1Meq./mL 以上であることを確認すること。
2. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対しては、ソホスブビルと併用することができる。（【臨床成績】の項参照）
3. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対しては、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）</td><td>1. 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はソホスブビルとの併用療法で使用すること。C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
2. C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の併用にあたっては、HCV-RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
・ インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
・ ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合</td><td>ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）又はソホスブビルと併用すること。通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>体重</th><th>1日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL未満のC型代償性肝硬変の患者
<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
(1) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1日1回600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。
(2) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回1.5μg/kgを週1回皮下投与する。
(3) インターフェロン ベータは、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1回1.0μg/kgを週1回皮下投与する。
3. ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の用法・用量は、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の添付文書を確認すること。
4. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT等）及び副作用の程度を考</td><td>1. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）は、C型慢性肝炎においては、通常、成人には1回180μgを、C型代償性肝硬変においては、通常、成人には1回90μgを週1回、皮下に投与する。
2. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用によるC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。
3. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬などの処置により、可能な限り48週間投与することが望ましい。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b）でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。
4. ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）と併用する場合、本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。
C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr>
</table></td></tr>
</table>

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠

慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。

(1) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

1) セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

2) それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）

(2) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

5. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用する場合、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日13mg/kgを超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を確認すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

白血球数	3,000/μL 以上
好中球数	1,500/μL 以上
血小板数	90,000/μL 以上
ヘモグロビン量	12g/dL 以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/μL 以上
好中球数	1,500/μL 以上
血小板数	75,000/μL 以上
ヘモグロビン量	12g/dL 以上

5. ソホスブビルと併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間、ソホスブビルの用法・用量は、ソホスブビルの添付文書を確認すること。

6. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。
なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）
好中球数	750/μL 未満	変更なし	90μg に減量
	500/μL 未満	中止	中止
血小板数	50,000/μL 未満	中止	中止（50,000/μL 以上に回復後90μg で再開可）
	25,000/μL 未満	中止（再開不可）	中止（再開不可）
ヘモグロビン量（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称

リバビリンカプセル

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm^3以上
血小板数	70,000/mm^3以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

6. 本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。（「重要な基本的注意」の項参照）また、C 型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を参考に本剤又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を変更すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ
白血球数	1,500/mm^3未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm^3未満	中止	
好中球数	750/mm^3未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^3未満	中止	
血小板数	80,000/mm^3未満（インターフェロン ベータは50,000/mm^3未満）	変更なし	半量に減量
	50,000/mm^3未満（インターフェロン	中止	

リバビリン錠

	8.5g/dL 未満	中止	中止
ヘモグロビン量（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても 12g/dL 未満	中止	中止

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）
好中球数	1,000/μL 未満	変更なし	45μg に減量
	750/μL 未満	変更なし	22.5μg に減量
	500/μL 未満	中止	中止
血小板数	50,000/μL 未満	中止	中止（50,000/μL 以上に回復後45μg で再開可）
	35,000/μL 未満	中止	中止（50,000/μL 以上に回復後22.5μg で再開可）
	25,000/μL 未満	中止（再開不可）	中止（再開不可）
ヘモグロビン量（心疾患又はその既往なし）	投与開始1～4週時 11g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5～48週時 10g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	中止
ヘモグロビン量（心疾	投与開始1～4週時 11g/dL 未満、又は投与	減量 600mg/日→200mg/日	変更なし

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル				リバビリン錠			
		ベータは25,000/mm^{3}未満）			患又はその既往あり）	中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	
	ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし		投与開始5～48週時10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
		8.5g/dL 未満	中止			8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止	中止
	ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中､投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし				
		8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止					

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	50,000/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm^{3}未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前のHb 濃度が14g/dL 以上）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前のHb 濃度が14g/dL 未満）	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
注）心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が10g/dL 以上であっても投与前に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が8.5g/dL 以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

7. 本剤とソホスブビルの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。
なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

セログループ2（ジェノタイプ2）のC 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板数</td><td>50,000/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td>25,000/mm^{3}未満</td><td>中止（再開不可）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度
（心疾患又はその既往なし）</td><td rowspan="1">10g/dL 未満</td><td>減量
600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度
（心疾患又はその既往あり）</td><td>10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続</td><td>減量
600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満</td><td>中止</td></tr>
</table>
セログループ2（ジェノタイプ2）のC 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板数</td><td>50,000/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td>25,000/mm^{3}未満</td><td>中止（再開不可）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ヘモグロビン濃度
（心疾患又はその既往なし）</td><td>投与開始1～4週時
11g/dL 未満</td><td rowspan="2">減量
600mg/日→200mg/日
800mg/日→400mg/日
1,000mg/日→400mg/日</td></tr>
<tr><td>投与開始5～12週時
10g/dL 未満</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ヘモグロビン濃度
（心疾患又はその既往あり）</td><td>投与開始1～4週時
11g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続</td><td rowspan="2">減量
600mg/日→200mg/日
800mg/日→400mg/日
1,000mg/日→400mg/日</td></tr>
<tr><td>投与開始5～12週時
10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満</td><td>中止</td></tr>
</table>
8.　本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。
セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時の用量調整〕
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td rowspan="2">白血球数</td><td>1,500/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>1,000/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球数</td><td>750/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>500/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>80,000/mm^{3}未満</td><td>変更なし</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	<table><tr><td></td><td>50,000/mm^{3}未満</td><td>中止</td></tr><tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）</td><td>10g/dL 未満</td><td>減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日</td></tr><tr><td>8.5g/dL 未満</td><td>中止</td></tr><tr><td rowspan="2">ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）</td><td>10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続</td><td>減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日</td></tr><tr><td>8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満</td><td>中止</td></tr></table>	
警告	(1) 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 (2) 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意（4）」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 (3) 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意（5）」の項参照）。	1. 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 2. 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。 3. 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
禁忌	(1) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人［動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。］ (2) 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者［貧血が原因で心疾患が悪化することがある。］ (4) 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者［貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。］ (5) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。］（【薬	1. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人［動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。］ 2. 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者 3. コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者［貧血により心疾患が悪化することがある。］ 4. 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者［貧血により異常ヘモグロビン症が悪化することがある。］ 5. 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。］

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	物動態】の項参照） (6) 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者［うつ病が悪化又は再燃することがある。］ (7) 重篤な肝機能障害患者［肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。］ (8) 自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が悪化することがある。］	6. 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者［うつ病が悪化又は再燃することがある。］ 7. 重度の肝機能障害のある患者［肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。］ 8. 自己免疫性肝炎の患者［肝炎が重症化することがある。］
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 以下に該当する患者［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。］ インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,500/mm^{3}未満、あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者及び女性 ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,000/mm^{3}未満、あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者及び女性 インターフェロン ベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満あるいは好中球数が2,000/mm^{3}未満の患者 (2) 心疾患又はその既往歴のある患者［貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。］ (3) 痛風又はその既往歴のある患者［血清尿酸濃度の上昇が報告されている。］ (4) アレルギー素因のある患者 (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。］ (6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。］ (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が悪化又は顕性化することがある。］ (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。］（【薬物動態】の項参照） (9) 高血圧症の患者［脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。］ (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者［糖尿病が増悪又は発症しやすい。］ (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) アレルギー素因のある患者 (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者［貧血により心疾患が悪化することがある。］ (3) 腎機能障害のある患者［より重篤な障害に至ることがある。］ (4) 高血圧症の患者［脳出血があらわれることがある。］ (5) 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経障害が増悪することがある。］ (6) 骨髄機能抑制のある患者［重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい（「重大な副作用」の項参照）。］ (7) 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者［糖尿病が増悪又は発症しやすい。］ (8) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が増悪又は顕性化することがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 体重50kg 未満の患者［ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホ	2. 重要な基本的注意 (1) ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用する場合には、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）の添付文書の【使

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	スブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (2) C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。 (3) C 型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はソホスブビルとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。 (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。 (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。 (6) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。 インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。 また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。	用上の注意】を必ず確認すること。 (2) 抗 HCV 剤と併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。 (3) 本剤による C 型代償性肝硬変患者に対する治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、ウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。また、C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。 (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、投与中及び投与終了後6カ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。 (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6カ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】及び「その他の注意」の項参照）。 (6) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確立していない。 (7) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。 (9) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 (10)高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>(7) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
(8) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
(9) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
(10)抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。</td><td>高いので注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ヌクレオシドアナログ
（ジダノシン、アバカビル硫酸塩等）</td><td>併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヵ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。</td><td>本剤は in vitro においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、膵炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン</td><td>本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。</td><td>本剤は in vitro においてジドブジンのリン酸化を阻害する。</td></tr>
<tr><td>アザチオプリン</td><td>骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的</td><td>本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシン</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジダノシン</td><td>乳酸アシドーシス等のジダノシンの副作用を増強するおそれがある。</td><td>in vitro において、本剤はプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。</td></tr>
<tr><td>スタブジン
ジドブジン</td><td>本剤は、スタブジン及びジドブジンの効果を減弱する可能性がある。併用する場合には、血漿中 HIV-RNA 量を観察することが望ましい。HIV-RNA 量が上昇した場合には、本剤の中止等適切な処置を行うこと。</td><td>in vitro において、本剤はスタブジン、ジドブジンのリン酸化を阻害する。</td></tr>
<tr><td>アザチオプリン</td><td>骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。</td><td>本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシン一リン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシン一リン酸（meTIMP）が蓄</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。	－リン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシン－リン酸（meTIMP）が蓄積すると考えられる。	積すると考えられる。
	また、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用時には、上記以外に小柴胡湯、CYP1A2の基質（テオフィリン、チザニジン等）、CYP2D6の基質（メトプロロール、アミトリプチリン等）、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジンとの相互作用が報告されているため、注意すること。 インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。	
	4.　副作用 ・　インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合 本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった917例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（96.7%）、倦怠感（91.8%）、頭痛（86.0%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（89.6%）、好中球数減少（83.4%）、リンパ球数減少（70.6%）等であった。 （ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する効能追加承認時） 本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。（効能追加承認時） 本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用した製造販売後調査において、安全性評価の対象となった3,310例中2,773例（83.8%）に副	4.　副作用 ＜ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）との併用の場合＞ C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件（73.4%）、注射部位反応142件（71.4%）、倦怠感138件（69.3%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件（92.5%）、好中球減少178件（89.4%）、ヘモグロビン減少169件（84.9%）等であった。（承認時） 製造販売後調査等（特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）において、安全性評価の対象となった1210例中、臨床検査値の異常を含む副作用が953例に認められた。主な副作用は、瘙痒症188件（15.5%）、倦怠感172件（14.2%）、発熱155件（12.8%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、ヘモグロビン減少383件（31.7%）、好中球減少357件（29.5%）、血小板減少242件（20.0%）等であった。（再審査終了時） C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感45件（73.8%）、発熱41件（67.2%）、瘙痒症38件（62.3%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件（95.1%）、白血球減少54件（88.5%）、赤血球減少48件（78.7%）、血小板減少48件（78.7%）等

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	作用が認められた。主な副作用は発熱（27.3%）、倦怠感（13.1%）、食欲不振（11.8%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（35.2%）、貧血（34.2%）、血小板数減少（26.6%）、好中球数減少（21.0%）、ヘモグロビン減少（17.5%）等であった。 （インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する再審査終了時） (1) 重大な副作用〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕 1) 貧血[注1)]（赤血球減少（250万/mm^{3}未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL 未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL 未満）（10%以上））：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症（0.1～1%未満）、白血球減少（2,000/mm^{3}未満）、顆粒球減少（1,000/mm^{3}未満）（10%以上）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 血小板減少（50,000/mm^{3}未満）（1～5%未満）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少（0.1～1%未満）：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。 5) 抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（0.1～1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 6) 意識障害、幻覚、失神、難聴（0.1～1%未満）、妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状（特に高齢者）、錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状（0.1%未満）、興奮（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい	であった。（効能追加承認時：2011年7月） (1) 重大な副作用 1) 貧血［ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）（6%未満[X)]）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL 未満）（10%以上[X)]）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL 未満）（10%以上[X)]）、赤血球減少（250万/μL 未満）（4%未満[Y)]）］：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 X）国内臨床試験及び製造販売後調査等（特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）における頻度を算出した。 Y）国内臨床試験における頻度を算出した。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少（2,000/μL 未満）、血小板減少（50,000/μL 未満）（頻度不明[注2)]）：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 3) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明[注2)]）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血、赤芽球癆（頻度不明[注2)]）：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難（頻度不明[注2)]）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明[注2)]）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 7) 肝炎の増悪、肝機能障害（頻度不明[注2)]）：黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 重篤な肝機能障害（0.1～1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) ショック（0.1%未満）：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。 9) 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍（0.1～1%未満）、虚血性大腸炎、小腸潰瘍（0.1%未満）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 呼吸困難（5～10%未満）、喀痰増加（1～5%未満）：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 脳出血（0.1～1%未満）：脳出血が生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 脳梗塞（0.1～1%未満）：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 間質性肺炎（0.1～1%未満）、肺線維症（0.1%未満）、肺水腫（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。 14) 糖尿病（1型及び2型）（0.1～1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 15) 急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16) 狭心症（0.1%未満）、心筋症、心不全、心筋梗塞（頻度不明）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇［ALT（GPT）≧500IU/L］を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 自己免疫現象（頻度不明[注2)]）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等］があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈（心室性頻脈等）、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎（頻度不明[注2)]）：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 10) 敗血症（頻度不明[注2)]）：易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 脳出血（頻度不明[注2)]）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 脳梗塞、肺塞栓症（頻度不明[注2)]）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）（頻度不明[注2)]）：異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 14) 糖尿病（頻度不明[注2)]）：糖尿病［1型及び2型］が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 15) 甲状腺機能異常（頻度不明[注2)]）：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。 16) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	17) 不整脈（0.1～1%未満）：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 18) 敗血症（0.1%未満）：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19) 網膜症（1～5%未満）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 20) 自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等］があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 21) 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 22) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 23) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注1) 貧血は主に溶血性貧血 (2) その他の副作用〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕	（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑（頻度不明注2)）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 17) 乾癬（頻度不明注2)）：乾癬が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与の中止を考慮すること。 18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群（頻度不明注2)）：定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19) 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血大腸炎（頻度不明注2)）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 20) ショック（頻度不明注2)）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 21) 網膜症（頻度不明注2)）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 （頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明注2)	1%以上5%未満	1%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	倦怠感（24.4%）、発熱（23.7%）、頭痛（16.8%）、関節痛、筋痛、脱力※	悪寒	
消化器	食欲減退（12.2%）、下痢・軟便、口内炎及び口腔内潰瘍形成、嘔気、腹部不快感、腹痛、嚥下障害※、舌色素沈着※	便秘、嘔吐、味覚異常、口渇、歯肉出血、胃炎、口唇炎	腹部膨満、歯痛、消化不良、舌痛、口内乾燥、歯肉炎、舌炎、膵炎（腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル				リバビリン錠			
	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。							上昇）
		5%以上又は頻度不明（頻度不明は〈〉内）	0.1～5%未満	0.1%未満	筋・骨格	背部痛、骨痛※、筋炎※	筋骨格硬直、筋骨格痛、四肢痛、筋痙攣	頚部痛、筋脱力、関節炎
	全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状		精神・神経系	睡眠障害（不眠症）（12.2%）、めまい、攻撃性※、性欲減退※、悪夢※、嗜眠※	感覚減退、易刺激性、不安	気分変動、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、不快感、神経痛、嗅覚錯誤、振戦、知覚過敏、失神、神経過敏
	精神神経系	頭痛、不眠、めまい、〈激越〉	易刺激性、耳鳴、眠気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛	皮膚	瘙痒症（23.1%）、発疹（13.5%）、脱毛症（11.1%）、湿疹、接触性皮膚炎※	皮膚炎、紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮脂欠乏性湿疹	多汗、寝汗、脂漏性皮膚炎、光線過敏症
	血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進		血液	ヘモグロビン減少（42.0%）、好中球数減少（41.9%）、血小板数減少（30.5%）、白血球数減少（28.8%）、赤血球数減少（19.6%）、貧血（18.8%）、ヘマトクリット減少（17.8%）、リンパ球数減少（14.1%）		好酸球数増加、PTT 延長
	肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、Al-P 上昇、ウロビリン尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、PIVKA Ⅱ上昇、Ⅳ型コラーゲン値上昇	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP 増加	循環器		動悸、胸痛、高血圧	潮紅
	腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石	肝臓	胆管炎※	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	脂肪肝
	循環器	〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫（四肢・顔面）、末梢性虚血		腎臓		血尿陽性、蛋白尿陽性	頻尿、排尿障害、尿路結石
	消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、	口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯髄・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下	口腔内出血、食道静脈瘤	呼吸器	咳嗽、鼻・咽頭炎	咽喉頭痛、鼻漏、喀痰、鼻出血、咽頭不快感、鼻閉	嗄声、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
					眼	角膜潰瘍※	網膜出血、網膜の微小	霧視、結膜充血、眼

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル				リバビリン錠			
		下痢、便秘、口内・口唇炎、〈膵炎[注2)]〉	障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齲歯				循環障害[注3)]、眼の炎症（結膜炎、角膜炎等）、眼痛	の異常感、眼乾燥
	皮膚	脱毛、そう痒、発疹、〈脂漏〉、〈皮膚刺激〉	紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡	光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱		その他	注射部位反応[注4)]、トリグリセライド上昇、体重減少、電解質異常（カルシウム、リン等）、勃起機能不全※、尿糖陽性※	感染症（細菌・真菌・ウイルス等）の誘発又は増悪、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感、疼痛、浮腫、耳鳴、血糖上昇、胸部不快感、尿路感染	TSH減少、冷感、血中アルブミン減少、T_4上昇・減少、T_3上昇、痔出血、難聴、耳痛、耳閉感、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス、リンパ節症、無力症、異常感
	神経・筋	関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、〈舌麻痺〉	筋痙直、四肢痛、感覚異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頚部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパシー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感	右季肋部痛、麻痺（四肢・顔面）、CK（CPK）上昇					
	呼吸器	咳嗽、上気道炎〈気管支痙攣〉、〈肺浸潤〉	鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嗄声、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、鼻道刺激感	あくび、胸水、咽頭腫脹					
	眼	〈視野狭窄〉、〈視神経炎〉、〈視力喪失〉、〈乳頭浮腫〉	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害[注3)]、網膜滲出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明	視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫					
	投与部位	〈注射部反応（壊死）〉	注射部反応（紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎）	注射部反応（色素沈着、潰瘍）					
	その他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、〈腹水〉、〈性欲減退〉	CRP上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、	前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、					

注2)：国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3)：網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注4)：注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、瘙痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

＜ソホスブビルとの併用の場合＞

ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象に本剤とソホスブビルを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、140例中61例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例（15.0%）、頭痛７例（5.0%）、倦怠感6例（4.3%）、悪心6例（4.3%）、掻痒症6例（4.3%）等であった。（承認時）［ソバルディ錠400mgの添付文書による］

（1）重大な副作用

貧血（11.4%）：貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与を中止する場合は、ソホスブビルの投与も中止すること。

（2）その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル			
			低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）、帯状疱疹、冷汗、膣炎、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビン A_{1c} 減少	脾腫、膀胱癌[注4)]、大腸癌[注4)]、悪性リンパ腫[注5)]

注2) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
注4) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
注5) 国内臨床試験において認められているが、因果関係が明確なものではない。

発現頻度はインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する承認時の臨床試験及び製造販売後調査、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する承認時の臨床試験の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

・ インターフェロン ベータとの併用の場合
本剤とインターフェロン ベータを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（98.3%）、全身倦怠感（88.5%）、悪寒（82.2%）、頭痛・頭重（80.5%）であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少（79.3%）、白血球数減少（75.3%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、血小板数減少（62.1%）、血清アルブミン低下（54.0%）であった。（インターフェロン ベータとの併用による製造販売後臨床試験終了時）

(1) 重大な副作用〔インターフェロン ベータ併用時〕
1) 貧血[注6)]（赤血球減少（250万/mm^3未満）（5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）（5%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL 未満）（5%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL 未満）（5%以上））：定期的に

リバビリン錠				
応じて適切な処置を行うこと。				
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明[注5)]
感染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精神系		うつ病、不眠症		
神経系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
血管系		高血圧		
呼吸器				呼吸困難、咳嗽
消化器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙縮
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注5)：国外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 白血球減少（2,000/mm^{3}未満）（5%以上）、顆粒球減少（1,000/mm^{3}未満）（5%以上）、血小板減少（50,000/mm^{3}未満）（5%未満）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。 3) 重篤な肝障害（5%未満）：著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常（5%以上）等］：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 脳梗塞（5%未満）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照) 7) せん妄、幻覚（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。 9) 心不全（頻度不明）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 10) 溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) ネフローゼ症候群（頻度不明）：血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査（尿	

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
蛋白）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12) 糖尿病（1型及び2型）（頻度不明）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと
13) 敗血症（頻度不明）：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
14) 網膜症（頻度不明）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
注6) 貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用〔インターフェロン ベータ併用時〕
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱注7)、悪寒（82.2%）、全身倦怠感（88.5%）、かぜ症候群</td><td>インフルエンザ様症状</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹、そう痒感</td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数減少（75.3%）、血小板数減少（62.1%）、顆粒球数減少（81.6%）、白血球分画異常（96.6%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多（75.9%）、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多</td><td>出血傾向、白血球数増多</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル			リバビリン錠
		昇、γ-GTP 上昇		
	腎臓	蛋白尿（50.6%）、BUN 上昇、血尿	クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害	
	精神神経系	頭痛・頭重（80.5%）、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安	意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害	妄想、怒り
	循環器	血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感	不整脈、血圧低下	
	呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血	肺炎、鼻漏、血痰、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉	
	消化器	食欲不振（59.2%）、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常	膵炎
	皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑	丘疹
	眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害[注8)]	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫	
	注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血	
	その他	関節痛（58.0%）、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下（54.0%）、血清総蛋白減少、血清コレステロー	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頚部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、	CK（CPK）上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビン A_{1c} 上昇

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>ル上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP 上昇</td><td>四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇</td><td></td></tr>
</table>
注7) 発熱（発現頻度98.3%）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
注8) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

・　ソホスブビルとの併用の場合
リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験で認められた副作用を以下に示す（ソバルディ錠400mg の添付文書による）。
ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象にリバビリンとソホスブビルを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、140例中61例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例（15.0%）、頭痛7例（5.0%）、倦怠感6例（4.3%）、悪心6例（4.3%）、そう痒症6例（4.3%）等であった。（効能追加承認時）
（1）　重大な副作用〔ソホスブビル併用時〕
貧血（11.4%）：貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与を中止する場合は、ソホスブビルの投与も中止すること。
（2）　その他の副作用〔ソホスブビル併用時〕
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注9)</th></tr>
<tr><td>感染</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>ヘモグロビン減少</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神系</td><td></td><td>うつ病、不眠症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>傾眠、めまい</td><td></td><td>注意力障害</td></tr>
<tr><td>血管系</td><td></td><td>高血圧</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、便秘、口内</td><td></td><td>消化不良</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠

		炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		
肝臓		高ビリルビン血症		
皮膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙縮
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注9) 発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。海外の臨床試験においてのみ報告された副作用は頻度不明とした。

・　オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者における副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた。主な副作用として、貧血36例（22.5%）、血中ビリルビン増加29例（18.1%）、そう痒14例（8.8%）が認められた。〔ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕（効能追加承認時）

（1）　重大な副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕

1)体液貯留：末梢性浮腫（1.9%）、浮腫（0.6%）、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧（0.6%）、無尿に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。

2)肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）※（1.3%）、ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限の10倍を

C Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リバビリンカプセル</th><th>リバビリン錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超
3)貧血：貧血（10.1%）があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。
（2）その他の副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明†</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td></td><td>頭痛、不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒</td><td>脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（舌、口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>無力症、疲労</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>網状赤血球数増加</td><td>AST（GOT）上昇、ALP上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>
† 自発報告
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	5.　高齢者への投与 国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	5.　高齢者への投与 国内で実施した臨床試験において、高齢者ではヘモグロビン減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。
	6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。］（【禁忌】の項参照） (2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］（【禁忌】の項参照）	6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験で催奇形性作用（ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日以上）が認められている（【禁忌】の項参照）。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている（【禁忌】の項参照）。］
	7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7.　小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ (2) 5～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、治療期間中に体重増加の遅れ及び身長の伸びの遅れが認められたとの報告がある。
	8.　適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	8.　適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	9.　その他の注意 (1) マウス3及び6ヵ月間投与試験（1～150mg/kg/日）で精子異常（15mg/kg/日以上）がみられたとの報告がある（休薬により回復）。 (2) ラット長期投与試験（24ヵ月間、10～40mg/kg/日）で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。 (3) 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、*p53*$^{+/-}$トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本	9.　その他の注意 (1) ラット雄受胎能試験で精子数のわずかな減少（100mg/kg/日）がみられた（休薬により回復）。また、マウス4週間試験で精巣上体における精子減少（400mg/kg/日の途中死亡例）が報告されている。 (2) 細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞株を用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。がん原性試験でラットに60mg/kg/日までを2年間、p53+/-ノックアウトマウスに100mg/kg/日までを26週間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

Confidential

表1.7-１同種同効品一覧（リバビリンカプセル、リバビリン錠）（続き）

一般的名称	リバビリンカプセル	リバビリン錠
	薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。	
添付文書の作成年月日	-	平成27年7月改訂（第16版）
備考	申請薬剤	-

C Confidential

CTD 第1部
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

下線部：一変申請による改訂箇所、波線部：現行添付文書の自主改訂箇所

20xx 年 xx 月改訂（第 xx 版）
20xx 年 xx 月改訂

日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス剤

承認番号	21300AMY00493000
薬価収載	2001年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2015年6月
国際誕生	1999年5月
効能追加	20xx 年 xx 月

日本薬局方　リバビリンカプセル

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：気密容器、室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

レベトール®カプセル200mg

REBETOL®Capsules 200mg

MSD

【警　　告】

(1) 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
(2) 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意（4）」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
(3) 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意（5）」の項参照）。

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】

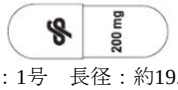
(1) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人［動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。］
(2) 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
(3) コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者［貧血が原因で心疾患が悪化することがある。］
(4) 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者［貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。］
(5) 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。］（【薬物動態】の項参照）
(6) 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者［うつ病が悪化又は再燃することがある。］
(7) 重篤な肝機能障害患者［肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。］
(8) 自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が悪化することがある。］

【組成・性状】

1. 組成

	成分	1カプセル中の含有量
有効成分	日本薬局方 リバビリン	200mg
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを含有する。	

2. 性状

剤形	硬カプセル剤
色	白色・不透明
外形・大きさ	 号数：1号　長径：約19.2mm
識別コード	200mg（カプセル）、 921（PTP シート）

【効能・効果】

1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
   (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
   (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の単独療法は無効である。
C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたっては HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。
1. 本剤は、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対してはインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。（【臨床成績】の項参照）
なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で10^5IU/mL 以上又は b-DNA 法で1Meq./mL 以上であることを確認すること。
2. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対しては、ソホスブビルと併用することができる。（【臨床成績】の項参照）
3. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対しては、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

・ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

(1) C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	400mg	200mg	200mg
60kg を超え80kg 以下	600mg	200mg	400mg
80kg を超える	800mg	400mg	400mg

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
(1) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1日1回600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。
(2) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回1.5μg/kg を週1回皮下投与する。
(3) インターフェロン ベータは、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1回1.0μg/kg を週1回皮下投与する。
3. ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の用法・用量は、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の添付文書を確認すること。
4. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。
(1) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
1) セログループ1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
2) それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）
(2) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
5. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用する場合、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日 13mg/kg を超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C 型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を確認すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm^3以上
血小板数	100,000/mm^3以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	70,000/mm^{3}以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

6. 本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
また、C 型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参考に本剤又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を変更すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ
白血球数	1,500/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm^{3}未満	中止	
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	80,000/mm^{3}未満（インターフェロン ベータは 50,000/mm^{3}未満）	変更なし	半量に減量
	50,000/mm^{3}未満（インターフェロン ベータは 25,000/mm^{3}未満）	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても 12g/dL 未満	中止	

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	50,000/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm^{3}未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注]（投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上）	10g/dL 未満	減量 600mg/日 →400mg/日 800mg/日 →600mg/日 1,000mg/日 →600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注]（投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満）	10g/dL 未満	減量 400mg/日 →200mg/日 600mg/日 →400mg/日 800mg/日 →400mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	

注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が 10g/dL 以上であっても投与前に比べ 2g/dL 以上の減少が4週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が 8.5g/dL 以上であっても減量後4週間経過しても 12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

7. 本剤とソホスブビルの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。
なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	50,000/mm^{3}未満	中止
	25,000/mm^{3}未満	中止（再開不可）
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても 12g/dL 未満	中止

セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	50,000/mm^{3}未満	中止
	25,000/mm^{3}未満	中止（再開不可）
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	投与開始1～4週時 11g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日
	投与開始5～12週時 10g/dL 未満	800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃	投与開始1～4週時	減量

度 （心疾患又はその既往あり）	11g/dL 未満、又は投与中､投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	投与開始5～12週時10g/dL 未満、又は投与中､投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止

8. 本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。

セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
白血球数	1,500/mm^{3}未満	変更なし
	1,000/mm^{3}未満	中止
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし
	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	80,000/mm^{3}未満	変更なし
	50,000/mm^{3}未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても 12g/dL 未満	中止

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 以下に該当する患者［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。］
インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,500/mm^{3}未満、あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者及び女性
ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数が2,000/mm^{3}未満、あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者及び女性
インターフェロン ベータ併用時：投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満あるいは好中球数が2,000/mm^{3}未満の患者

(2) 心疾患又はその既往歴のある患者［貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。］

(3) 痛風又はその既往歴のある患者［血清尿酸濃度の上昇が報告されている。］

(4) アレルギー素因のある患者

(5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。］

(6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。］

(7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が悪化又は顕性化することがある。］

(8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。］（【薬物動態】の項参照）

(9) 高血圧症の患者［脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。］

(10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者［糖尿病が増悪又は発症しやすい。］

(11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与は、**インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用**のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の**【使用上の注意】を必ず確認**すること。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に**他の抗 HCV 剤を併用**する場合には、**抗 HCV 剤の**添付文書の**【使用上の注意】を必ず確認**すること。

(2) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。

(3) C型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はソホスブビルとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。

(4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。

(5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。

(6) ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。
インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。
インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。
また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週

間に1度実施すること。

(7) 本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(8) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。(「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)

(9) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。

(10) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

3. **相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヌクレオシドアナログ（ジダノシン、アバカビル硫酸塩等）	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヵ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は *in vitro* においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、膵炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。
ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中HIV RNAレベルを観察することが望ましい。HIV RNAレベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は *in vitro* においてジドブジンのリン酸化を阻害する。
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシン一リン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシン一リン酸（meTIMP）が蓄積すると考えられる。

また、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用時には、上記以外に小柴胡湯、CYP1A2の基質（テオフィリン、チザニジン等）、CYP2D6の基質（メトプロロール、アミトリプチリン等）、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

4. **副作用**

○インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった917例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（96.7%）、倦怠感（91.8%）、頭痛（86.0%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（89.6%）、好中球数減少（83.4%）、リンパ球数減少（70.6%）等であった。

（ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する効能追加承認時）

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kgで投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。

（効能追加承認時）

本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等において、安全性評価の対象となった3,310例中2,773例（83.8%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱（27.3%）、倦怠感（13.1%）、食欲不振（11.8%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（35.2%）、貧血（34.2%）、血小板数減少（26.6%）、好中球数減少（21.0%）、ヘモグロビン減少（17.5%）等であった。

（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する再審査終了時）

本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を併用したC型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等において、安全性評価の対象となった1,649例中1,440例（87.3%）に副作用が認められた。主な副作用は貧血（27.8%）、発熱（24.3%）、倦怠感（13.2%）、不眠症（10.6%）、そう痒症（10.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（51.7%）、好中球数減少（38.8%）、ヘモグロビン減少（37.8%）、血小板数減少（37.5%）、赤血球数減少（28.7%）、ヘマトクリット減少（25.9%）等であった。

（ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用におけるC型慢性肝炎に対する再審査終了時）

(1) **重大な副作用**〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕

1) **貧血[注1)]（赤血球減少（250/mm^{3}未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（10%以上））**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **無顆粒球症（0.1～1%未満）、白血球減少（2,000/mm^3**

未満）、顆粒球減少（1,000/mm^3**未満**）（**10%以上**）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **血小板減少**（50,000/mm^3**未満**）（**1～5%未満**）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **再生不良性貧血**（**頻度不明**）、**汎血球減少**（**0.1～1%未満**）：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。

5) **抑うつ・うつ病**（**5～10%未満**）、**自殺企図、躁状態**（**0.1～1%未満**）、**攻撃的行動**（**頻度不明**）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) **意識障害、幻覚、失神、難聴**（0.1～1%未満）、**妄想、痙攣、せん妄、認知症様症状**（**特に高齢者**）、**錯乱、昏迷、見当識障害、統合失調症様症状**（0.1%未満）、**興奮**（**頻度不明**）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **重篤な肝機能障害**（0.1～1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **ショック**（0.1%未満）：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

9) **消化管出血**（**下血、血便等**）、**消化性潰瘍**（0.1～1%未満）、**虚血性大腸炎、小腸潰瘍**（0.1%未満）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **呼吸困難**（**5～10%未満**）、**喀痰増加**（**1～5%未満**）：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **脳出血**（0.1～1%未満）：脳出血が生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **脳梗塞**（0.1～1%未満）：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **間質性肺炎**（0.1～1%未満）、**肺線維症**（0.1%未満）、**肺水腫**（**頻度不明**）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。

14) **糖尿病**（**1型及び2型**）（0.1～1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

15) **急性腎不全等の重篤な腎障害**（0.1%未満）：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) **狭心症**（0.1%未満）、**心筋症、心不全、心筋梗塞**（**頻度不明**）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17) **不整脈**（0.1～1%未満）：**心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動**等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) **敗血症**（0.1%未満）：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) **網膜症**（**1～5%未満**）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

20) **自己免疫現象**（**頻度不明**）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等］があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

21) **溶血性尿毒症症候群**（HUS）、**血栓性血小板減少性紫斑病**（TTP）（**頻度不明**）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

22) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群**）（**頻度不明**）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

23) **横紋筋融解症**（**頻度不明**）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1）貧血は主に溶血性貧血

(2) **その他の副作用**〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明（頻度不明は〈〉内）	0.1～5%未満	0.1%未満
全身症状	発熱、倦怠感、悪寒	インフルエンザ様症状	

	5%以上又は頻度不明（頻度不明は〈〉内）	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、〈激越〉	易刺激性、耳鳴、眼気、異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、感情鈍麻、構語障害	聴覚過敏、思考異常、片頭痛
血液	白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多	好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、赤血球数増多、白血球数増多、血小板数増多、ESR亢進	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇	脂肪肝、γ-GTP上昇、LDH上昇、黄疸、Al-P上昇、ウロビリン尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT上昇、PIVKA II上昇、IV型コラーゲン値上昇	胆石症、胆嚢ポリープ、AFP増加
腎臓		頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	腎結石
循環器	〈房室ブロック〉、〈血管浮腫〉	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫（四肢・顔面）、末梢性虚血	

	5%以上又は頻度不明（頻度不明は〈〉内）	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口内・口唇炎、〈膵炎[注2)]〉	口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、歯髄・歯周・歯肉炎、胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、逆流性食道炎、消化管ポリープ、齲歯	口腔内出血、食道静脈瘤
皮膚	脱毛、そう痒、発疹、〈脂漏〉、〈皮膚刺激〉	紅斑、皮膚乾燥、湿疹、皮膚炎、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、落屑、爪の異常、過角化、ざ瘡	光線過敏症、毛質異常、せつ、多形紅斑、皮膚潰瘍、水疱、汗疱
神経・筋	関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、〈舌麻痺〉	筋痙直、四肢痛、感覚異常、関節炎、筋硬直、緊張亢進、頚部痛、振戦、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、ニューロパシー、四肢不快感、腫脹、筋力低下、重感	右季肋部痛、麻痺（四肢・顔面）、CK（CPK）上昇
呼吸器	咳嗽、上気道炎、〈気管支痙攣〉、〈肺浸潤〉	鼻出血、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嗄声、くしゃみ、肺炎、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、鼻道刺激感	あくび、胸水、咽頭腫脹

	5%以上又は頻度不明（頻度不明は〈〉内）	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	〈視野狭窄〉、〈視神経炎〉、〈視力喪失〉、〈乳頭浮腫〉	角膜・結膜炎、眼痛、眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血等の網膜の微小循環障害[注3)]、網膜滲出物、眼乾燥、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明	視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、視力異常、流涙、網膜裂孔、黄斑浮腫
投与部位	〈注射部位反応（壊死）〉	注射部位反応（紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛、出血、皮膚炎）	注射部位反応（色素沈着、潰瘍）
その他	体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、〈腹水〉、〈性欲減退〉	CRP上昇、鉄代謝障害、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症、リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清鉄低下、血中コレステロール増加、高蛋白血症、耳痛、自己抗体産生、処置後局所反応、単純疱疹、中耳炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、嗅覚異常、血中コレステロール減少、尿糖、不正出血、血清鉄上昇、脱水、膿瘍、月経異常、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）、帯状疱疹、冷汗、腟炎、高トリグリセライド血症、ヒアルロン酸増加、ヘモグロビンA_{1c}減少	前立腺炎、サルコイドーシス、血中尿酸低下、勃起障害、痛風、創傷治癒遅延、脾腫、膀胱癌[注4)]、大腸癌[注4)]、悪性リンパ腫[注5)]

注2） 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3） 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注4） インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

注5） 国内臨床試験において認められているが、因果関係が明確なものではない。

発現頻度はインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する承認時の臨床試験及び製造販売後調査等、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用に対する承認時の臨床試験の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査等で認められなかった副作用については頻度不明とした。

○インターフェロン ベータとの併用の場合

本剤とインターフェロン ベータを併用したC型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（98.3%）、全身倦怠感（88.5%）、悪寒（82.2%）、頭痛・頭重（80.5%）であり、臨床検査値の異常は、好中球数減少（79.3%）、白血球数減少（75.3%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、血小板数減少（62.1%）、血清アルブミン低下（54.0%）であった。

（インターフェロン ベータとの併用による製造販売後臨床試験終了時）

(1) **重大な副作用**〔インターフェロン ベータ併用時〕

1) **貧血[注6)]（赤血球減少（250万/mm^3未満）（5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（5%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（5%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（5%以上））**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **白血球減少（2,000/mm^3未満）（5%以上）、顆粒球減少（1,000/mm^3未満）（5%以上）、血小板減少（50,000/mm^3未満）（5%未満）**：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

3) **重篤な肝障害（5%未満）**：著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常（5%以上）等〕**：観察を十分に行い、異常が認

められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **脳梗塞（5%未満）**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動（頻度不明）**：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

7) **せん妄、幻覚（頻度不明）**：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **間質性肺炎（頻度不明）**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。

9) **心不全（頻度不明）**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

10) **溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）**：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **ネフローゼ症候群（頻度不明）**：血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査（尿蛋白）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **糖尿病（1型及び2型）（頻度不明）**：糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **敗血症（頻度不明）**：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **網膜症（頻度不明）**：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

(2) **その他の副作用**〔インターフェロン ベータ併用時〕

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱[注7)]、悪寒（82.2%）、全身倦怠感（88.5%）、かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹	
血液	白血球数減少（75.3%）、血小板数減少（62.1%）、顆粒球数減少（81.6%）、白血球分画異常（96.6%）、赤血球数減少（70.7%）、ヘモグロビン減少（76.4%）、ヘマトクリット減少（71.3%）、網状赤血球数減少、網状赤血球数増多（75.9%）、好酸球数増多、好中球数増多、血小板数増多	出血傾向、白血球数増多	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇		
腎臓	蛋白尿（50.6%）、BUN上昇、血尿	クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重（80.5%）、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安	意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害	妄想、怒り
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感	不整脈、血圧低下	
呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血	肺炎、鼻漏、血痰、嗄声、鼻炎、気管支炎、鼻閉	
消化器	食欲不振（59.2%）、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常	膵炎

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮　　膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑	丘疹
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害注8)	眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫	
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血	
その他	関節痛（58.0%）、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下（54.0%）、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP 上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頚部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇	CK（CPK）上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビン A_{1c} 上昇

注7)　発熱（発現頻度98.3%）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注8)　飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

○ ソホスブビルとの併用の場合

リバビリンとソホスブビルを併用した臨床試験で認められた副作用を以下に示す（ソバルディ錠400mg の添付文書による）。

ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象にリバビリンとソホスブビルを併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、140例中61例（43.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血又はヘモグロビン減少21例（15.0%）、頭痛7例（5.0%）、倦怠感6例（4.3%）、悪心6例（4.3%）、そう痒症6例（4.3%）等であった。（効能追加承認時）

(1)　**重大な副作用**〔ソホスブビル併用時〕

1)　**貧血**（11.4%）：貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与を中止する場合は、ソホスブビルの投与も中止すること。

2)　**高血圧**（1.4%）：高血圧があらわれることがあり、収縮期血圧180mmHg 以上又は拡張期血圧110mmHg 以上に至った例も報告されているので、投与中は血圧の推移等に十分注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)　**脳血管障害（頻度不明）**注9)：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)　**その他の副作用**〔ソホスブビル併用時〕

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注9)
感　　染		鼻咽頭炎		
血液・リンパ系		ヘモグロビン減少		
精神系		うつ病、不眠症		
神経系	頭痛	傾眠、めまい		注意力障害
呼吸器				呼吸困難、咳嗽
消化器		悪心、便秘、口内炎、腹部不快感、下痢、口唇炎		消化不良
肝　　臓		高ビリルビン血症		
皮　　膚		そう痒症、発疹、脱毛症		皮膚乾燥
筋・骨格		筋肉痛	関節痛	背部痛、筋痙縮
その他		倦怠感、疲労	易刺激性、発熱	無力症

注9)　発現頻度は、国内臨床試験成績に基づき算出した。自発報告又は海外の臨床試験において報告された副作用は頻度不明とした。

○ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、ジェノタイプ2の C 型慢性肝炎患者における副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた。主な副作用として、貧血36例（22.5%）、血中ビリルビン増加29例（18.1%）、そう痒14例（8.8%）が認められた。〔ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕（効能追加承認時）

(1)　**重大な副作用**〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕

1)　**体液貯留**：末梢性浮腫（1.9%）、浮腫（0.6%）、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧（0.6%）、無尿に至った例も報告されているので、観察を十分に

行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。

2) **肝機能障害害、肝不全**：ALT（GPT）※（1.3%）、ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超

3) **貧血**：貧血（10.1%）があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明†
消化器		腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎	
循環器		動悸	
精神神経		頭痛、不眠症	
皮膚	そう痒	脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、発疹	
呼吸器		鼻咽頭炎	
過敏症			過敏症反応（舌、口唇腫脹を含む）
全身症状		無力症、疲労	
臨床検査	網状赤血球数増加	AST（GOT）上昇、ALP上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性	

† 自発報告

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。］（【禁忌】の項参照）

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］（【禁忌】の項参照）

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

9. その他の注意

(1) マウス3及び6ヵ月間投与試験（1～150mg/kg/日）で精子異常（15mg/kg/日以上）がみられたとの報告がある（休薬により回復）。

(2) ラット長期投与試験（24ヵ月間、10～40mg/kg/日）で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。

(3) 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、*p53*$^{+/-}$トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

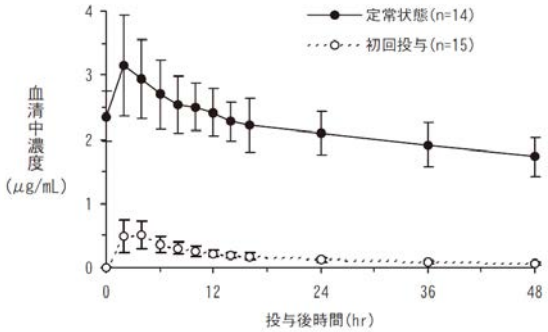
1. 血中濃度

(1) **単回投与** [1)]

健康成人男性（6名）に本剤200、400、600、800、1,000及び1,200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のCmaxについては200～800mg、$AUC_{0\text{-}t}$については200～1,000mgの用量範囲でそれぞれ線形性が認められ、それ以上の投与量では吸収の頭打ちが示唆された。

(2) **反復投与** [2,3)]

C型慢性肝炎患者（15名）に本剤400mg（800mg/日）を朝夕食後に1日2回48週間、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：PEG-IFN α-2b）の1.5μg/kg週1回皮下投与との併用により、反復経口投与したときの血清中未変化体濃度を以下の図表に示した。血清中未変化体濃度は投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax、Cmin及び$AUC_{0\text{-}12hr}$に基づく累積係数はそれぞれ6.53、12.2及び9.42であった。定常状態に到達後の消失半減期は286時間であった[2)]。



C型慢性肝炎患者における血清中濃度
（平均値±標準偏差）

C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$[a] (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態（N=14）[b]	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7[c]	5374[c]
初回投与（N=15）	3.33	0.604	0.221	4.02	27.1	37.8	1472
累積係数		6.53[c]	12.2[c]	9.42[c]			

a： 投与間隔間のAUC

b： 投与期間の途中から朝食後服用量のみ400mg→200mgに

変更し、1日投与量を800mg→600mg に減量した症例（3例）を含む。

c： 上記減量症例を含まない11例の平均

同様に、C 型慢性肝炎患者（28名）に本剤400mg（800mg/日）を朝夕食後に1日2回24週間、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（以下：IFN α-2b）600万 IU 週3回筋肉内投与との併用により、反復経口投与したときの血清中未変化体濃度は、投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax、Cmin 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ に基づく累積係数はそれぞれ5.24、14.2及び8.11であった。定常状態に到達後の消失半減期は291時間であった[3)]。

(3) **食事の影響** [4)]

健康成人男女（17名、外国人）に本剤600mg を食後又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与時では Cmax 及び AUC が約70%上昇し、tmax の遅延が認められた。

(4) **静脈内投与時** [5)]

健康成人男性（6名、外国人）にリバビリン溶液150mg を急速静脈内投与したとき、血漿中未変化体の全身クリアランス（CL）は40.5L/hr、定常状態における見かけの分布容積（Vss）は241L であった。同一被験者に本剤400mg を空腹時に経口投与したときの AUC との比較によって算出した絶対バイオアベイラビリティ（経口投与時の AUC/静脈内投与時の AUC）は64%であった。

(5) **肝機能障害患者** [6)]

肝機能障害患者（17名、外国人）に本剤600mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じた Cmax の上昇が認められたが、tmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に明らかな変化は認められなかった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

肝機能	患者数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・hr/mL)
正常	6名	1.33	0.643	15.2
軽度	5名	1.60	0.886	13.0
中等度	7名	1.29	1.05	14.2
重度	5名	1.60	1.27	18.4

(6) **腎機能障害患者** [7)]

腎機能障害患者（18名、外国人）に本剤400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。腎機能障害患者では、クレアチニンクリアランスに応じた全身クリアランス（CL/F）の低下が認められている（【禁忌】の項参照）。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

CLcr (mL/分)	患者数	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・hr/mL)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)
≧90	6名	0.630	9.65	53.2	7.74
61～90	6名	0.821	17.5	29.8	4.31
31～60	6名	0.732	20.4	24.2	2.15
10～30	6名	1.16	31.7	13.0	0.696

CLcr： クレアチニンクリアランス
CL/F： 全身クリアランス
CLr： 腎クリアランス

人工透析依存の腎不全患者（6名、外国人）に本剤400mg を空腹時に単回経口投与したとき、人工透析クリアランス（CLhd = 4.04 L/hr）はクレアチニンクリアランスが61～90（mL/分）の腎機能障害患者の腎クリアランス（4.31 L/hr）にほぼ相当する値であったが、血漿中未変化体濃度について人工透析による明らかな変化は認められなかった（【禁忌】の項参照）。

（注）本剤は、クレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者には投与禁忌である。

2. **分布**

(1) **血漿蛋白結合** [8)]

ヒト血漿蛋白と本薬との結合は全く認められず、非結合率はほぼ100%であった（*in vitro*）。

(2) **血球移行** [9)]

健康成人男性（6名、外国人）に^{14}C-標識リバビリンカプセル604mg を空腹時に単回経口投与したとき、赤血球中放射能濃度は血液（全血）中放射能濃度の約2倍の値を示したことから、血中放射性成分の大部分は赤血球中に存在しているものと推察された。

(3) **組織内分布** [10)]

（参考）ラットに^{14}C-標識リバビリン溶液20mg/kg を1日1回21日間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度は血球を除く殆どの組織で投与7日目までに定常状態に到達し、全身組織への広範な放射能分布が認められた。組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄に高濃度に分布した。

(4) **胎盤・胎児移行** [11)]

（参考）妊娠ラットに^{14}C-標識リバビリン溶液20mg/kg を単回経口投与したとき、胎児組織中への放射能の移行が認められた。

3. **代謝** [9,12～14)]

本剤の体内からの消失に関わる主要な代謝経路は、ribofuranosyl 基の脱離及び3位側鎖（carboxamide）の加水分解であり、代謝物として1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide（$TCONH_2$）、1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid（RTCOOH）及び1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid（TCOOH）が確認されている。本剤の薬効に関与しているもう一つの代謝経路は、ribofuranosyl 基5'位のリン酸化であり、代謝物としてリバビリン一リン酸（RMP）、リバビリン二リン酸（RDP）及びリバビリン三リン酸（RTP）が確認されている。これらのリン酸化体は組織細胞中にのみ存在し、細胞外（血漿、尿）には認められない。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験の結果、上記のいずれの代謝経路についても、チトクロム P450系の介在は否定されている。

4. **排泄**

(1) **尿・糞中排泄** [9)]

健康成人男性（6名、外国人）に^{14}C-標識リバビリンカプセル604mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後14日目までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ61%及び12%であった。同時点までの尿中未変化体排泄率は投与量の17%であり、尿中放射能に占める割合は約27%であった。

(2) **胆汁中排泄** [15)]

（参考）ラットに^{14}C-標識リバビリン溶液20mg/kg を単回経口投与したとき、投与後48時間までの胆汁中放射能排泄率は投与量の0.8%未満であった。

(3) **乳汁中への移行** [11)]

（参考）授乳中のラットに^{14}C-標識リバビリン溶液20mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度の母乳/血漿比は0.6～1.3であり、本薬又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた。

5. **薬物相互作用**

(1) **チトクロム P450 系への影響** [14,16)]

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害実験の結果、CYP3A4、2D6、1A2、2E1、2C9/10の各 P450分子種についてリバビリン添加による阻害作用は認められなかった。

（参考）ラットにリバビリン溶液を1日1回7日間反復経口投与したとき、120mg/kg までの投与量では肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められなかった。

(2) **PEG-IFN α-2b 及び IFN α-2b 併用の影響** [17,18)]

C 型慢性肝炎患者（12～17名、外国人）を対象とした本剤600～1,200mg/日の1日2回経口投与と PEG-IFN α-2b 0.35、0.7又は1.4μg/kg 週1回皮下投与との併用による4週間反復投与試験、及び、C 型慢性肝炎患者（12名、外国人）を対象とした本剤1,200mg/日の1日2回経口投与と IFN α-2b 300万国際単位の週3回皮下投与との併用による4週間反復投与試験のいずれの試験においても、薬物動態学的相互作用を示唆する所見は認められなかった。

(3) **水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響** [19]

健康成人男女（12名、外国人）に本剤600mg を空腹時に単独又は水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム含有製剤と併用したとき、併用時では Cmax、AUC_{0-t} がそれぞれ3.3%、13.7%減少したが、tmax に影響は認められなかった。

（注） 本剤の承認された1日投与量は、C 型慢性肝炎においては600～1,000mg、C 型代償性肝硬変においては400～1,000mg である。

【臨床成績】

1. C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）における本剤と PEG-IFN α-2b 及び IFN α-2b 併用（48週間投与）での成績[20]

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR 法：10^5IU/mL 以上）の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤と PEG-IFN α-2b の48週間併用投与群と本剤と IFN α-2b の48週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が44.8%（113/252）であったのに対し、本剤と PEG-IFN α-2b の併用投与群は47.6%（121/254）であり、対照群に劣らないことが証明された。インターフェロン（以下：IFN）前治療効果別 HCV RNA 陰性化率を以下に示した。

IFN 前治療効果別 HCV RNA 陰性化率

IFN 前治療効果	本剤 + PEG-IFN α-2b 48週投与*1	本剤 + IFN α-2b 48週投与*2
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

*1：本剤（600～1,000mg/日 ×48週間） + PEG-IFN α-2b（1.5μg/kg ×1回/週 ×48週間）

*2：本剤（600～1,000mg/日 ×48週間） + IFN α-2b（600万 IU × 6回/週 ×2週間 + 600万 IU × 3回/週× 46週間）

2. C 型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外）における本剤と PEG-IFN α-2b 及び IFN α-2b 併用（24週間投与）での成績[21]

「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR 法：10^5IU/mL 以上）」以外の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤と PEG-IFN α-2b の24週間併用投与群と本剤と IFN α-2b の24週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目の HCV RNA 陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が77%（47/61）であったのに対し、本剤と PEG-IFN α-2b の併用投与群は87%（55/63）であり、対照群に劣らないことが証明された。また、ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別の HCV RNA 陰性化率を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別 HCV RNA 陰性化率

ウイルス量（RT-PCR）	ジェノタイプ	本剤 + PEG-IFN α-2b 24週投与*1	本剤 + IFN α-2b 24週投与*2
<10^5 IU/mL	1	80% (4/5)	75% (3/4)
	2	87% (13/15)	100% (8/8)
≧10^5 IU/mL	1	-	-
	2	88% (38/43)	73% (35/48)

*1：本剤（600～1,000mg/日 ×24週間） + PEG-IFN α-2b（1.5μg/kg ×1回/週× 24週間）

*2：本剤（600～1,000mg/日× 24週間） + IFN α-2b（600万 IU × 6回/週× 2週間 + 600万 IU × 3回/週 ×22週間）

3. C 型慢性肝炎患者における本剤と IFN α-2b 併用（24週間投与）での成績[22,23]

IFN α-2b を対照薬とし、本剤と IFN α-2b の24週間併用投与による C 型慢性肝炎患者の IFN 無効例あるいは再燃例を対象とした二重盲検比較試験及びジェノタイプ1b かつ高ウイルス量（RT-PCR 法：10^5IU/mL 以上、b-DNA 法：1 Meq./mL 以上）を対象とした二重盲検比較試験をそれぞれ実施した。

2試験の結果を集計した投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、IFN α-2b 単独投与群が5.5%（8/146）であったのに対し、本剤と IFN α-2b 併用投与群は21.4%（51/238）でありそれぞれの試験において併用投与群が単独投与群に比較し有意に優れていた。また、ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量（RT-PCR）	ジェノタイプ	本剤 + IFN α-2b 600万 IU*1	本剤 + IFN α-2b 1000万 IU*2	プラセボ + IFN α-2b 600万 IU*3	プラセボ + IFN α-2b 1000万 IU*4
<10^5 IU/mL	1b	71% (5/7)	75% (3/4)	100% (1/1)	-
	2a	100% (2/2)	-	0% (0/2)	-
	2b	100% (3/3)	-	0% (0/1)	-
≧10^5 IU/mL	1b	16% (18/115)	12% (9/76)	0% (0/40)	3% (2/81)
	2a	83% (5/6)	0% (0/1)	40% (4/10)	-
	2b	40% (2/5)	100% (1/1)	0% (0/2)	-

IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN 前治療効果	本剤+ IFN α-2b 600万 IU*1	本剤+ IFN α-2b 1000万 IU*2	プラセボ + IFN α-2b 600万 IU*3	プラセボ + IFN α-2b 1000万 IU*4
初回	29% (9/31)	11% (3/27)	-	8% (2/25)
	21% (12/58)			
再燃	26% (20/78)	12% (5/42)	13% (5/39)	0% (0/37)
	21% (25/120)		7% (5/76)	
無効	13% (4/31)	25% (5/20)	5% (1/19)	0% (0/23)
	18% (9/51)		2% (1/42)	

*1：本剤（600～800mg/日） + IFN α-2b（600万 IU × 6回/週 ×2週間 + 600万 IU × 3回/週 ×22週間）

*2：本剤（600～800mg/日） + IFN α-2b（1,000万 IU × 6回/週 ×2週間 + 600万 IU × 3回/週 ×22週間）

*3：IFN α-2b（600万 IU × 6回/週 ×2週間 + 600万 IU × 3回/週× 22週間）

*4：IFN α-2b（1,000万 IU × 6回/週 ×2週間 + 600万 IU × 3回/週× 22週間）

4. C 型慢性肝炎患者における本剤と IFN β 併用での成績

(1) **24 週間投与での成績** [24]

「セログループ1（ジェノタイプ1）かつ血中 HCV RNA 量が高値の患者：対象 A」及び「セログループ1（ジェノタイプ1）以外かつ血中 HCV RNA 量が高値の患者、及び IFN 製剤による治療歴のある血中 HCV RNA 量が低値の患者：対象 B」を対象として、IFN β 1日6.0 × 10^6IU を4週間連日投与後、1日6.0 × 10^6IU を週3回20週間投与

し、本剤1日600～800mgを24週間併用投与した際の、IFN β/本剤併用群と対照薬群であるIFN α-2b/本剤併用群におけるセログループ別（ジェノタイプ別）及びウイルス量（アンプリコア法）別の投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（アンプリコア法）は、下記のとおりであった。

	HCV RNA陰性化率	
	IFN β/本剤併用群	IFN α-2b/本剤併用群
対象A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

(2) 48週間投与での成績[25)]

セログループ1（ジェノタイプ1）で血中HCV RNA量が高値であり、うつ病の既往歴（インターフェロン アルファ製剤によるうつ病の既往歴を含む）のあるC型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのあるC型慢性肝炎患者（ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総スコアが13以下）を対象として、IFN β 1日6.0×10^6IUを4週間連日投与後、1日6.0×10^6IUを週3回44週間投与し、本剤1日400～1,000mgを48週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行った上で実施した。投与開始24週後、48週後の投与中止率はそれぞれ8.6%（5/58）、17.2%（10/58）であり、48週間投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（アンプリコア法）は22.4%（13/58）であった。

5. IFN α-2b併用での製造販売後調査

本剤とIFN α-2b併用療法の治療効果を検討するため製造販売後調査（特定使用成績調査）を実施した。本剤は主として1回200～400mgを1日2回24週間投与した（評価対象1,554例、併用療法期間26.4 ± 15.2週）。併用療法終了6ヵ月後のジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度は以下の結果であった。

ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度（併用療法終了6ヵ月後）

ウイルス量（RT-PCR）	ジェノタイプ			
	1a	1b	2a	2b
$<10^5$ IU/mL	- -	45.6% (26/57)	59.7% (46/77)	40.0% (6/15)
≧ 10^5 IU/mL	16.7% (1/6)	12.5% (112/899)	41.7% (98/235)	42.4% (73/172)

6. C型代償性肝硬変患者における本剤とPEG-IFN α-2b併用（48週間投与）での成績[26)]

C型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とPEG-IFN α-2bの48週間併用投与によるオープンラベル試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、40.2%（41/102）であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のHCV RNA陰性化率を以下に示した。

C型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別HCV RNA陰性化率[*1]

	HCV RNA陰性化率
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量[*2]	21.7% (15/69)
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33)
全体	40.2% (41/102)

*1：本剤（400～1,000mg/日 ×48週間） ＋ PEG-IFN α-2b（1.0 μg/kg × 週1回 ×48週間）

*2：高ウイルス量：アンプリコア法：10^5IU/mL以上

7. ソホスブビル併用での成績

リバビリンとソホスブビルを併用した国内臨床試験について以下に示す（ソバルディ錠400mgの添付文書による）。未治療又は前治療のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者140例を対象として、リバビリンとソホスブビルの併用（12週間投与）による第Ⅲ相臨床試験（非盲検非対照試験）が実施された。主要評価項目は、投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値未満の割合（SVR12率）で、SVR12率は96.4%（135/140例）であり、未治療の患者のSVR12率は97.6%（81/83例）、前治療のある患者のSVR12率は94.7%（54/57例）であった。部分集団におけるSVR12率を下表に示す。

部分集団における投与終了後12週のSVR（SVR12率）

投与対象	部分集団別		SVR12率
未治療患者	全体		97.6% (81/83例)
	代償性肝硬変[注)]	なし	97.3% (73/75例)
		あり	100% (8/8例)
	年齢	65歳未満	98.6% (68/69例)
		65歳以上	92.9% (13/14例)
	IFN適格性	適格	97.2% (69/71例)
		不適格	100% (5/5例)
		IFN望まず	100% (7/7例)
前治療のある患者	全体		94.7% (54/57例)
	代償性肝硬変[注)]	なし	96.0% (48/50例)
		あり	85.7% (6/7例)
	年齢	65歳未満	94.9% (37/39例)
		65歳以上	94.4% (17/18例)
	前治療に対する反応性	無効	100% (13/13例)
		再燃/ブレイクスルー	92.7% (38/41例)
		IFN不耐容	100% (3/3例)

注) 肝硬変の判定基準には、肝生検又はFibroscanの結果（>12.5 kPa）が用いられた。

8. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用での成績

未治療又は前治療（インターフェロン製剤（IFN）単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者を対象として、無作為化非盲検臨床試験を本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用で実施した。

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の16週間併用投与の、投与終了12週後にHCV RNA量が定量限界未満であった患者の割合（SVR12率）を下表に示す。

全体及び部分集団解析におけるSVR12率

背景因子			SVR12率 [%] (例数)
未治療患者	全体		91.5 (43/47)
	年齢	65歳未満	92.3 (36/39)
		65歳以上	87.5 (7/8)
	IFN適格性	適格	91.1 (41/45)
		不適格	100 (2/2)
	HCVサブタイプ	ジェノタイプ2a	93.9 (31/33)
		ジェノタイプ2b	85.7 (12/14)
前治療のある患者	全体		75.8 (25/33)
	年齢	65歳未満	72.2 (13/18)
		65歳以上	80.0 (12/15)
	前治療に対する反応性	無効	50.0 (3/6)
		再燃	93.8 (15/16)

		IFN不耐容	63.6（7/11）
	HCV サブタイプ	ジェノタイプ2a	93.8 (15/16)
		ジェノタイプ2b	56.3 (9/16)

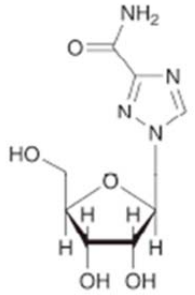
【薬効薬理】

リバビリンと IFN α-2b 又は PEG-IFN α-2b との併用により、抗ウイルス作用が増強した。リバビリンの詳細な作用機序は明らかでないが、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるグアノシン三リン酸の RNA への取込みを抑制する一方で、HCV の RNA に取り込まれることにより、抗 HCV 作用を示すと考えられる。

1. **抗 HCV 作用（HCV 近縁ウイルスに対する抗ウイルス作用）**[27,28)]
   HCV の近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、リバビリンは抗ウイルス作用を示し、IFN α-2b 又は PEG-IFN α-2b と併用することにより作用が増強した（*in vitro*）。
2. **抗ウイルス作用機序**[27)]
   リバビリンは細胞内でリン酸化され、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるグアノシン三リン酸の RNA への取込みを抑制した（*in vitro*）。また、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによる RNA 生成過程でリバビリン三リン酸が RNA に取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リバビリン（JAN）、Ribavirin（JAN）
化学名：1-β-D-Ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide
構造式：



分子式：$C_8H_{12}N_4O_5$
分子量：244.20

性　状：白色の結晶性の粉末である。水又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。
融点：167-171℃
分配係数：（1-オクタノール-水系）

pH2：3.76×10^{-3}	pH8：1.38×10^{-3}
pH4：3.85×10^{-3}	pH10：1.70×10^{-4}
pH6：3.44×10^{-3}	pH12：1.78×10^{-4}

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

レベトール®カプセル200mg：
140カプセル（PTP14カプセル ×10）
28カプセル（PTP14カプセル ×2）

【主要文献】

1) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬 2002,18(4),521
2) 反復投与（社内資料）
3) 熊田 博光 ほか：臨床医薬 2002,18(4),593
4) 食事の影響（社内資料）
5) バイオアベイラビリティ（社内資料）
6) 肝機能障害患者（社内資料）
7) 腎機能障害患者（社内資料）
8) 血漿蛋白結合率（社内資料）
9) 吸収・代謝・排泄（社内資料）
10) 分布・排泄（社内資料）
11) 胎盤通過性及び乳汁移行性（社内資料）
12) 代謝物：ラット（社内資料）
13) 代謝物：サル（社内資料）
14) 代謝と薬物相互作用（社内資料）
15) 胆汁中排泄（社内資料）
16) 肝薬物代謝酵素系への影響（社内資料）
17) Khakoo S, et al.: Br J Clin Pharmacol 1998,46,563
18) Glue P, et al.: Hepatology 2000,32,647
19) 制酸剤の影響（社内資料）
20) 飯野 四郎 ほか：肝胆膵 2004,49(6),1099
21) 熊田 博光 ほか：肝胆膵 2006,52(4),645
22) 豊田 成司 ほか：臨床医薬 2002,18(4),539
23) 飯野 四郎 ほか：臨床医薬 2002,18(4),565
24) IFN β 併用 24 週間投与での成績（社内資料）
25) IFN β 併用 48 週間投与での成績（社内資料）
26) 熊田 博光 ほか：肝臓 2012, 53(12), 803
27) IFN α-2b 及びリバビリンの抗ウイルス作用（社内資料）
28) 抗ウイルス作用を裏付ける試験（社内資料）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

®：登録商標

目次

頁

略号及び用語の定義 2
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1　効能・効果 3
1.8.2.2　効能・効果の設定根拠 3
1.8.2.3　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠 6
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.3.1　用法・用量 7
1.8.3.2　用法・用量の設定根拠 7
1.8.3.3　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠 8
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 12

C Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語	日本語
本剤		リバビリン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
OBV	ombitasvir (hydrate)	オムビタスビル（水和物）
PEG-IFN	pegylated interferon	ペグインターフェロン
PTV	paritaprevir (hydrate)	パリタプレビル（水和物）
r	ritonavir	リトナビル
SVR	sustained virologic response	HCV-RNA 持続陰性化
SVR12	sustained virologic response 12	治験薬の投与終了後12週時点の HCV-RNA 持続陰性化

Confidential

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果

承認事項一部変更承認申請により変更（追加）する箇所を下線で示す。

1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
   （1） 血中 HCV RNA 量が高値の患者
   （2） インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

4. <u>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</u>

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

本剤とオムビタスビル水和物（OBV）・パリタプレビル水和物（PTV）・リトナビル（r）配合剤との併用投与での申請効能・効果は、国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）の結果を基に設定した。

なお、本項に示す試験はアッヴィ合同会社（以下、アッヴィ社）で実施された。

国内第Ⅲ相試験：（M14-153試験）

M14-153試験は、未治療又はインターフェロン（以下、IFN）既治療（代償性肝硬変を含む）の HCV ジェノタイプ2感染患者を対象として、本剤（体重に基づき、400～1,000 mg/日）及びオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1日1回）を12週間又は16週間併用投与した時の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、非盲検、多施設共同試験である。

合計171名の被験者に治験薬を投与した。内訳は12週間投与群（以下、投与群 A）85名、16週間投与群（以下、投与群 B）86名であった。

主要評価項目の解析対象集団（肝硬変の認められない未治療被験者）において、投与群 B における投与終了後12週時点の HCV-RNA 持続陰性化（以下、SVR12）達成率は91.5%（43/47名、95%信頼区間：83.5%-99.5%）であり、95%信頼区間の下限値が本剤とペグインターフェロン（以下、PEG-IFN）併用投与のヒストリカル HCV-RNA 持続陰性化（以下 SVR）達成率に基づいた臨床的に適切な閾値（67%）を上回ったことから、投与群 B の優越性が検証された。一方、投与群 A における SVR12達成率は75.0%（36/48名、95%信頼区間：62.8%-87.2%）であり、95%信頼区間の下限値が臨床的に適切な閾値（67%）を上回らなかったことから、投与群 A の優越性は検証されなかった。

肝硬変の認められない被験者における SVR12達成率は、既治療被験者（投与群 A：68.8%、投

C Confidential

与群 B：75.8%）、未治療被験者（投与群 A：75.0%、投与群 B：91.5%）であった。また、既治療被験者における SVR12達成率は、IFN 製剤による前治療で無効（投与群 A：40.0%、投与群 B：50.0%）又は IFN 不耐容（投与群 A：66.7%、投与群 B：63.6%）の被験者に比べて再燃（投与群 A：80.0%、投与群 B：93.8%）の被験者で高かった。

代償性肝硬変の被験者における SVR12達成率は、投与群 A で80.0%、投与群 B で33.3%であった。

肝硬変の認められない被験者において、有害事象は投与群 A の82.5%（66/80名）及び投与群 B の87.5%（70/80名）に認められたが、両群の有害事象の発現率に統計学的な有意差は認められなかった。また、投与群 A の56.3%（45/80名）及び投与群 B の55.0%（44/80名）にそれぞれ本剤との因果関係「関連あり」の有害事象が認められ、投与群 A の55.0%（44/80名）及び投与群 B の45.0%（36/80名）にそれぞれオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。重症度でグレード3以上の有害事象の発現率は低かった［投与群 A：0%（0/80名）、投与群 B：3.8%（3/80名）］。重篤な有害事象は投与群 A では認められず、投与群 B の3.8%（3/80名）に認められ、その内訳は気管支肺炎、アルコール性胃炎、瘢痕ヘルニアの各1名であったが、いずれも治験責任医師により本剤又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は両群ともに認められず、投与中断に至った有害事象の発現率は低かった［投与群 A：0%（0/80名）、投与群 B：1.3%（1/80名）］。また、本剤の用量調節に至った有害事象は投与群 A で10.0%（8/80名）、投与群 B で8.8%（7/80名）に認められ、その内訳は貧血、ヘモグロビン減少、腎クレアチニンクリアランス減少及び糸球体濾過率減少であった。

肝硬変の被験者において投与群 A の60.0%（3/5名）及び投与群 B の66.7%（4/6名）に有害事象が認められ、投与群 A の20.0%（1/5名）及び投与群 B の50.0%（3/6名）にそれぞれ本剤との因果関係「関連あり」の有害事象が認められ、投与群 A の40.0%（2/5名）及び投与群 B の50.0%（3/6名）にそれぞれオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。重症度でグレード3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象は両群ともに認められなかった。また、本剤の用量調節に至った有害事象が両群の各1名で認められた。

肝硬変の認められない被験者において、有害事象の器官別大分類及び基本語における発現率は、いずれも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。投与群 A 又は投与群 B のいずれかで発現率が10%以上であった有害事象は、貧血（投与群 A：20.0%、投与群 B：25.0%）、血中ビリルビン増加（投与群 A：20.0%、投与群 B：17.5%）、鼻咽頭炎（投与群 A：12.5%、投与群 B：16.3%）、頭痛（投与群 A：13.8%、投与群 B：7.5%）及びそう痒症（投与群 A：8.8%、投与群 B：11.3%）であった。

肝硬変の被験者において、有害事象の基本語で2名以上に認められた有害事象はそう痒症（投与群 A の1名：全身性そう痒症、投与群 B の1名：そう痒症）のみであった。

C Confidential

以上より、国内第Ⅲ相試験において本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の16週間併用投与により、肝硬変の認められない未治療被験者において、本剤とPEG-IFN 併用投与のヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値（67%）に対する優越性が示され、肝硬変の認められない既治療被験者における SVR12達成率は75.8%であった。また、安全性及び忍容性は良好であったことから、本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用投与の申請効能・効果は、「オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」と設定した。

C Confidential

1.8.2.3　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.3.1　効能・効果に関連する使用上の注意

承認事項一部変更承認申請により変更（追加）する箇所を下線で示す（記載整備を除く）。

C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の単独療法は無効である。
C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する本剤の併用にあたっては HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

1. 本剤は､C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対してはインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対してはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）と併用すること。（【臨床成績】の項参照）
   なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で10^5IU/mL 以上又は b-DNA 法で1 Meq./mL 以上であることを確認すること。

2. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対しては、ソホスブビルと併用することができる。（【臨床成績】の項参照）

3. 本剤は、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対しては、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用することができる。（【臨床成績】の項参照）

1.8.2.3.2　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用投与の効能・効果はセログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に限定されるので、その旨を明記した。

効能・効果と併用薬剤を明確にするため、現行第1項を分割し、また、併用薬剤に共通する項目を文頭にして、記載整備した。

C Confidential

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量

承認事項一部変更承認申請により変更（追加）する箇所を下線で示す。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

- インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

- ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合

（1）C 型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL 以上のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

（2）投与開始前ヘモグロビン濃度が14g/dL 未満のC型代償性肝硬変の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	400mg	200mg	200mg
60kg を超え80kg 以下	600mg	200mg	400mg
80kg を超える	800mg	400mg	400mg

1.8.3.2　用法・用量の設定根拠

未治療又は IFN 既治療（代償性肝硬変を含む）の HCV ジェノタイプ2感染症患者を対象としたオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の国内第Ⅲ相試験では、併用する本剤の用法・用量、用量調節、投与中止基準を本剤の添付文書に準じて実施した。

[1.8.2.2]項に示すように、国内第Ⅲ相試験では、本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の併用により、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎における有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であった。

以上のことから、セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改

C Confidential

善に対するオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用における本剤の用法･用量は、本剤の添付文書の記載に準じて設定した。

1.8.3.3　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.3.1　用法・用量に関連する使用上の注意

承認事項一部変更承認申請により変更（追加）する箇所を下線で示す。

1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
（1）インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1日1回600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。
（2）ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回1.5μg/kg を週1回皮下投与する。
（3）インターフェロン ベータは、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。

2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1回1.0μg/kg を週1回皮下投与する。

3. ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤と併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の用法・用量は、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の添付文書を確認すること。

4. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。
（1）インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
1）セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ- 2b（遺伝子組換え）との併用の場合、臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
2）それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）
（2）ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

5. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用する場合、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり1日13mg/kg を超える量を投与した場合、貧血の発現頻度の増加が認められた。なお、C 型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を確認すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm^{3}以上

C Confidential

血小板数	100,000/mm^{3}以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	70,000/mm^{3}以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

6. 本剤とインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。（「重要な基本的注意」の項参照）また、C 型慢性肝炎に対し本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参考に本剤又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の用量を変更すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータ
白血球数	1,500/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm^{3}未満	中止	
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	80,000/mm^{3}未満（インターフェロン　ベータは50,000/mm^{3}未満）	変更なし	半量に減量
	50,000/mm^{3}未満（インターフェロン　ベータは25,000/mm^{3}未満）	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止	

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤	ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	50,000/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量

C Confidential

	35,000/mm^{3}未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 以上）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満）	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	

注)　心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が10g/dL 以上であっても投与前に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続する場合は本剤の減量を、Hb 濃度が8.5g/dL 以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

7.　本剤とソホスブビルの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	50,000/mm^{3}未満	中止
	25,000/mm^{3}未満	中止（再開不可）
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止

セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
〔ソホスブビル併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
好中球数	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	50,000/mm^{3}未満	中止
	25,000/mm^{3}未満	中止（再開不可）
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	投与開始1～4週時 11g/dL 未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	投与開始5～12週時 10g/dL 未満	
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	投与開始1～4週時 11g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日
	投与開始5～12週時 10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	

C Confidential

	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止

8. 本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考にして用量を変更すること。

セログループ2（ジェノタイプ2）の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時の用量調整〕

検査項目	数値	本剤
白血球数	1,500/mm^{3}未満	変更なし
	1,000/mm^{3}未満	中止
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし
	500/mm^{3}未満	中止
血小板数	80,000/mm^{3}未満	変更なし
	50,000/mm^{3}未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満	中止
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止

1.8.3.3.2　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用における効能･効果を追加するに際して、投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の用法･用量はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の添付文書を確認する旨を第3項に追記し、注意を喚起した。

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時の用量調整は C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対して、本剤と併用する他剤［インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、又はソホスブビル］との区別を明確にするべく、新たな項（第8項）に追記した。

第6項の記載は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用する場合である旨を明記し、記載整備した。

第7項及び第8項に本剤と併用する薬剤を明記し、記載整備した。

C Confidential

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

承認事項一部変更承認申請により変更（追加）する箇所を下線で示す。

使用上の注意	設定根拠
【警告】 略	変更なし
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 略	変更なし
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 略	変更なし
2.重要な基本的注意 （1）　本剤の投与は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。なお、本剤とペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。 （2）　C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。 （3）　C 型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はソホスブビルとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。 （4）　妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後6ヵ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること（【警告】及び【禁忌】の項参照）。 （5）　精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6ヵ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること（【警告】の項参照）。 （6）　ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。 インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度実施すること。 また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。 （7）　本剤の投与により、貧血（溶血性貧血等）を起こす可能性が	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用に関する記載を追記した。

C Confidential

あることから、患者に対し貧血に関連する副作用（めまい等）の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 （8）　高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） （9）　抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。 （10）抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。	
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 ヌクレオシドアナログ（ジダノシン、アバカビル硫酸塩等）：併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後2ヵ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。 / 本剤は *in vitro* においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、膵炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。 ジドブジン：本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。 / 本剤は *in vitro* においてジドブジンのリン酸化を阻害する。 アザチオプリン：骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。 / 本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸（meTIMP）が蓄積すると考えられる。 また、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用時には、上記以外に小柴胡湯、CYP1A2の基質（テオフィリン、チザニジン等）、CYP2D6の基質（メトプロロール、アミトリプチリン等）、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジンとの相互作用が報告されているため、注意すること。 インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。	変更なし

C Confidential

4.副作用 ○インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合 略 （1）　重大な副作用〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕 略 （2）　その他の副作用〔インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）併用時〕 略	併用薬剤を明確にするため、重大な副作用及びその他の副作用の項に併用薬剤を追記し、記載整備した。 本文は変更なし
○インターフェロン ベータとの併用の場合 略 （1）　重大な副作用〔インターフェロン ベータ併用時〕 略 （2）　その他の副作用〔インターフェロン ベータ併用時〕 略	併用薬剤を明確にするため、重大な副作用及びその他の副作用の項に併用薬剤を追記し、記載整備した。 本文は変更なし
○ソホスブビルとの併用の場合 略 （1）　重大な副作用〔ソホスブビル併用時〕 略 （2）　その他の副作用〔ソホスブビル併用時〕 略	併用薬剤を明確にするため、重大な副作用及びその他の副作用の項に併用薬剤を追記し、記載整備した。 本文は変更なし
○オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合 本剤とオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を併用した国内第Ⅲ相臨床試験において、ジェノタイプ2のC型慢性肝炎患者における副作用（臨床検査値異常を含む）は160例中98例（61.3%）に認められた。主な副作用として、貧血36例（22.5%）、血中ビリルビン増加29例（18.1%）、そう痒14例（8.8%）が認められた。〔ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕 （1）　重大な副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕 1)体液貯留：末梢性浮腫（1.9%）、浮腫（0.6%）、顔面浮腫、肺水腫があらわれることがある。低血圧（0.6%）、無尿に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、体液貯留はCa拮抗剤を併用している患者であらわれやすい。 2)肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）※（1.3%）、ビリルビン※※（3.8%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、血中ビリルビン値が著しく上昇し、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがある。肝機能異常が認められた場合はより頻回に検査を行い、観察を十分に行うこと。悪化が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合、あるいは肝不全	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用に関する記載を追記した。

C Confidential

<table>
<tr>
<td>
の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
※基準値上限5倍超、※※基準値上限3倍超
3)貧血：貧血（10.1%）があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、本剤の用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。

(2)　その他の副作用〔オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤併用時、ヴィキラックス配合錠の添付文書による〕
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明†</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、便秘、心窩部不快感、胃炎、悪心、口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td></td><td>頭痛、不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒</td><td>脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、紅斑、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（舌、口唇腫脹を含む）</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>無力症、疲労</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>網状赤血球数増加</td><td>AST（GOT）上昇、ALP 上昇、血圧低下、クレアチニンクリアランス減少、尿中蛋白陽性、尿比重減少、尿中白血球エステラーゼ陽性</td><td></td></tr>
</table>
† 自発報告
</td>
<td></td>
</tr>
<tr><td>5.高齢者への投与
略</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
略</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>7.小児等への投与
略</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>8.適用上の注意
略</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>9.その他の注意
略</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

C Confidential

CTD 第1部
1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

頁
1.9.1　一般的名称（JAN）.....2
1.9.2　国際一般名（INN）.....2

1.9.1　一般的名称（JAN）

医薬審発第 1335 号（平成 13 年 9 月 3 日）で以下のとおり JAN に収載された.

JAN：（日本名） リバビリン
（英　名） Ribavirin

1.9.2　国際一般名（INN）

INN は下記のとおり決定されている.

「ribavirin」（r-INN List 40，WHO Drug Information Vol.12，No.2，1998）

CTD 第1部
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

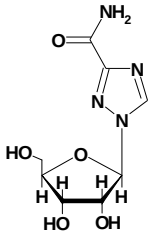
目次

頁
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現　行）

化学名・別名	1-β-D-リボフラノシル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド（別名：リバビリン）及びその製剤
構　造　式	
効能・効果	1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中HCV RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>
1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1日の投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
（1）投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1日の投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
（2）投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1日の投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
</table>
3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合
通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td rowspan="2">患者の体重</td><td colspan="3">リバビリンの投与量</td></tr>
<tr><td>1日の投与量</td><td>朝食後</td><td>夕食後</td></tr>
<tr><td>60kg 以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kg を超え80kg 以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kg を超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬　処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リバビリン
製剤：レベトールカプセル 200 mg（リバビリンとして 200 mg 含有）</td></tr>
</table>

毒　　性

単回投与 LD_{50}（mg/kg）

	経口	腹腔内
マウス	♂:＞10,000	♂:1268
ラット	♂:4116 ♀:5827	♂:1758 ♀:1554
モルモット	♂:2313	♂:823
イヌ	♂♀:＞480	－

反復投与

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき異常所見
ラット	28 日	強制経口	30,60, 120	＜30	30 mg/kg 以上：貧血 60 mg/kg 以上：体重増加抑制 120 mg/kg：胸腺リンパ球減少
ラット	30 日	混餌経口	10,40, 160,320	＜10	10 mg/kg 以上：貧血 40 mg/kg 以上：体重増加抑制，脾臓の髄外造血減少 160 mg/kg 以上：死亡例，腸管及び肝臓の壊死，肺炎，リンパ系組織の萎縮及び精細管萎縮
ラット	52 週	混餌経口	1,10, 30,90	1	10 mg/kg 以上：貧血 30 mg/kg 以上：胸腺萎縮 90 mg/kg: 死亡例, 体重増加抑制，肺炎，皮膚の炎症及び潰瘍
イヌ	28 日	強制経口	15,30, 60	＜15	15 mg/kg 以上：軟便，下痢及び腸炎 30 mg/kg 以上：体重減少，貧血，骨髄低形成，胸腺リンパ球減少 60 mg/kg：死亡例
イヌ	30 日	強制経口	5,10, 20,40	5	10 mg/kg 以上：軟便，貧血 20 mg/kg 以上：体重減少，骨髄細胞の低形成，脾リンパ組織の萎縮 40 mg/kg：死亡例
イヌ	52 週	強制経口	5,10, 20	5	10 mg/kg 以上：下痢，貧血 20 mg/kg：体重増加抑制

インターフェロン　ベータとの併用の場合
慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 ($\times 10^6$IU/kg/日)	主な所見
サル♂♀	3 週	静脈内	0，10	食思不振，軽度な体重減少，赤血球数減少，ヘモグロビン濃度減少，ヘマトクリット値減少，血小板数減少，甲状腺濾胞拡張，等

副　作　用	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）またはペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用投与時； 副作用発現率　917/917＝100.0%　臨床検査値異常発現率　914/917＝99.7% 副作用の種類　件数　　臨床検査値異常の種類　件数 発熱　887　　白血球数減少　822 倦怠感　842　　好中球数減少　765 頭痛　789　　リンパ球数減少　647 食欲不振　744　　ヘモグロビン減少　515 関節痛　678　　赤血球数減少　482 等　　等 インターフェロン ベータとの併用投与時； 副作用発現率　174/174＝100.0%（臨床検査値異常含む） 副作用の種類　件数 発熱　171 全身倦怠感　154 悪寒　143 頭痛・頭重　140 好中球数減少　138　等 C 型代償性肝硬変を対象としたペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用投与時； 副作用発現率　135/135＝100.0%（臨床検査値異常含む） 副作用の種類　件数 発熱　126 倦怠感　117 頭痛　110 白血球数減少　124 リンパ球数減少　120 好中球数減少　117 ヘモグロビン減少　117　等 未治療又は前治療のあるジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者（C 型代償性肝硬変を含む）を対象としたソホスブビルとリバビリン※の併用投与時*； 副作用発現率　61/140＝43.6%（臨床検査値異常含む） 副作用の種類　件数 貧血又はヘモグロビン減少　21 例（15.0%） 頭痛　7 例（5.0%） 倦怠感　6 例（4.3%） 悪心　6 例（4.3%） そう痒症　6 例（4.3%）　等 *類薬の国内第Ⅲ相試験で認められた副作用を参考情報として以下に示す。本剤での発現頻度は不明。
会　社　名	MSD 株式会社　製剤：輸入

（変　更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果
（下線部：追加）</td><td>1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) 血中HCV RNA量が高値の患者
(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

2. ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

4. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（下線部：追加）</td><td>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

・インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ、ソホスブビル又はオムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用の場合

<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>

・ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合
（1）C型慢性肝炎又は投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者

<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr>
</table>

（2）投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満のC型代償性肝硬変の患者

<table>
<tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr>
<tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr>
<tr><td>60kg以下</td><td>400mg</td><td>200mg</td><td>200mg</td></tr>
<tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr>
<tr><td>80kgを超える</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
</table>

C Confidential

副　作　用 （下線部：追加）	（略） ジェノタイプ 2 の C 型慢性肝炎患者を対象にオムビタスビル水和物･パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤との併用時： 副作用発現率　98/160＝60.2%（臨床検査値異常含む） 副作用の種類　件数 貧血　36 例（22.5%） 血中ビリルビン増加　29 例（18.1%） そう痒　14 例（8.8%）　等
会　社　名	

C Confidential

CTD 第1部
1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

3　第3部（モジュール3）：品質に関する文書
　　該当資料なし

4　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

該当資料無し

5　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当資料無し

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料無し

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料無し

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料無し

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1:M14-153]	An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-administered with Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT-II)	AbbVie GK	評価資料

5.3.5.2　非対照試験報告書

該当資料無し

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料無し

5.3.5.4　その他の試験報告書

該当資料無し

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当資料無し

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

[資料5.3.5.1.1:M14-153]に記載

5.4　参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α-2b と SCH 18908（リバビリン）の併用投与とインターフェロン α-2b 単独投与との比較－二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討－.	飯野四郎、松嶋喬、熊田博光、他.	臨床医薬.　2002；18：565-91.
[資料5.4: 2]	C 型肝炎治療ガイドライン.（第4版）2015年9月	日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編	[Internet]一般（社）　日本肝臓学会. Available from: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver4_Oct22_final.pdf
[資料5.4: 3]	肝炎診療の新たな展開.	林紀夫.	綜合臨牀. 2011; 60: 7-8.
[資料5.4: 4]	慢性肝炎の肝組織診断基準 －新犬山分類－.	市田文弘、小俣政男、辻孝夫、他.	第19 回犬山シンポジウム　C 型肝炎研究の進歩、肝炎ウイルスの変異、犬山分類の再検討. 中外医学社 1996; 183-8.
[資料5.4: 5]	IV. C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法 1. インターフェロン療法の現況：標準治療のエビデンス.	坂本穣、榎本信幸.	日本内科学会雑誌. 2008; 97: 57-63.
[資料5.4: 6]	IV. C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法 2. C 型慢性肝炎の進展と治療抵抗性　1）ウイルス変異の観点から.	坂本直哉.	日本内科学会雑誌. 2008; 97: 64-8.
[資料5.4: 7]	Q3 HCV の種類とその分布はどうなっているか？	飯野四郎.	C 型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社 14-5.
[資料5.4: 8]	Q12 HCV 感染経路はどうなっているか？Q13日本での感染拡大はどうであったか？Q14日本の感染者数はどれくらいか？	飯野四郎.	C 型肝炎 Q&A. 医薬ジャーナル社 46-51.
[資料5.4: 9]	HCV 感染の疫学の変化：現況と将来.	田中純子、片山恵子、田渕文子、他.	肝胆膵. 2008; 57: 707-15.
[資料5.4: 10]	レベトール®カプセル　添付文書	MSD 株式会社	2015年7月改訂（第19版）
[資料5.4: 11]	Randomized phase 3 trial of Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis.	Kumada H, Chayama K, Rodrigues Jr. L, et al.	Hepatology. 2015; 62: 1037-46.
[資料5.4: 12]	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery.	Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al.	Drug Saf. 2011; 34: 243-52.
[資料5.4: 13]	Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method.	Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al.	Hepatology. 2010; 51: 2117-26.
[資料5.4: 14]	Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C.	Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT.	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 596-606.
[資料5.4: 15]	ノービア®錠　添付文書	アッヴィ合同会社	2014年10月改訂（第6版）

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 16]	VICTRELIS® (boceprevir) capsules. US prescribing information	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	Revised: 08/2015
[資料5.4: 17]	テラビック®錠　添付文書	田辺三菱製薬株式会社	2015年4月改訂（第14版）
[資料5.4: 18]	ソブリアード®カプセル　添付文書	ヤンセンファーマ株式会社	2015年4月改訂（第6版）
[資料5.4: 19]	ヴィキラックス®配合錠　添付文書	アッヴィ合同会社	2015年9月作成（第1版）
[資料5.4: 20]	レベトール®カプセル　インタビューフォーム	MSD 株式会社	2015年7月改訂（第14版）