

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina BioPartners 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Ribavirina BioPartners contiene 200 mg di ribavirina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, rotonda, bianca, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ribavirina BioPartners è indicata per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C in adulti, bambini di 3 anni e più e adolescenti e deve essere utilizzata solo come componente di una terapia combinata con interferone alfa-2b. Ribavirina non deve essere utilizzata in monoterapia.

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Ribavirina con altri tipi di interferone (ad esempio diversi dall'alfa-2b).

Pazienti mai trattati in precedenza

Pazienti adulti: Ribavirina BioPartners è indicata, in associazione con interferone alfa-2b, per il trattamento di pazienti adulti con epatite cronica C di qualsiasi tipo eccetto il genotipo 1, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, con elevata alanina aminotransferasi (ALT), che siano positivi alla presenza di acido ribonucleico virale HCV-RNA (vedere paragrafo 4.4).

Bambini di 3 anni e più ed adolescenti: Ribavirina BioPartners è destinata a essere utilizzata, in regime di combinazione con interferone alfa-2b, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C di qualsiasi tipo eccetto il genotipo 1, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto una inibizione della crescita. La reversibilità dell'inibizione della crescita non è certa. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti nei quali un trattamento precedente è fallito

Pazienti adulti: Ribavirina BioPartners è indicata in associazione con interferone alfa-2b per il trattamento di pazienti adulti con epatite cronica C che abbiano risposto in precedenza alla monoterapia con l'interferone alfa (con normalizzazione delle ALT al termine del trattamento) ma che abbiano successivamente recidivato (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella terapia dell'epatite cronica C.

Ribavirina BioPartners deve essere utilizzato in associazione con interferone alfa-2b.

Per informazioni per la prescrizione specifiche per il prodotto, consultare anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di interferone alfa-2b.

Dose da somministrare

La dose di Ribavirina BioPartners è basata sul peso corporeo del paziente. Le compresse di Ribavirina BioPartners devono essere somministrate per via orale tutti i giorni suddivise in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Pazienti adulti:

La dose di Ribavirina BioPartners è basata sul peso corporeo del paziente (**Tabella 1**). Ribavirina BioPartners deve essere somministrata in associazione con interferone alfa-2b (3 milioni di unità internazionali [MUI] tre volte alla settimana). La scelta del regime di associazione è basata sulle caratteristiche del paziente. Il regime da somministrare deve essere scelto sulla base della efficacia e della sicurezza anticipata per il trattamento di associazione in ogni singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

Peso del paziente (kg)	Dose giornaliera di Ribavirina BioPartners	Numero di compresse rivestite con film da 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65-80	1.000 mg	5 ^b
81-105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 al mattino, 2 alla sera

b: 2 al mattino, 3 alla sera

c: 3 al mattino, 3 alla sera

d: 3 al mattino, 4 alla sera

Ribavirina BioPartners compresse rivestite con film in combinazione con interferone alfa-2b:

Sulla base dei risultati degli studi clinici, si raccomanda che i pazienti siano trattati per almeno sei mesi. Nel corso di quegli studi clinici in cui i pazienti erano trattati per un anno, i pazienti che non avevano evidenziato una risposta virologica dopo sei mesi di trattamento (HCV-RNA sotto il limite inferiore di rilevabilità), difficilmente evidenziavano poi una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA sotto il limite inferiore di rilevabilità sei mesi dopo l'interruzione del trattamento).

Durata del trattamento – pazienti mai trattati in precedenza

- **Genotipi non 1:** la decisione di prolungare il trattamento per un anno in pazienti con negativizzazione di HCV-RNA dopo sei mesi di trattamento deve essere basata su un altro fattore prognostico (ad esempio età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte).

Durata del trattamento – ritrattamento

- **Genotipo 1:** Il trattamento deve essere continuato per un ulteriore periodo di sei mesi (ad esempio per un totale di un anno), in pazienti che hanno evidenziato negativizzazione di HCV-RNA dopo sei mesi di trattamento.
- **Genotipo non 1:** La decisione di prolungare il trattamento per un anno in pazienti con negativizzazione di HCV-RNA dopo sei mesi di trattamento, deve essere basata su un altro fattore prognostico (ad esempio età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte).

Bambini di 3 anni e più e adolescenti:

Nota: per i pazienti con peso corporeo < 47 kg, o che non sono in grado di deglutire le compresse, è disponibile e deve essere utilizzata, se appropriato, ribavirina soluzione orale.

Il dosaggio per pazienti bambini e adolescenti è determinato secondo il peso corporeo per Ribavirina BioPartners e secondo la superficie corporea per interferone alfa-2b.

Dose da somministrare per la terapia di associazione con interferone alfa-2b:

Negli studi clinici condotti in questa popolazione ribavirina e interferone alfa-2b sono stati usati rispettivamente alle dosi di 15 mg/kg/die e 3 milioni di unità internazionali (MUI)/m² tre volte la settimana (**Tabella 2**).

Peso del paziente (kg)	Dose giornaliera di Ribavirina BioPartners	Numero di compresse da 200 mg
47-49	600 mg	3 compresse ^a
50-65	800 mg	4 compresse ^b
> 65	Far riferimento alla tabelle di dosaggio degli adulti (Tabella 1)	

^a1 al mattino, 2 alla sera

^b2 al mattino, 2 alla sera

Durata del trattamento in bambini e adolescenti

- Genotipi 2 o 3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Aggiustamento posologico per tutti i pazienti

Se durante la terapia con ribavirina e interferone alfa-2b insorgono gravi reazioni avverse o anomalie dei valori di laboratorio, modificare, se necessario, i dosaggi di ciascun prodotto, fino a risoluzione delle reazioni avverse. Nel corso degli studi clinici sono state sviluppate delle linee guida per l'aggiustamento posologico (vedere linee guida per l'Aggiustamento Posologico, **Tabella 3**). Poiché l'aderenza al regime terapeutico potrebbe essere importante per l'esito della terapia, il dosaggio deve essere mantenuto il più possibile vicino a quello standard. Il potenziale impatto negativo della riduzione della dose di ribavirina sui risultati di efficacia, non può essere valutato.

Valori di laboratorio	Ridurre solo la dose giornaliera di Ribavirina BioPartners (vedere nota 1) se:	Ridurre solo la dose di interferone alfa-2b (vedere nota 2) se:	Sospendere la terapia di associazione quando viene riportato il valore sotto indicato:**
Emoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adulti: Emoglobina in pazienti con anamnesi positiva di malattia cardiaca stabile Bambini e adolescenti: non pertinente (vedere paragrafo 4.4)	diminuzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento (riduzione permanente della dose)		< 12 g/dl dopo 4 settimane di riduzione della dose
Leucociti	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofili	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Piastrine	-	< 50 x 10 ⁹ /l (adulti) < 70 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)	< 25 x 10 ⁹ /l (adulti) < 50 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)
Bilirubina diretta	-	-	2,5 x ULN*

Bilirubina indiretta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adulti) > 5 mg/dl (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b),
Creatinina sierica	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance della creatinina	-	-	Sospendere Ribavirina BioPartners se CrCl < 50 ml/minuto
Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST)	-	-	2 x basale e > 10 x ULN* o 2 x basale e > 10 x ULN*

* Limite superiore del valore normale

** Per la modifica del dosaggio e per la sospensione, consultare l'RCP di interferone alfa-2b.

Nota 1: nei pazienti adulti la 1^a riduzione della dose di Ribavirina BioPartners è di 200 mg/giorno (eccetto i pazienti che ricevono 1.400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere di 400 mg/giorno). Se necessario, effettuare una 2^a riduzione della dose di ulteriori 200 mg/giorno. I pazienti nei quali la dose di Ribavirina BioPartners è ridotta a 600 mg al giorno ricevono 1 compressa da 200 mg al mattino e 2 compresse da 200 mg alla sera. Nei pazienti bambini e adolescenti trattati con Ribavirina BioPartners più interferone alfa-2b, ridurre la dose di ribavirina a 7,5 mg/kg/giorno.

Nota 2: nei pazienti adulti e pazienti bambini e adolescenti trattati con Ribavirina BioPartners più interferone alfa-2b, ridurre la dose di interferone alfa-2b della metà.

Uso in particolari tipi di pazienti

Uso in pazienti con alterata funzionalità renale: La farmacocinetica della ribavirina risulta modificata nei pazienti con alterata funzionalità renale a causa della riduzione della clearance apparente della creatinina (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con ribavirina. I pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/minuto non devono essere trattati con ribavirina (vedere paragrafo 4.3). I soggetti con insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Se la creatinina sierica aumenta a livelli maggiori di 2,0 mg/dl (**Tabella 3**), Ribavirina BioPartners e interferone alfa-2b devono essere sospesi.

Uso in pazienti con alterata funzionalità epatica: Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra la ribavirina e la funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Pertanto nei pazienti con funzionalità epatica alterata non è richiesto un aggiustamento della dose di ribavirina. L'uso della ribavirina è controindicato nei pazienti con severa alterazione della funzionalità epatica o con cirrosi scompensata (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti anziani (età ≥ 65 anni): Non sembra esserci un significativo effetto correlato all'età sulla farmacocinetica della ribavirina. Tuttavia come nei pazienti più giovani, la funzionalità renale deve essere determinata prima della somministrazione di Ribavirina (vedere paragrafo 5.2).

Uso in pazienti con meno di 18 anni di età: ribavirina può essere usato in associazione con interferone alfa-2b in bambini di 3 anni o più e adolescenti. La scelta della formulazione si basa sulle caratteristiche individuali del paziente (vedere paragrafo 4.1). La sicurezza e l'efficacia di ribavirina con altre forme di interferone (cioè non alfa-2b) in questi pazienti non è stata valutata.

Pazienti coinfectati con HCV/HIV: I pazienti che ricevono una terapia con inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI) in associazione a ribavirina e interferone alfa-2b possono presentare un maggior rischio di tossicità mitocondriale, acidosi lattica e scompenso epatico (vedere paragrafo 4.4). Fare riferimento anche alle informazioni relative ai prodotti medicinali antiretrovirali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Ribavirina BioPartners non deve essere assunto fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Una anamnesi positiva di grave malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con situazioni cliniche gravemente debilitanti
- Pazienti con insufficienza renale cronica, pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min e/o in emodialisi.
- Insufficienza epatica grave (classificazione di Child-Pugh B o C) o cirrosi scompensata del fegato.
- Emoglobinopatie (ad esempio talassemia, anemia falciforme).
- Iniziare la terapia con peginterferone alfa-2b è controindicato nei pazienti con HCV/HIV con cirrosi e un punteggio Child-Pugh ≥ 6 .

Bambini e adolescenti:

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio.

A causa della somministrazione concomitante di peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b:

- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattie autoimmuni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC):

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con ribavirina in associazione ad interferone alfa-2b, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altre reazioni avverse di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione, da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b e che il paziente sia seguito, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi: Se il trattamento con Ribavirina in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di Ribavirina e interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezione da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, etc) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbidità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o delle dipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

Durante la terapia con interferone (standard o pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita erano tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini benchè non fossero in terapia da più di 5 anni.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato attentamente rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di associazione ha indotto inibizione della crescita la cui reversibilità è incerta.
- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbidità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la ribavirina utilizzata in monoterapia non è efficace e Ribavirina non deve essere somministrata da sola. La sicurezza e l'efficacia di questa associazione è stata stabilita solo utilizzando ribavirina in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b soluzione iniettabile.

Tutti i pazienti negli studi sull'epatite cronica C selezionati avevano una biopsia epatica prima dell'inclusione, ma in certi casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento può essere possibile senza conferma istologica. Le linee guida attuali di trattamento devono essere consultate per valutare se la biopsia epatica sia necessaria prima di iniziare il trattamento.

Emolisi: Negli studi clinici è stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dl nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene la ribavirina non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a ribavirina può portare ad un deterioramento della funzionalità cardiaca o esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica od entrambi. Pertanto, ribavirina deve essere somministrata con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti cardiopatici: I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia

convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipersensibilità acuta: Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Ribavirina deve essere sospesa immediatamente e istituita una appropriata terapia medica. Esantemi transitori non necessitano di interruzione del trattamento.

Reazioni a livello oculare: la ribavirina viene usata in terapia di associazione con gli interferoni alfa. In rari casi con la terapia di associazione con gli interferoni alfa sono stati osservati retinopatia comprese emorragie retiniche, essudati retinici, papilledema, neuropatia ottica e occlusione arteriosa o venosa retinica che può portare a perdita della vista. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali diminuzione o perdita della vista deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. I pazienti con preesistenti disturbi oftalmici (come retinopatia diabetica o ipertensiva) devono essere sottoposti a periodici esami oculistici nel corso della terapia di associazione con interferoni alfa. La terapia di associazione con interferoni alfa deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici.

Funzionalità epatica: Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzionalità epatica, deve essere strettamente controllato. Nei pazienti che evidenziano un prolungamento di quei marker della coagulazione che possono indicare uno scompenso epatico, il trattamento deve essere interrotto.

Potenziale esacerbazione dell'immunosoppressione: In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3 – 7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e ribavirina in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità risultava reversibile entro 4 – 6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si ripresentava dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti: Approssimativamente il 12 % al 21 % dei bambini trattati con ribavirina e interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato) ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con interferone alfa-2b, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato) può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con ribavirina e con interferone alfa-2b e durante il trattamento con ribavirina e peginterferone alfa-2b. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Co-infezione da HCV/HIV:

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere posta particolare attenzione con i soggetti HIV-positivi coinfezati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone alfa-2b/ribavirina. Nella popolazione HIV-positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrata ribavirina. In particolare:

- non è raccomandata la somministrazione concomitante di Ribavirina BioPartners e didanosina a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5)
- deve essere evitata la somministrazione concomitante di Ribavirina BioPartners e stavudina al fine di limitare il rischio di sovrapposizione di tossicità mitocondriale.

Scompenso epatico in pazienti coinfezati con HCV/HIV con cirrosi avanzata:

I pazienti coinfezati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia

di pazienti. Altri fattori basali nei pazienti coinfectati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione plasmatica di bilirubina.

I pazienti coinfectati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Alterazioni ematologiche in pazienti coinfectati con HCV/HIV:

I pazienti coinfectati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e HAART potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e il paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con ribavirina e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia, pertanto l'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4:

In pazienti coinfectati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μl. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo ai farmaci antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con Ribavirina BioPartners e peginterferone alfa-2b.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza delle fauci potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio: Gli esami ematologici ed ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzionalità epatica, acido urico) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con Ribavirina sono:

- Emoglobina Adulti: ≥ 12 g/dl (femmine); ≥ 13 g/dl (maschi)
 Bambini e adolescenti: ≥ 11 g/dl (femmine); ≥ 12 g/dl (maschi)
- Piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti di sesso femminile in età fertile: Le pazienti di sesso femminile devono effettuare di routine, con cadenza mensile, un test di gravidanza durante il trattamento e nei quattro mesi successivi. Le partner di sesso femminile dei pazienti maschi, devono effettuare di routine, con cadenza mensile, un test di gravidanza durante il trattamento e nei sette mesi successivi (vedere paragrafo 4.6).

L'acido urico può aumentare con ribavirina a causa dell'emolisi, pertanto deve essere attentamente valutata la possibilità di sviluppo di gotta nei pazienti predisposti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non indicavano nessun metabolismo della ribavirina mediato dall'enzima citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c'è riscontro negli studi di tossicità che la ribavirina provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto la possibilità di interazioni basate sull'enzima P450 è bassa.

La ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e ribavirina in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione della ribavirina con altri prodotti medicinali fatta eccezione per il peginterferone alfa-2b, l'interferone alfa-2b e gli antiacidi.

Interferone alfa-2b: In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi: La somministrazione contemporanea di 600 mg di ribavirina con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l' AUC_{0-t} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici: L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di Ribavirina BioPartners e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazione di anemia dovuta alla ribavirina è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (ART) qualora questo fosse già stato stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con una storia conosciuta di anemia indotta da zidovudina.

Ogni potenziale di interazione può persistere fino a due mesi (cinque emivite della ribavirina) dopo sospensione della terapia con ribavirina a causa della prolungata emivita (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato dimostrato che la ribavirina interagisca con gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa o con gli inibitori della proteasi.

In letteratura sono stati riportati risultati contrastanti sulla co-somministrazione di abacavir e ribavirina. Alcuni dati suggeriscono che i pazienti coinfectati da HIV/HCV che ricevono un trattamento antiretrovirale (ART) contenente abacavir possono essere a rischio di una percentuale di

risposta più bassa rispetto terapia con interferone pegilato/ribavirina. Usare cautela quando i due medicinali sono co-somministrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Ribavirina BioPartners è controindicato durante la gravidanza.

Dati preclinici:

- Fertilità: Negli studi condotti in animali, la ribavirina ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: In tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida della ribavirina, a dosi pari ad un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
- Genotossicità: La ribavirina induce genotossicità (vedere paragrafo 5.3).

Pazienti di sesso femminile: Ribavirina non deve essere utilizzata in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Le pazienti di sesso femminile devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con Ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia. Le femmine in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei quattro mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, il test di gravidanza deve essere ripetuto mensilmente. Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei quattro mesi successivi alla sospensione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno della ribavirina per il feto.

Pazienti di sesso maschile e loro partner femminili: Le partner di uomini in trattamento con Ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). La ribavirina si accumula nelle cellule ed è eliminata molto lentamente dall'organismo. Non è noto se la ribavirina contenuta nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna alla ribavirina, non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Ribavirina e per sette mesi dopo la conclusione del trattamento. Agli uomini le cui partner siano gravide deve essere raccomandato l'utilizzo di un preservativo per ridurre al minimo il rischio di cessione della ribavirina alla partner.

Allattamento: Non è noto se la ribavirina sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei neonati allattati al seno, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ribavirina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia l'uso in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b può avere un effetto. Pertanto i pazienti che avvertono spossatezza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Pazienti adulti:

La sicurezza della ribavirina è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti ad interferone (pazienti naïve all'interferone): in due studi la ribavirina è stata studiata in associazione con interferone alfa-2b ed in due studi in associazione con peginterferone alfa-2b.

E' probabile un miglioramento del profilo di sicurezza rispetto a quello più sotto descritto nei pazienti che sono stati trattati con interferone alfa-2b e ribavirina in seguito a recidiva da terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo di tempo inferiore.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 4** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 4** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con ribavirina). Inoltre, fare riferimento agli RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse che possono essere attribuite alla monoterapia con interferoni. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione al sito di iniezione, infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al farmaco
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia

Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, diminuzione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrìte ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo, tosse non produttiva

Molto raro:	Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Comune:	Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi tossica epidermica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrosica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, dolore al sito di iniezione, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Raro:	Necrosi al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale

Comune:	Soffio cardiaco
---------	-----------------

*Poiché la ribavirina è sempre prescritta con un interferone alfa e gli eventi avversi elencati riflettendo l'esperienza postcommercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con ribavirina in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Una riduzione della concentrazione di emoglobina > 4 g/dl, è stata osservata nel 30 % dei pazienti trattati con ribavirina e peginterferone alfa-2b e nel 37 % dei pazienti trattati con ribavirina e interferone alfa-2b. I livelli di emoglobina sono scesi sotto i 10 g/dl nel 14 % dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti trattati con ribavirina in associazione sia con il peginterferone alfa-2b che con l'interferone alfa-2b.

La maggior parte dei casi di anemia, neutropenia e trombocitopenia sono stati di grado lieve (grado 1 o 2 della scala WHO). Si sono verificati alcuni casi di neutropenia di maggiore gravità in pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b (grado 3 della scala WHO: 39 su 186 [21 %]; e grado 4 della scala WHO: 13 su 186 [7 %]); nel 7 % di questo gruppo di trattamento è stata inoltre riportata leucopenia di grado 3 WHO.

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi, è stato osservato in alcuni pazienti trattati con ribavirina utilizzato in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia. Dei pazienti con livelli di acido urico elevati, pochissimi, tra quelli trattati con l'associazione, hanno sviluppato gotta clinicamente manifesta ma nessuno tra questi ha richiesto modificazione del trattamento o esclusione dagli studi clinici.

Pazienti coinfectati con HCV/HIV:

Nei pazienti coinfectati con HCV/HIV trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b, altre reazioni avverse (non riportate nei pazienti mono-infettati) riportate negli studi con una frequenza > 5 % sono state: candidosi orale (14 %), lipodistrofia acquisita (13 %), diminuzione dei linfociti CD4 (8 %), diminuzione dell'appetito (8 %), aumento della gamma-glutamilttransferasi (9 %), dolore alla schiena (5 %), aumento di amilasi nel sangue (6 %), aumento dell'acidosi lattica nel sangue (5 %), epatite citolitica (6 %), aumento della lipasi (6 %) e dolore agli arti (6 %).

Tossicità mitocondriale:

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica sono state segnalate in pazienti HIV positivi che ricevevano un regime di NRTI e ribavirina associata per la co-infezione da HCV (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio in pazienti coinfectati con HCV/HIV:

Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti coinfectati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm³ è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto 50.000/mm³ è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dl) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b.

Diminuzione dei linfociti CD4:

Il trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti coinfectati con conta delle cellule CD4+ < 200/μl (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo ai farmaci antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con ribavirina e peginterferone alfa-2b.

Bambini e adolescenti:

In associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e Ribavirina BioPartners, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti era simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e Ribavirina BioPartners è stata osservata inibizione della crescita la cui reversibilità è incerta (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3° percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3° percentile). Sulla base dei dati ad interim relativi al follow-up a lungo termine di questo studio il 22 % (16/74) dei bambini ha avuto una diminuzione percentile della crescita lineare > 15 dei quali 3 bambini (4 %) hanno avuto una diminuzione della crescita > 30 percentili nonostante il fatto che fossero senza trattamento da più di un anno. In particolare la diminuzione nel tasso medio di crescita lineare nel primo anno del periodo follow-up a lungo termine è stata più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

In questo studio gli effetti indesiderati più frequenti in tutti i soggetti sono stati piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di un evento avverso (trombocitopenia). La maggioranza degli effetti indesiderati riportati nello studio erano lievi o moderati. Effetti indesiderati gravi sono stati riportati nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti emergenti effetti indesiderati rilevati correlati al trattamento riportati in questa popolazione di pazienti sono stati nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b

In studi clinici condotti su 118 bambini o adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e ribavirina, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) sono stati osservati durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e Ribavirina BioPartners è stata osservata interruzione della crescita la cui reversibilità è incerta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono state segnalate altre reazioni avverse psichiatriche (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse riportate elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato Ribavirina BioPartners con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Effetti indesiderati molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione fungina, infezione batterica, infezione polmonare, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascariidiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Iperitiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune:	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno

Non comune:	Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune:	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune:	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzionalità epatica anormale
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune:	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Non comune:	<u>Donne</u> : dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Infiammazione e reazione al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere irritabilità

Comune:	Dolore toracico, edema, dolore, prurito al sito di iniezione, rush al sito di iniezione, secchezza al sito di iniezione, sensazione di freddo
Non comune:	Fastidio al torace, dolore facciale, indurimento al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune:	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservati negli studi clinici con Ribavirina BioPartners/peginterferone alfa-2b sono stati lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Mentre i cambiamenti nei valori di laboratori sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con Ribavirina BioPartners in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con ribavirina utilizzata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di ribavirina (50 x 200 mg) e 39 MUI di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MUI ciascuna) assunti in un giorno da un paziente che tentava il suicidio. Il paziente è stato osservato per due giorni in un reparto di medicina d'urgenza nel corso dei quali non è stata riscontrata alcuna reazione avversa da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi (esclusi gli inibitori della transcriptasi inversa), codice ATC: J05AB04.

La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro l'RNA e il DNA di alcuni virus. Il meccanismo con cui la ribavirina in associazione con interferone alfa-2b esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto. Le formulazioni orali di ribavirina in monoterapia sono state valutate per il trattamento dell'epatite cronica C in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi mostrano che la ribavirina in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica dopo 6 o 12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

Studi clinici con ribavirina in adulti

L'utilizzo di ribavirina in associazione con interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti eleggibili per questi studi avevano epatite cronica C confermata da un test di PCR positivo (> 30 UI/ml), una biopsia epatica consistente con diagnosi istologica di epatite cronica ed assenza di altre cause di epatite cronica e livelli sierici di ALT anormali.

Pazienti mai trattati in precedenza

Tre studi clinici hanno esaminato l'uso di interferone in pazienti mai trattati in precedenza, due con ribavirina + interferone alfa-2b (C95-132 e I95-143) e uno con ribavirina + peginterferone alfa-2b (C/I98-580). In tutti i casi il trattamento è stato di un anno con un follow-up di sei mesi. La risposta

sostenuta alla fine del trattamento, è stata aumentata significativamente dall'aggiunta di ribavirina all'interferone alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

Negli studi C95-132 e I95-143, la combinazione di ribavirina + interferone alfa-2b ha dimostrato essere significativamente più efficace della monoterapia con interferone alfa-2b (con raddoppio delle risposte sostenute). La terapia di associazione ha diminuito anche la frequenza delle recidive.

Nello studio clinico C/I98-580, 1.530 pazienti mai trattati in precedenza, sono stati sottoposti a terapia con uno dei seguenti regimi di associazione:

- Ribavirina (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana per un mese seguiti da 0,5 microgrammi/kg/settimana per 11 mesi) (n = 514).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI tre volte la settimana) (n = 505).

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di ribavirina + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana), è stata significativamente più efficace della associazione di ribavirina + interferone alfa-2b, in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1. La risposta sostenuta è stata valutata attraverso la frequenza di risposta dopo sei mesi dalla fine del trattamento.

Il genotipo HCV e i valori basali di carica virale sono fattori prognostici conosciuti come in grado di influire sulla percentuale di risposta. Peraltro le percentuali di risposta in questo studio, hanno dimostrato di essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale, in quei pazienti che hanno ricevuto ribavirina a dosi $> 10,6$ mg/kg (equivalenti a 800 mg nel paziente tipo di 75 kg), la percentuale di risposta è stata significativamente più alta rispetto a quei pazienti trattati con dosi di ribavirina $\leq 10,6$ mg/kg (**Tabella 6**), mentre la percentuale di risposta nei pazienti trattati con dosi di ribavirina $> 13,2$ mg/kg era ancora più elevata.

Genotipo HCV	Dose di Ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tutti i Genotipi	Tutti	54 %	47 %	47 %
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Tutti	42 %	34 %	33 %
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Tutti	73 %	51 %	45 %
	$\leq 10,6$	74 %	25 %	33 %
	$> 10,6$	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Tutti	30 %	27 %	29 %
	$\leq 10,6$	27 %	25 %	17 %
	$> 10,6$	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Tutti	82 %	80 %	79 %
	$\leq 10,6$	79 %	73 %	50 %
	$> 10,6$	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirina (800 mg) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg)

P0,5/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)

I/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + interferone alfa-2b (3 MUI)

Pazienti coinfectati con HCV/HIV

Due studi sono stati condotti in pazienti coinfectati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 7**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato,

multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfectati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere o ribavirina (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) o ribavirina (800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfectati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 or 150 µg/settimana in base al peso) o ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i pazienti infetti con genotipi 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 7 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con Ribavirina BioPartners in combinazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfectati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	Ribavirina (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana)	Ribavirina (800 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p ^a	Ribavirina (800-1.200 mg/die) ^d + peginterferone alfa-2b (100 o 150 µg/settimana)	Ribavirina (800-1.200 mg/die) ^d + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p ^b
Tutti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.

b: valore di p in base al test del chi-quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di peginterferone alfa-2b.

d: la dose di Ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Risposta istologica

Biopsie epatiche sono state ottenute prima e dopo il trattamento nello Studio 1 ed erano disponibili per 210 dei 412 soggetti (51 %). Sia il punteggio Metavir sia il grado Ishak sono diminuiti nei soggetti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b. Questa diminuzione è stata significativa fra i pazienti responder (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) fra i pazienti non-responder. In termini di attività, circa un terzo dei soggetti con risposta sostenuta ha mostrato un miglioramento e nessuno ha mostrato peggioramento. In questo studio non è stato osservato miglioramento in termini di fibrosi.

La steatosi è significativamente migliorata nei pazienti infettati con HCV genotipo 3.

Ritratamento dei pazienti con recidive con un trattamento di associazione di ribavirina e interferone alfa-2

Due studi clinici hanno valutato il trattamento in associazione di ribavirina + interferone alfa-2b in pazienti con recidive (C95-144 e I95-145); 345 pazienti con epatite cronica che avevano recidivato dopo un precedente trattamento con interferone sono stati trattati per sei mesi con sei mesi di follow-up. La terapia di associazione di ribavirina + interferone alfa-2b, ha portato ad una risposta virologica sostenuta 10 volte superiore a quella ottenuta con interferone alfa-2b in monoterapia (49 % vs 5 %, p < 0,0001). Questo beneficio si è mantenuto indipendentemente dai fattori standard predittivi di risposta all'interferone alfa-2b quali la viremia, il genotipo HCV e la stadiazione istologica.

Dati di efficacia a lungo termine - adulti

In due ampi studi di follow-up sono stati arruolati 1.071 e 567 pazienti precedentemente trattati in altri studi rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). L'obiettivo degli studi era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto sulla continua negatività virale sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di follow-up sono stati completati in 462 e 327 pazienti rispettivamente. Dodici dei 492 pazienti con risposta sostenuta e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta, hanno evidenziato recidiva nei rispettivi studi.

La stima Kaplan Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni, è stata del 97 % (95 % CI: 95-99 %) nei pazienti trattati con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e del 99 % (95 % CI: 98-100 %) nei pazienti trattati con interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina).

La SVR dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato con o senza ribavirina), risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Studi clinici con Ribavirina in bambini e adolescenti

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m² tre volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 8**.

Tabella 8	Risposta virologica sostenuta: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	Ribavirina 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana
Risposta generale ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

a. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di determinazione utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine - bambini e adolescenti

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici sopra menzionati. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati hanno completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del

trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "cura" clinica dall'HCV o guarigione dall'HCV. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da una rapida distribuzione e da fasi prolungate di eliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e AUC_{0-t} in seguito ad una dose singola di 200-1.200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 l. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l' AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato approfonditamente negli eritrociti, ed è stato identificato che avviene principalmente attraverso un trasportatore equilibrativo di nucleosidi di tipo es. Questo tipo di trasportatore è virtualmente presente in tutti i tipi di cellule e può essere responsabile dell'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra la concentrazione della ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste come ribavirina nucleotide sequestrata negli eritrociti.

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi ammidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti per via renale.

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady state è stato raggiunto in quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/ml. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale: è stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo: Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate del 70 %). E' possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati. Nello studio clinico pivotal di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad

assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzionalità renale: La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alterata (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate) nei pazienti con alterata funzionalità renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 ml/minuto). Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emo dialisi.

Funzionalità epatica: La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola in pazienti con alterata funzionalità epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni): Non sono state condotte specifiche valutazioni farmacocinetiche in pazienti anziani. Tuttavia è stato dimostrato da uno studio di farmacocinetica che l'età non costituisce un fattore chiave per la cinetica della ribavirina; la funzionalità renale è invece un fattore limitante.

Un'analisi della farmacocinetica nella popolazione è stata realizzata utilizzando i valori di concentrazione sierica in campioni raccolti in quattro studi clinici controllati. Il modello di clearance sviluppato ha dimostrato che le covariabili principali erano peso corporeo, sesso, età e creatinina sierica. Per i maschi la clearance era superiore circa del 20 % rispetto a quella delle femmine. La clearance aumentava in funzione del peso corporeo e diminuiva al di sopra dei 40 anni. Gli effetti di queste covariabili sulla clearance della ribavirina sembrano avere un significato clinico limitato a causa della sostanziale variabilità residua non stimata dal modello.

Bambini e adolescenti:

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 9**. Le farmacocinetiche di ribavirina e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Parametro	Ribavirina	Interferone alfa-2b
	15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	3 MUI/m ² 3 volte la settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.hr/ml), per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) per Interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina: La ribavirina è embriotossica o teratogena o entrambe in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentava con la dose. La sopravvivenza del feto e della prole erano ridotte.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, i neonati, trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 and 50 mg/kg di ribavirina, hanno evidenziato una diminuzione dose dipendente nella crescita in generale che si è manifestata successivamente con una leggera diminuzione del peso corporeo, della lunghezza totale del corpo e delle ossa. Al termine del periodo di recupero, le variazioni a livello tibiale e femorale sono state minime anche se generalmente statisticamente significative rispetto ai

controlli nei maschi a tutte le dosi e nelle femmine trattate con le due dosi più alte. Non sono stati osservati effetti istopatologici sulle ossa. Non sono stati rilevati effetti della ribavirina sullo sviluppo neurocomportamentale e riproduttivo. Le concentrazioni plasmatiche raggiunte nei ratti neonati sono risultate inferiori alle concentrazioni rilevate nel plasma umano dopo esposizione alle dosi terapeutiche.

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.

Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla Ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono stati riscontrati, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anomalie nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero totale entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina era attiva nel test di trasformazione Balb/3T3 *in vitro*. L'attività genotossica è stata osservata nel test del linfoma di topo, e nel test del micronucleo di topo a dosaggi di 20-200 mg/kg. Un test dominante letale nei ratti era negativo, indicando che se si verificano mutazioni nei ratti esse non sono trasmesse attraverso i gameti maschili.

Studi convenzionali sulla carcinogenicità nei roditori con un'esposizione bassa in confronto a quella nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non ha rivelato oncogenesi della ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane utilizzando un modello di topo eterozigote p53(+/-), la ribavirina non ha provocato tumori alla massima dose tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica circa 2,5 in confronto a quella nell'uomo). Questi studi suggeriscono che è improbabile un potenziale carcinogenico di ribavirina nell'uomo.

Ribavirina più interferone: Quando utilizzato in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da medio a moderato, la gravità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa rivestita con film:

Cellulosa microcristallina
Povidone K 25
Crospovidone
Silice colloidale
Magnesio stearato
Rivestimento:
Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film Ribavirina BioPartners sono confezionate in blister costituito da polivinil cloruro (PVC)/polivinilidene cloruro (PVdC) e una lamina di alluminio.

Confezioni da 84, 112, 140 e 168 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/626/001	84 compresse rivestite con film
EU/1/10/626/002	112 compresse rivestite con film
EU/1/10/626/003	140 compresse rivestite con film
EU/1/10/626/004	168 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 5, datata 27 Aprile 2009, presentata nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Non pertinente. La domanda è basata su un medicinale di riferimento per il quale non sono state individuate attività aggiuntive di minimizzazione del rischio.

PSUR

La pianificazione della presentazione degli PSUR deve seguire la pianificazione del medicinale di riferimento.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Imballaggio esterno****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ribavirina BioPartners 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa Ribavirina BioPartners contiene 200 mg di ribavirina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse rivestite con film
112 compresse rivestite con film
140 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/626/001 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/10/626/002 (112 compresse rivestite con film)
EU/1/10/626/003 (140 compresse rivestite con film)
EU/1/10/626/004 (168 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ribavirina BioPartners

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina BioPartners 200 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biopartners GmbH

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinal product no longer authorised

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Ribavirina BioPartners 200 mg compresse rivestite con film ribavirina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ribavirina BioPartners e a che cosa serve
2. Prima di prendere Ribavirina BioPartners
3. Come prendere Ribavirina BioPartners
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ribavirina BioPartners
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È RIBAVIRINA BIOPARTNERS E A CHE COSA SERVE

Ribavirina BioPartners contiene il principio attivo ribavirina. Ribavirina BioPartners blocca la proliferazione di molti tipi di virus, incluso il virus dell'Epatite C. Ribavirina BioPartners non deve essere utilizzato senza interferone alfa-2b, cioè Ribavirina BioPartners non deve essere utilizzato da solo.

Pazienti mai trattati in precedenza:

L'associazione di Ribavirina BioPartners con interferone alfa-2b è utilizzata per il trattamento di pazienti di 3 anni e più con infezione da epatite cronica C (HCV), eccetto il genotipo 1. Per bambini e adolescenti che pesano meno di 47 kg è disponibile una formulazione in soluzione.

Pazienti adulti trattati in precedenza:

L'associazione di Ribavirina BioPartners con interferone alfa-2b viene usata anche per trattare i pazienti adulti con epatite cronica C che hanno precedentemente risposto a un trattamento con solo interferone alfa, ma la cui condizione è ricomparsa.

Non ci sono informazioni di efficacia e sicurezza sull'uso di ribavirina con altre forme di interferoni (cioè non alfa-2b).

2. PRIMA DI PRENDERE RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Ribavirina BioPartners non è raccomandato per l'utilizzo in pazienti con meno di 3 anni.

Non prenda Ribavirina BioPartners:

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti dovesse verificarsi su di lei o sul suo bambino del quale si prende cura, **non prenda** Ribavirina BioPartners, e **informi il medico se:**

- è **allergico** (ipersensibile) alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ribavirina BioPartners (vedere paragrafo 6, "Altre informazioni").
- ha una **gravidanza in corso o sta progettando una gravidanza** (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").
- soffre di malattie gravi che la rendono molto debole, comprese le malattie gravi dei reni.

- sta **allattando**.
- ha avuto un qualsiasi problema cardiaco grave o ha avuto problemi **cardiaci** negli ultimi 6 mesi.
- ha sofferto di gravi problemi al **fegato** diversi dall'epatite C.
- ha sofferto di **alterazioni ematiche**, come anemia (basso numero di globuli rossi), talassemia o anemia falciforme.
- ha sofferto in passato di una malattia autoimmune, soffre di epatite autoimmune o assume altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario (che protegge contro le infezioni e alcune malattie).

Bambini e adolescenti non devono prendere la terapia di associazione con Ribavirina BioPartners e interferone alfa quando c'è l'esistenza o storia di gravi problemi nervosi o mentali, come grave depressione, pensieri o tentativo di suicidio.

Informi il medico se, in passato, ha sofferto di altre malattie gravi.

Ricordi di leggere il paragrafo "Non prenda" del foglio illustrativo dell'interferone alfa-2b prima di iniziare la terapia di associazione con Ribavirina BioPartners.

Faccia particolare attenzione con Ribavirina BioPartners

Consulti **immediatamente** il medico se sviluppa sintomi di una grave reazione allergica (come difficoltà a respirare, affanno o orticaria), mentre sta assumendo questo trattamento.

Bambini e adolescenti di peso inferiore a 47 kg:

L'uso di Ribavirina BioPartners compresse non è raccomandato.

Informi il medico se lei o il suo bambino del quale si prende cura:

- è un adulto che ha o ha avuto un **grave disturbo nervoso** o mentale, confusione, perdita di coscienza, o ha avuto **pensieri di suicidio** o ha **tentato il suicidio**, o ha una **storia di abuso di sostanze (per es., alcol o medicinali)**.
- ha sofferto di **depressione** o manifesta sintomi associati alla depressione (ad esempio sentirsi malinconico o depresso, ecc.) mentre è in trattamento con Ribavirina.
- è una donna in **età fertile** (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").
- è un **uomo** e la sua partner è in età fertile (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").
- ha avuto una precedente condizione **cardiaca** grave o ha una malattia cardiaca.
- ha più di **65 anni** o se ha problemi ai **reni**.
- ha o ha avuto qualunque **malattia grave**.
- ha problemi alla **tiroide**.

Durante il trattamento con Ribavirina in associazione alla terapia con un interferone alfa, sono stati riportati **disturbi dentali e gengivali**, che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca che potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali è stata riportata con ribavirina in terapia di associazione con un interferone alfa. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di **vomito**. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Durante il trattamento con Ribavirina BioPartners in associazione alla terapia con un interferone alfa, i pazienti possono sviluppare **problemi agli occhi**, o perdita della vista in rari casi. Se lei assume ribavirina in associazione con un interferone alfa, deve sottoporsi ad una visita oculistica di base. Se lei lamenta diminuzione o perdita della vista deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Se ha pre-esistenti disturbi agli occhi (es., retinopatia diabetica o ipertensiva) deve essere sottoposto a esami periodici della vista durante la terapia di associazione con ribavirina e un interferone alfa. La terapia di associazione con Ribavirina e un interferone alfa deve essere interrotta se lei sviluppa nuovi disturbi agli occhi o un loro peggioramento.

Ricordi di leggere il paragrafo "Faccia particolare attenzione con" del Foglio Illustrativo di interferone alfa-2b prima di iniziare la terapia di associazione.

Assunzione di Ribavirina BioPartners con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura:

- sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.
- è in trattamento con azatioprina in associazione a ribavirina e interferoni alfa pegilati, e perciò potrebbe presentare un aumentato rischio di sviluppo di patologie ematiche gravi.
- è infettato sia dal **Virus di Immunodeficienza Umana** (HIV-positivo) e dal **Virus dell'Epatite C** (HCV) e è in trattamento con uno o più medicinali anti-HIV – [nucleoside inibitore della transcriptasi inversa (NRTI), e/o una terapia antiretrovirale molto attiva (HAART)]:
 - L'assunzione di Ribavirina BioPartners in associazione con interferone alfa e uno o più medicinale anti-HIV può aumentare il rischio di sviluppare acidosi lattica, insufficienza della funzionalità del fegato, e anomalie del sangue (riduzione del numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno, di certi globuli bianchi che combattono le infezioni e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine).
 - Con **zidovudina** o **stavudina**, non è sicuro se Ribavirina BioPartners alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato con regolarità per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se dovesse peggiorare, il medico deciderà se sarà necessario modificare il trattamento con Ribavirina BioPartners.
Inoltre i pazienti che ricevono **zidovudina** con **ribavirina** in associazione con **interferoni alfa** potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi). Di conseguenza l'uso di zidovudina con ribavirina in associazione con interferoni alfa non è raccomandata.
 - A causa del rischio di acidosi lattica (aumento di acido lattico nell'organismo) e di pancreatite l'uso di **ribavirina e didanosina** non è raccomandato e l'uso di **ribavirina e stavudina** deve essere evitato.
 - I pazienti coinfectati affetti da malattia del fegato in stadio avanzato che ricevono una terapia HAART possono aumentare il rischio di peggiorare la funzionalità del fegato. L'aggiunta del trattamento con un interferone alfa da solo o in associazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

Ricordi di leggere il paragrafo “Assunzione di Ribavirina BioPartners con altri medicinali” del foglio illustrativo dell'interferone alfa-2b prima di iniziare la terapia di associazione.

Assunzione di Ribavirina BioPartners con cibi e bevande

Ribavirina BioPartners deve essere presa con il cibo.

Gravidanza e allattamento

Se lei è in **gravidanza** non deve prendere Ribavirina BioPartners. Ribavirina BioPartners può essere estremamente dannosa per il suo nascituro (embrione).

I pazienti di entrambi i sessi devono seguire **speciali precauzioni** nel corso della loro attività sessuale, se c'è la possibilità che compaia una gravidanza:

- **ragazze e donne** in età fertile:
deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Discuta di questo con il suo medico.
- **uomini:**
non deve avere rapporti sessuali con donne in gravidanza, se non **usa un preservativo**. Ciò ridurrà le probabilità che la ribavirina raggiunga l'organismo femminile. Se la partner non è incinta ma è in età fertile, occorre che si sottoponga al test di gravidanza una volta al mese per tutta la durata del trattamento e fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Lei o la sua partner di sesso femminile dovete utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante il periodo di assunzione di Ribavirina BioPartners e per i 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Può discutere di questo argomento con il medico (vedere il paragrafo “Non prenda Ribavirina BioPartners”).

Se lei è una donna **in allattamento** non deve utilizzare Ribavirina BioPartners. Interrompa l'allattamento prima di iniziare l'assunzione di Ribavirina BioPartners.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ribavirina BioPartners non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia, l'interferone alfa-2b può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Pertanto, non guidi e non usi macchinari se il trattamento le causa stanchezza, sonnolenza o confusione.

3 COME PRENDERE RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Informazioni generali su come prendere Ribavirina BioPartners:

Se il bambino del quale si prende cura **ha meno di 3 anni**, non somministrare Ribavirina BioPartners.

Prenda sempre Ribavirina BioPartners seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non prenda più della dose raccomandata e la prenda per il periodo prescritto. Il medico ha determinato la dose corretta di Ribavirina BioPartners in base al suo peso o a quello del bambino del quale si prende cura.

Dovranno essere eseguiti **esami del sangue standard** per controllare il suo sangue e la funzionalità dei reni e del fegato.

- Gli esami del sangue saranno effettuati regolarmente per aiutare il medico a valutare se il trattamento sta funzionando.
- In funzione dei risultati di questi esami, il medico può modificare/aggiustare il numero di compresse che lei o il bambino di cui si prende cura deve prendere, prescrivere una diversa confezione di Ribavirina BioPartners, e/o modificare la durata del trattamento.
- Se lei ha o sviluppa gravi problemi renali o al fegato, questo trattamento sarà sospeso.

La dose abituale, in base a quanto pesa il paziente, è indicata nella tabella che segue:

1. Cerchi la riga che mostra quanto l'adulto o bambino/adolescente pesa.
Ricordi: se il bambino ha meno di 3 anni, non somministrare Ribavirina BioPartners.
2. Legga tutto sulla stessa linea per visualizzare il numero di compresse da prendere.
Ricordi: se le istruzioni del medico sono diverse dalle quantità nella Tabella sottostante, seguire le istruzioni del medico.
3. Se ha domande circa la dose, chiedi al medico.

Ribavirina BioPartners compresse rivestite con film per uso orale - dosaggio basato secondo il peso		
Se l' adulto pesa (kg)	Dose giornaliera abituale di Ribavirina BioPartners	Numero di compresse da 200 mg
< 65	800 mg	2 compresse al mattino e 2 compresse alla sera
65 – 80	1.000 mg	2 compresse al mattino e 3 compresse alla sera
81 - 105	1.200 mg	3 compresse al mattino 3 compresse alla sera
> 105	1.400 mg	3 compresse al mattino 4 compresse alla sera
Se il bambino/adolescente pesa (kg)	Dose giornaliera abituale di Ribavirina BioPartners	Numero di compresse da 200 mg
47 – 49	600 mg	1 compressa al mattino e 2 compresse alla sera
50 – 65	800 mg	2 compresse al mattino e 2 compresse alla sera
> 65	<i>vedere il dosaggio degli adulti e il corrispondente numero di compresse rivestite con film</i>	

Assuma la dose prescritta per bocca con acqua durante i pasti. Non mastichi le compresse rivestite con film. Per bambini o adolescenti che non possono deglutire la compressa rivestita con film, è disponibile una soluzione orale di ribavirina.

Ricordi: Ribavirina BioPartners è utilizzato solo in associazione con interferone alfa-2b per l'infezione da virus dell'epatite C. Per avere informazioni complete leggere il paragrafo "Come prendere" del foglio illustrativo dell'interferone alfa-2b.

L'interferone, farmaco utilizzato in associazione con Ribavirina BioPartners, può causare stanchezza inusuale, se si autosomministra il farmaco o lo somministra ad un bambino, lo faccia prima di andare a dormire.

Se prende più Ribavirina BioPartners di quanto deve

Lo comunichi al medico o al farmacista appena possibile.

Se dimentica di prendere Ribavirina BioPartners

Se si autosomministra il trattamento, o se assiste il bambino che prende Ribavirina BioPartners in associazione con interferone alfa-2b, assumi/somministri la dose dimenticata appena possibile nell'arco dello stesso giorno. Se è già passato un giorno intero, chiedi consiglio al medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Legga il paragrafo "Possibili effetti indesiderati" nel foglio illustrativo di interferone alfa-2b.

Come tutti i medicinali, Ribavirina BioPartners utilizzata in associazione con un interferone alfa può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consulti immediatamente il medico se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta durante il trattamento con Ribavirina BioPartners e interferone alfa-2b:

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale:

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con Ribavirina BioPartners in associazione con interferone e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di minaccia alla vita degli altri, pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Si premuri di cercare un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Potrebbe prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

Bambini e adolescenti sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con Ribavirina BioPartners e interferone alfa. Contatti immediatamente il medico o cerchi un trattamento di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Durante il trattamento di un anno con Ribavirina BioPartners in associazione con interferone alfa-2b, alcuni bambini e adolescenti non sono cresciuti o non hanno raggiunto il peso aspettato. Dopo aver completato il trattamento, alcuni bambini non hanno raggiunto l'altezza prevista entro 1-5 anni, dopo aver completato il trattamento.

Contatti immediatamente il medico se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta durante il trattamento con Ribavirina BioPartners in associazione con un interferone alfa:

- dolore al torace o tosse persistente; cambiamenti nel battito cardiaco, svenimento;
- confusione, sensazione di depressione; pensieri di suicidio o comportamento aggressivo, tentativo di suicidio, pensieri di minaccia alla vita degli altri,

- sensazione di torpore o di formicolio;
- difficoltà a dormire, a pensare e a concentrarsi;
- forte dolore allo stomaco; feci nere o catramose; sangue nelle feci o nelle urine; dolore alla parte bassa o laterale della schiena,
- dolore o difficoltà a urinare,
- forte sanguinamento del naso;
- febbre o brividi dopo alcune settimane di trattamento;
- problemi di vista o di udito,
- gravi eruzioni cutanee o arrossamenti.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati riportati di seguito è definita secondo la convenzione seguente:

Molto comune	(colpisce più di 1 su 10 pazienti)
Comune	(colpisce da 1 a 10 su 100 pazienti)
Non comune	(colpisce da 1 a 10 su 1.000 pazienti)
Raro	(colpisce da 1 a 10 su 10.000 pazienti)
Molto raro	(colpisce meno di 1 su 10.000 pazienti)
Non nota	(la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Con l'associazione di ribavirina e un prodotto di alfa interferone sono stati riportati **negli adulti** i seguenti effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare stanchezza, mancanza di respiro, vertigini), diminuzione dei neutrofili (che può rendere più sensibili a diverse infezioni),
- difficoltà a concentrarsi, sensazione di ansia o nervosismo, cambiamenti dell'umore, sensazione di depressione o irritabilità, sensazione di stanchezza, difficoltà a dormire o a riposare, tosse, secchezza delle fauci (della bocca), faringite (gola infiammata),
- diarrea, vertigini, febbre, sintomi da influenza, mal di testa, nausea, tremori, infezioni virali, vomito, debolezza,
- perdita di appetito, perdita di peso, dolore allo stomaco,
- pella secca, irritazione o arrossamento al punto di iniezione, perdita dei capelli, prurito, indolenzimento ai muscoli, dolore muscolare, dolore alle giunture e ai muscoli, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati comuni

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue dette piastrine che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo, diminuzione di alcuni tipi di di globuli bianchi detti linfociti che aiutano a combattere le infezioni, diminuzione dell'attività della tiroide (che può farla sentire stanco, depresso, aumentare la sua sensibilità al freddo e altri sintomi), eccesso di zucchero o acido urico (come in caso di gotta) nel sangue, basso livello di calcio nel sangue, grave anemia,
- infezioni fungine o batteriche, voglia di piangere, agitazione, anemia, compromissione della memoria, nervosismo, comportamento anormale, comportamento aggressivo, rabbia, confusione, mancanza di interesse, disordine mentale, cambiamenti dell'umore, sogni inusuali, desiderio di fare del male a se stesso, sonnolenza, disturbi del sonno, mancanza di interesse per il sesso o incapacità a praticarlo, vertigini (giramenti di testa),
- visione confusa o anomala, irritazione o dolore o infezione agli occhi, occhi secchi o lacrimanti, cambiamento nell'udito o nella voce, campanelli nelle orecchie, infezioni delle orecchie, dolore all'orecchio, lesioni erpetiche (herpes simplex), cambiamento del gusto, perdita del gusto, gengive sanguinanti o ulcere in bocca, sensazione di bruciore alla lingua, ferite alla lingua, gengive infiammate, problemi ai denti, emicrania, infezioni delle vie respiratorie, sinusite, sangue da naso, tosse non produttiva, respirazione affrettata o difficoltosa, naso chiuso o gocciolante, sete, disturbi ai denti,
- soffio cardiaco (suono dei battiti cardiaci anormale), dolore o disturbo toracico, sensazione di svenimento, malessere, vampate, aumento della sudorazione, intolleranza al caldo e sudorazione

- eccessiva, abbassamento o innalzamento della pressione sanguigna, palpitazioni (battiti cardiaci anormali), tachicardia,
- gonfiore, costipazione, indigestione, gas intestinali (flatulenza), aumento dell'appetito, colon irritato, irritazione della ghiandola prostatica, ittero (pelle gialla), perdita di feci, dolore nella parte destra della sua cassa toracica, fegato ingrossato, disturbi di stomaco, desiderio frequente di urinare, espellere più urine del solito, infezioni del tratto urinario, minzione anomala,
 - cicli mestruali difficili, irregolari o assenti, cicli mestruali anormalmente abbondanti e prolungati, mestruazioni dolorose, problemi all'ovaio o alla vagina, dolore al petto, disfunzione erettile,
 - anomalie del tessuto pilifero, acne, artrite, ecchimosi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibilità di lesioni essudative), alveari, aumentata o diminuita sensibilità al tatto, disordine alle unghie, spasmi muscolari, sensazione di insensibilità o formicolio, dolore agli arti, dolore al sito di iniezione, dolori articolari, tremore alle mani, psoriasi, mani e polsi ingrossati o gonfi, sensibilità sole, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, arrossamento o disordini della pelle, gonfiore al volto, ingrossamento delle ghiandole (ingrossamento linfonodi), tensione muscolare, tumore (non specificato), instabilità nel camminare, danno del ricambio idrico.

Effetti indesiderati non comuni:

- sentire o vedere cose che non sono presenti,
- attacco di cuore, attacco di panico,
- reazioni di ipersensibilità al farmaco,
- infiammazione al pancreas, dolore alle ossa, diabete mellito,
- debolezza muscolare.

Effetti indesiderati rari:

- crisi (convulsioni),
- polmonite,
- artrite reumatoide, problemi renali,
- feci scure o con presenza di sangue, forte dolore addominale,
- sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore alle giunture e gonfiore, lesione della cute e gonfiore alle ghiandole),
- vasculiti.

Effetti indesiderati molto rari:

- suicidio.

Effetti indesiderati di frequenza non nota:

- pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- mania (entusiasmo eccessivo o irrazionale),
- pericardite (infiammazione della membrana che riveste il cuore), versamento pericardico [presenza di liquido tra il pericardio (la membrana che riveste il cuore) e il cuore stesso].

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in bambini e adolescenti che hanno assunto ribavirina e interferone alfa-2b:

Effetti indesiderati molto comuni:

- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare stanchezza, mancanza di respiro, vertigini), diminuzione dei neutrofili (che può rendere più sensibili a diverse infezioni),
- diminuzione dell'attività della tiroide (che può farla sentire stanco, depresso, aumentare la sua sensibilità al freddo e altri sintomi),
- sensazione di depressione o irritabilità, malessere allo stomaco, malessere, cambiamenti dell'umore, sensazione di stanchezza, difficoltà a dormire o a riposare, infezione virale, debolezza,
- diarrea, vertigini, febbre, sintomi da influenza, mal di testa, perdita o aumento dell'appetito, perdita di peso, diminuzione del tasso di crescita (altezza e peso), dolore nella

parte destra della sua cassa toracica, faringite (mal di gola), agitazione brividi, dolore allo stomaco, vomito,

- pelle secca, perdita dei capelli, irritazione, dolore o arrossamento al punto di iniezione, prurito, indolenzimento ai muscoli, dolore muscolare, dolore alle giunture e ai muscoli, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati comuni:

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue dette piastrine che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo,
- eccesso dei trigliceridi nel sangue, eccesso di acido urico (come in caso di gotta) nel sangue, aumento dell'attività della tiroide (che può causare nervosismo, intolleranza al calore ed eccessiva sudorazione, perdita di peso, palpitazioni, tremori),
- agitazione, rabbia, comportamento aggressivo, disturbi del comportamento, difficoltà di concentrazione, instabilità emotiva, svenimenti, sensazione di ansia o nervosismo, sensazione di freddo, sensazione di confusione, sensazione di irrequietezza, sensazione di sonnolenza, mancanza di interesse o di attenzione, disturbi dell'umore, dolore, cattiva qualità del sonno, sonnambulismo, tentativo di suicidio, problemi del sonno, sogni insoliti, desiderio di fare del male a se stesso,
- infezioni batteriche, comune raffreddore, infezioni fungine, visione anormale, occhi secchi o lacrimanti, infezione alle orecchie, irritazione o dolore o infezione agli occhi, alterazione del gusto, i cambiamenti nella voce, lesioni erpetiche, tosse, infiammazione delle gengive, sangue dal naso, irritazione del naso, dolore della bocca, faringite (mal di gola), respirazione rapida, infezioni respiratorie, desquamazione delle labbra e tagli agli angoli della bocca, difficoltà a respirare, sinusite, starnuti, piaghe in bocca, ferite alla lingua, naso chiuso o gocciolante, mal di gola, mal di denti, ascesso dentale, problemi dentali, vertigini (giramenti di testa), debolezza,
- dolore toracico, vampate, palpitazioni (palpitazioni (battiti cardiaci anormali), tachicardia,
- funzionalità epatica anormale,
- reflusso acido, dolore alla schiena, bagnare il letto, costipazione, disturbi gastro-esofagei o rettali, incontinenza, aumento dell'appetito, infiammazione della membrana dello stomaco e dell'intestino, disturbi di stomaco, perdita di feci,
- minzione anomala, infezione del tratto urinario,
- cicli mestruali difficili, irregolari o assenti, cicli mestruali anormalmente abbondanti e prolungati, problemi alla vagina, infiammazione della vagina, dolore al testicolo, sviluppo di tratti maschili,
- acne, ecchimosi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibilità di lesioni essudative), aumentata o diminuita sensibilità al tatto, aumentata sudorazione, aumento del movimento muscolare, tensione muscolare, irritazione o prurito al sito di iniezione, dolore alle estremità, disordini alle unghie, sensazione di torpore o formicolio, pallore, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, tremore alle mani, arrossamento o disordini della pelle, scolorimento della pelle, pelle sensibile al sole, ferite della pelle, gonfiore causato da un incremento dell'acqua in eccesso, gonfiore delle ghiandole (gonfiore dei linfonodi), tremore, tumore (non specificato).

Effetti indesiderati non comuni:

- comportamento anormale, disturbi emotivi, paura, incubo,
- sanguinamento delle mucose della superficie interna delle palpebre, visione confusa, sonnolenza, intolleranza alla luce, prurito agli occhi, dolore facciale, gengive infiammate,
- dolore al petto, difficoltà respiratoria, infezione polmonare, disturbi nasali, polmonite, dispnea,
- bassa pressione sanguigna,
- fegato ingrossato,
- mestruazioni molto dolorose,
- prurito alla zona anale (ossiuri o ascaridi), eruzione cutanea vescicante (herpes), diminuita sensibilità al tatto, spasmi muscolari, dolore alla pelle, pallore, desquamazione della pelle, rossore, gonfiore.

Anche il tentativo di ferirsi è stato riportato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti.

Ribavirina BioPartners in associazione con un alfa interferone può anche causare:

- anemia aplastica, aplasia eritroide pura (condizione in cui l'organismo interrompe o riduce la produzione dei globuli rossi); ciò causa severa anemia, i cui sintomi comprendono stanchezza insolita e mancanza di energie,
- delirio,
- infezione delle vie aeree superiori o inferiori,
- infiammazione del pancreas,
- severe eruzioni cutanee che possono essere associate a vescicole della bocca, del naso, degli occhi e di altre mucose (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson), necrolisi tossica epidermica (formazione di vescicole e desquamazione degli strati più superficiali della cute).

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati anche riportati con l'associazione di ribavirina e un interferone alfa:

- pensieri anormali, sentire o vedere immagini che non esistono, stato mentale alterato, disorientamento,
- angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà a deglutire o a respirare), ictus (eventi cerebrovascolari),
- sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e la colonna vertebrale),
- broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo), tosse continua, problemi agli occhi compresi danni alla retina, ostruzione della arteria retinica, infiammazione del nervo ottico, gonfiore degli occhi e chiazza cotonosa (depositi bianchi sulla retina),
- dilatazione della zona addominale, bruciore di stomaco, movimento intestinale fastidioso o doloroso,
- reazioni da ipersensibilità acuta compresa orticaria (pomfi), ematomi, intenso dolore alle estremità, dolore alla gamba o alla coscia, perdita di parte del movimento, rigidità, sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle giunture, lesioni della pelle e ghiandole ingrossate).

Ribavirina BioPartners in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b può inoltre provocare:

- urine scure, torbide o di colore anomalo,
- difficoltà respiratoria, variazione dei battiti cardiaci, dolore toracico, dolore sotto il braccio sinistro, dolore alla mandibola,
- perdita di coscienza,
- perdita di uso, rilasciamento o perdita di tono dei muscoli facciali, perdita di sensibilità,
- perdita della vista.

Lei o chi si prende cura di lei deve informare immediatamente il suo medico se avverte uno qualsiasi di questi sintomi.

Se lei è un paziente adulto coinfectato HCV/HIV e sta ricevendo una terapia anti-HIV, l'aggiunta di Ribavirina BioPartners e peginterferone alfa-2b può aumentare il rischio di peggiorare la funzionalità del fegato per la terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) e aumentare il rischio di acidosi lattica, disfunzione epatica e sviluppo di anomalie del sangue (riduzione del numero di globuli rossi, che trasportano l'ossigeno, o di globuli bianchi, che combattono le infezioni, e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine) (NRTI).

Nei pazienti coinfectati HCV/HIV che ricevono HAART, i seguenti altri effetti indesiderati sono comparsi con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (eventi avversi in adulti non riportati in precedenza):

- diminuzione dell'appetito,
- dolore alla schiena,
- diminuzione dei linfociti CD4,
- insufficienza del metabolismo dei grassi,
- epatite,
- dolore alle estremità,
- candidiasi orale (mughetto alla bocca),

- diverse alterazioni dei parametri del sangue di laboratorio

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Ribavirina BioPartners dopo la data di scadenza riportata sul cartone.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non usi Ribavirina BioPartners senza aver consultato il medico o il farmacista, se nota un qualsiasi cambiamento nell'aspetto delle compresse.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Ribavirina BioPartners

Il **principio attivo** è la **ribavirina**.

Una compressa rivestita con film contiene 200 mg di ribavirina.

Gli eccipienti sono:

- nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone K25, silice colloidale, magnesio stearato
- rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol, biossido di titanio

Descrizione dell'aspetto di Ribavirina BioPartners e contenuto della confezione

Ribavirina BioPartners è una compressa rivestita con film, rotonda, bianca, arrotondata sul lato superiore e inferiore.

Ribavirina BioPartners è disponibile in diverse confezioni contenenti 84, 112, 140 o 168 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Germania

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni dettagliate su questo prodotto sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>