

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**Medicinale non più autorizzato**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina Mylan 200 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina.

Eccipiente(i) con effetto noto: ogni capsula rigida contiene 15 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Corpo opaco bianco con "riba/200" impresso in verde e tappo opaco bianco con "riba/200" impresso in verde.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ribavirina Mylan è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite cronica C (HCV) e deve essere utilizzato solo come parte di un regime combinato con interferone alfa-2b (adulti, bambini (a partire dai 3 anni di età) e adolescenti. La ribavirina non deve essere utilizzata in monoterapia.

Non sono disponibili dati dell'efficacia o della sicurezza sull'utilizzo di Ribavirina Mylan con altre forme d'interferone (cioè, non alfa-2b).

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di interferone alfa-2b per le informazioni prescrittive specifiche per questo prodotto.

#### Pazienti naïve

*Pazienti adulti (18 anni di età o oltre)*: Ribavirina Mylan è indicato, in associazione con interferone alfa-2b, per il trattamento di pazienti adulti affetti da tutti i tipi di epatite cronica C, ad eccezione del genotipo 1, non precedentemente trattati, senza scompenso epatico, con elevata alanina aminotransferasi (ALT), che sono positivi per l'acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA sierico) (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti pediatrici (bambini 3 anni di età e più grandi e adolescenti)*: Ribavirina Mylan è indicato, in regime di associazione con interferone alfa-2b, per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età, affetti da tutti i tipi di epatite cronica C, ad eccezione del genotipo 1, non precedentemente trattati, senza scompenso epatico, e che sono positivi per l'HCV-RNA sierico. Quando si decide di non interrompere il trattamento fino all'età adulta, è importante considerare che la terapia in associazione può indurre un'inibizione della crescita che può essere irreversibile in alcuni pazienti. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con precedente fallimento della terapia

*Pazienti adulti*: Ribavirina Mylan è indicato, in associazione con interferone alfa-2b, per il trattamento di pazienti adulti con epatite cronica C che hanno risposto in precedenza alla monoterapia con interferone alfa (con normalizzazione dell'alanina aminotransferasi (ALT) alla fine del trattamento), ma che hanno avuto successivamente una recidiva (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Ribavirina Mylan deve essere utilizzata in associazione con interferone alfa-2b

Fare inoltre riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di interferone alfa-2b per informazioni relative alla prescrizione di questo prodotto.

#### Posologia

La dose di Ribavirina Mylan è basata sul peso corporeo del paziente (**Tabella 1**). Le capsule di ribavirina devono essere somministrate per via orale tutti i giorni in due dosi separate (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Pazienti adulti: Ribavirina Mylan deve essere utilizzato in associazione con interferone alfa-2b (3 milioni di unità internazionali [MUI] tre volte alla settimana).

Il regime somministrato deve essere selezionato in base all'efficacia ed alla sicurezza anticipate del trattamento in associazione per ogni singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

| <b>Tabella 1:</b> Dose di Ribavirina Mylan basata sul peso corporeo |                                      |                             |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Peso del paziente (kg)                                              | Dose giornaliera di Ribavirina Mylan | Numero di capsule da 200 mg |
| <65                                                                 | 800 mg                               | 4 <sup>a</sup>              |
| 65 – 80                                                             | 1.000 mg                             | 5 <sup>b</sup>              |
| 81 - 105                                                            | 1.200 mg                             | 6 <sup>c</sup>              |
| >105                                                                | 1.400 mg                             | 7 <sup>d</sup>              |

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 in associazione 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 sono stati trattati per un anno, i pazienti che non avevano dimostrato 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 naïve*

- Genotipi non-1: La decisione di prolungare il trattamento ad un anno nei pazienti HCV-RNA negativi dopo sei mesi di trattamento deve essere basata su altri fattori prognostici (ad es., età >40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte).

#### *Durata del trattamento – Ritrattamento*

- Genotipo 1: Pazienti che hanno HCV-RNA non rilevabile dopo sei mesi di trattamento, il trattamento deve essere continuato per un periodo di altri sei mesi (quindi per un totale di un anno).
- Genotipi Non-1: La decisione di prolungare il trattamento ad un anno nei pazienti HCV-RNA negativi dopo sei mesi di trattamento deve essere basata su altri fattori prognostici (ad es., età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte).

#### Popolazione pediatrica:

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

La dose per pazienti bambini e adolescenti è determinata secondo il peso corporeo per Ribavirina Mylan e secondo la superficie corporea per interferone alfa-2b.

#### Dose da somministrare per la terapia di associazione con interferone alfa-2b nella popolazione pediatrica:

Negli studi clinici effettuati in questa popolazione, ribavirina e interferone alfa-2b sono stati utilizzati in dosi di 15 mg/kg/giorno e 3 milioni di unità internazionali (MUI)/m<sup>2</sup> tre volte alla settimana rispettivamente (**Tabella 2**).

| <b>Tabella 2:</b> Dose pediatrica di Ribavirina Mylan basata sul peso corporeo quando utilizzata in associazione con interferone alfa-2b in pazienti pediatrici |                                                            |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Peso del paziente (kg)                                                                                                                                          | Dose giornaliera di ribavirina                             | Numero di capsule da 200 mg |
| 47 - 49                                                                                                                                                         | 600 mg                                                     | 3 capsule <sup>a</sup>      |
| 50 - 65                                                                                                                                                         | 800 mg                                                     | 4 capsule <sup>b</sup>      |
| >65                                                                                                                                                             | Vedere la tabella della posologia negli adulti (Tabella 1) |                             |

<sup>a</sup>1 al mattino, 2 alla sera

<sup>b</sup>2 al mattino, 2 alla sera

#### Durata del trattamento nei bambini e negli adolescenti

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

#### Modifica della dose per tutti i pazienti

Se gravi reazioni avverse o anomalie dei valori di laboratorio insorgono durante la terapia con Ribavirina Mylan e interferone alfa-2b, modificare, se necessario, i dosaggi di ciascun prodotto, fino alla risoluzione delle reazioni avverse. Nel corso degli studi clinici sono state sviluppate delle linee guida per la modifica del dosaggio (vedere “Linee guida per la modifica del dosaggio”, **Tabella 3**). Poiché l’aderenza al trattamento potrebbe essere importante per l’esito della terapia, il dosaggio deve essere mantenuto il più vicino possibile a quello standard raccomandato. Non è stato possibile escludere il potenziale impatto negativo della riduzione della dose di ribavirina sui risultati di efficacia.

| <b>Tabella 3:</b> Linee guida per la modifica del dosaggio per la terapia di associazione sulla base dei parametri di laboratorio |                                                                                                                                           |                                                               |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Valori di laboratorio</u>                                                                                                      | Ridurre solo la dose giornaliera di Ribavirina Mylan (vedi nota 1)                                                                        | Ridurre solo la dose di interferone alfa-2b (vedi nota 2) se: | Sospendere la terapia in associazione quando è riportato il sotto indicato valore di prova:**                                       |
| Emoglobina                                                                                                                        | <10 g/dl                                                                                                                                  | -                                                             | <8,5 g/dl                                                                                                                           |
| Adulti: Emoglobina in: pazienti con anamnesi di cardiopatia stabile<br>Pediatrici: non pertinente (vedere paragrafo 4.4 )         | $\geq 2$ g/dl riduzione dell'emoglobina durante qualsiasi periodo di 4 settimane durante il trattamento (riduzione della dose permanente) |                                                               | <12 g/dl dopo 4 settimane di riduzione della dose                                                                                   |
| Leucociti                                                                                                                         | -                                                                                                                                         | $<1,5 \times 10^9/l$                                          | $<1,0 \times 10^9/l$                                                                                                                |
| Neutrofili                                                                                                                        | -                                                                                                                                         | $<0,75 \times 10^9/l$                                         | $<0,5 \times 10^9/l$                                                                                                                |
| Piastrine                                                                                                                         | -                                                                                                                                         | Adulti $<50 \times 10^9/l$<br>Pediatrici $<70 \times 10^9/l$  | Adulti $<20 \times 10^9/l$<br>Pediatrici $<50 \times 10^9/l$                                                                        |
| Bilirubina diretta                                                                                                                | -                                                                                                                                         | -                                                             | $>2,5 \times \text{ULN}^{**}$                                                                                                       |
| Bilirubina indiretta                                                                                                              | $>5$ mg/dl                                                                                                                                | -                                                             | Adulti $>4$ mg/dl<br>Pediatrici $>5$ mg/dl (per $>4$ settimane) trattati con interferone alfa-2b, o $>4$ mg/dl (per $>4$ settimane) |
| Creatinina sierica                                                                                                                | -                                                                                                                                         | -                                                             | $>2,0$ mg/dl                                                                                                                        |
| Clearance della creatinina                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                               | Interrompere Ribavirina Mylan se $\text{ClCr} < 50$ ml/minuto                                                                       |
| Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST)                                                                 |                                                                                                                                           | -                                                             | 2 x basale e $>10 \times \text{ULN}^*$ o 2 x basale e $>10 \times \text{ULN}^*$                                                     |

\*\* Limite superiore del valore normale

\* Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per interferone alfa-2b per la modifica del dosaggio e la sospensione

Nota 1: Nei pazienti adulti, la 1<sup>a</sup> riduzione della dose di Ribavirina Mylan è di 200 mg/giorno (eccetto nei pazienti che ricevono la dose di 1.400 mg, la riduzione della dose deve essere di 400 mg/giorno). Se necessario, la 2<sup>a</sup> riduzione della dose di Ribavirina Mylan è di 200 mg/giorno addizionali. I pazienti la cui dose di Ribavirina Mylan è ridotta a 600 mg al giorno ricevono una capsula da 200 mg al mattino e due capsule da 200 mg la sera.  
Nei pazienti pediatrici e adolescenti trattati con Ribavirina Mylan più interferone alfa-2b, ridurre la dose di Ribavirina Mylan a 7,5 mg/kg/giorno.

Nota 2:

Nei pazienti adulti e nei pazienti pediatrici e adolescenti trattati con Ribavirina Mylan più interferone alfa-2b, ridurre la dose di interferone alfa-2b di una metà dose.

### Popolazioni speciali

**Uso nella funzionalità renale alterata:** La farmacocinetica della ribavirina risulta modificata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente della creatinina in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, si raccomanda di valutare la funzionalità renale in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia con Ribavirina Mylan. I pazienti con clearance della creatinina

<50 ml/minuto non devono essere trattati con Ribavirina Mylan (vedere paragrafo 4.3). I soggetti con alterazione della funzionalità renale devono essere monitorati più attentamente per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Se la creatinina sierica aumenta a >2 mg/dl (**Tabella 3**), deve essere sospesa la terapia con Ribavirina Mylan e interferone alfa-2b.

*Uso nella funzionalità epatica alterata:* Nessuna interazione farmacocinetica risulta presente fra la ribavirina e la funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, nei pazienti con funzionalità epatica alterata, non sono richieste titolazioni della dose di Ribavirina Mylan. L'uso di ribavirina è controindicato in pazienti con grave disfunzione epatica o cirrosi scompensata (vedere paragrafo 4.3).

*Uso negli anziani ( $\geq 65$  anni di età):* Non sembra che ci sia un effetto significativo correlato all'età sulla farmacocinetica della ribavirina. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, la funzionalità renale deve essere determinata prima della somministrazione di Ribavirina Mylan (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica (pazienti con meno di 18 anni di età):* Ribavirina Mylan può essere utilizzato in associazione con interferone alfa-2b nei bambini a partire dai 3 anni di età e negli adolescenti. La scelta della formulazione è basata sulle caratteristiche individuali del paziente (vedere paragrafo 4.1). La sicurezza e l'efficacia di Ribavirina Mylan con interferone pegilato o con altre forme di interferone (cioè non alfa-2b) non sono state valutate in questi pazienti.

*Pazienti coinfectati con HCV/HIV:* I pazienti che assumono una terapia con NRTI (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa) in associazione con ribavirina e interferone alfa-2b possono presentare un rischio maggiore di tossicità mitocondriale, acidosi lattica e scompenso epatico (vedere paragrafo 4.4). Vedere anche le pertinenti informazioni sul prodotto per i farmaci antiretrovirali.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). In pazienti di sesso femminile in età fertile, Ribavirina Mylan 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.
- Danno epatico grave (Classificazione 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  $\geq 6$ .

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 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 altri effetti indesiderati 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.

##### **Popolazione pediatrica (Crescita e sviluppo):**

Durante la terapia con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa fra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita erano tra gli eventi comuni. I dati a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone pegilato/ribavirina sono indicativi di ritardo sostanziale della crescita. Il trentadue per cento (30/94) dei soggetti 5 anni dopo il completamento della terapia ha mostrato un decremento percentile in altezza per età > 15 percentili (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% (n=20) dei bambini benchè non fossero in terapia da più di 5 anni. La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

##### *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 che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura.
- 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. Sebbene i dati siano limitati, non è stata notata alcuna evidenza di effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale nello studio osservazionale di follow-up di 5 anni.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la ribavirina utilizzata in monoterapia non è efficace e ribavirina non deve essere somministrato da solo. La sicurezza e l'efficacia di questa associazione è stata stabilita solo utilizzando ribavirina in capsule 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  $< 10$  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 Mylan deve essere somministrato 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 attuali 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, broncoostruzione, anafilassi), Ribavirina Mylan deve essere sospeso immediatamente e istituita una appropriata terapia medica. Esantemi transitori non necessitano di interruzione del trattamento.

Reazioni al livello oculare: Ribavirina viene usata in terapia di associazione con gli interferoni alfa. In rari casi, con la terapia di associazione con 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) deve essere sottoposto 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 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 dal 12 % al 21 % dei bambini trattati con ribavirina e interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato) hanno 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 a soggetti HIV-positivi co-infettati 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 Mylan e didanosina a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5)
- deve essere evitata la somministrazione concomitante di Ribavirina Mylan e stavudina al fine di limitare il rischio di sovrapposizione di tossicità mitocondriale.

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

I pazienti coinfettati 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 coinfettati 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 coinfettati 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 coinfettati con HCV/HIV:

I pazienti coinfettati 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/ $\mu$ l. 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 e peginterferone alfa-2b.

Disturbi dentali e periodontali: in pazienti che hanno ricevuto una terapia di associazione 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 Mylan sono:

- Emoglobina                      Adulti:  $\geq 12$  g/dl (femmine);  $\geq 13$  g/dl (maschi)  
                                          Bambini e adolescenti:  $\geq 11$  g/dl (femmine);  $\geq 12$  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 Mylan a causa dell'emolisi, pertanto deve essere attentamente valutata la possibilità di sviluppo di gotta nei pazienti predisposti.

Uso in pazienti con rare patologie ereditarie: Ogni capsula di Ribavirina Mylan contiene 15 mg di lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi o con malassorbimento di lattosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

## 5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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-

metiltioinosina 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, 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' $AUC_{0-12h}$  diminuiva del 10%. 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 Mylan 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) già 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 emi-vite della ribavirina) dopo sospensione della terapia con Ribavirina Mylan 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 a quella con interferone pegilato/ribavirina. Usare cautela quando i due medicinali sono co-somministrati.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile / contraccezione in maschi e femmine

**Pazienti di sesso femminile:** Ribavirina Mylan non deve essere utilizzato 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 Mylan 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:** Le partner di uomini in trattamento con Ribavirina Mylan 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 Mylan 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.

#### Gravidanza:

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

#### Allattamento:

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

#### Fertilità

##### 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).

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

Ribavirina Mylan 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 sonnolenza, 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 di ribavirina capsule è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti ad interferone; in due studi ribavirina capsule è stato studiato in associazione con interferone alfa-2b ed in due in associazione con peginterferone alfa-2b, due studi hanno studiato ribavirina capsule in associazione con peginterferone alfa-2b.

È 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 ai RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili 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 (la frequenza non può essere definita sulla base

dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| <b>Tabella 4</b> Effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b |                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                                                                                                                                          | <b>Effetti indesiderati</b>                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| 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*                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                               |
| Comune:                                                                                                                                                                              | Neoplasia non specificata                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |
| 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 trombocitica                                                                                                                                   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                               |
| 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                                                     |
| <b>Patologie endocrine</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                               |
| Comune:                                                                                                                                                                              | Ipotiroidismo, ipertiroidismo                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |
| Molto comune:                                                                                                                                                                        | Anoressia                                                                                                                                                                                                                     |
| Comune:                                                                                                                                                                              | Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito                                                                                                                                                |
| Non comune:                                                                                                                                                                          | Diabete mellito, ipertrigliceridemia*                                                                                                                                                                                         |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                               |
| 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                                                                                                                                                                   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                               |
| 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, ipertonica, 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                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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*, nevrite ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*                                                                             |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Comune:                                                  | Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Patologie cardiache</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Comune:                                                  | Palpitazioni, tachicardia                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Non comune:                                              | Infarto del miocardio                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Raro:                                                    | Cardiomiopatia, aritmia*                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Molto raro:                                              | Ischemia cardiaca*                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Non nota:                                                | Effusione pericardica*, pericardite*                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Comune:                                                  | Ipotensione, ipertensione, vampate di calore                                                                                                                                                                                                                                         |
| Raro:                                                    | Vasculite                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Molto raro:                                              | Ischemia periferica*                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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*                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie gastroenteriche</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Molto comune:                                            | Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale                                                                                                                                                                                                                                           |
| Comune:                                                  | Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheiliti, 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, pigmentazione della lingua                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Comune:                                                  | Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*                                                                                                                                                                                                                                             |
| Molto raro:                                              | Epatotossicità (compresi eventi fatali)*                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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*                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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*                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Comune:                                                                         | Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Raro:                                                                           | Danno renale, insufficienza renale                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto raro:                                                                     | Sindrome nefrotica*                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Comune:                                                                         | <u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore all'utero, disturbi ovarici, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile. Disfunzione sessuale (non specificata)*                                                                                                |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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 post-commercializzazione 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 capsule 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 associazione con peginterferone alfa-2b, altri effetti indesiderati (non riportati nei pazienti mono-infettati) riportati negli studi con una frequenza > 5 % sono stati: candidiasi orale (14 %), lipodistrofia acquisita (13 %), diminuzione dei linfociti CD4 (8 %), diminuzione dell'appetito (8 %), aumento della gamma-glutamyltransferasi (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 associazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto  $500 \text{ cell/mm}^3$  è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto  $10.000/\text{mm}^3$  è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con ribavirina in capsule in associazione con peginterferone alfa-2b. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dl) è stata riportata nel 12 % (25/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b.

#### *Diminuzione dei linfociti CD4:*

Il trattamento con ribavirina in associazione 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 associazione 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/ $\mu\text{l}$  (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.

#### Popolazione pediatrica

##### 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, 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 è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (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 sono risultate 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). Novantaquattro dei 107 bambini sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei bambini trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pre-trattamento alla fine del follow up a lungo termine tra i bambini trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici per cento dei bambini (5/46) trattati per 24 settimane e il 13 % dei bambini (6/48) trattati per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pre trattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pre-trattamento alla fine del follow up a lungo termine, e il peso per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda l'Indice di Massa Corporea (BMI), dal pre-trattamento alla fine del follow up a lungo termine, e il BMI per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. 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. La diminuzione di altezza, peso e BMI z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di 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 e 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 effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati 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 velocità di crescita diel 9 % percentili) e percentile di peso (decremento medio percentile diel 13 % percentili) sono stati osservati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). 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). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e ribavirina è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. 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 stati segnalati altri effetti indesiderati psichiatrici (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 elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato ribavirina 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| <b>Tabella 5</b> 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 |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Effetti indesiderati</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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, ascariasi, enterobiosi, herpes zoster, cellulite                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Neoplasia non specificata                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto comune:                                                                                                                                                                                                               | Anemia, neutropenia                                                                                                                                                                                                                            |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Trombocitopenia, linfadenopatia                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Patologie endocrine</b>                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto comune:                                                                                                                                                                                                               | Ipotiroidismo                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Iperitiroidismo, virilismo                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto comune:                                                                                                                                                                                                               | Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito                                                                                                                                                                                    |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Ipertrigliceridemia, iperuricemia                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto comune:                                                                                                                                                                                                               | Depressione, insomnia, labilità emotiva                                                                                                                                                                                                        |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Ideazione suicidarie, 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                                                                                                                                                                    |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Molto comune:                                                                                                                                                                                                               | Cefale, 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                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Comune:                                                                                                                                                                                                                     | Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali                                                                                                                                                          |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non comune                                                                      | Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia                                                                                                                                                                                                |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Vertigini                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patologie cardiache</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Tachicardia, palpitazioni                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patologie vascolari</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Pallore, vampate di calore                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Non comune                                                                      | Ipotensione                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo                                                                                                                                                               |
| Non comune                                                                      | Sibilo, disturbi nasali                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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 retti, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale |
| Non comune                                                                      | Gengivite                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Funzionalità epatica anormale                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Non comune                                                                      | Epatomegalia                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Molto comune:                                                                   | Alopecia, prurito                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Comune:                                                                         | Prima, 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                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Molto comune:                                                                   | Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico                                                                                                                                                                                                                                    |
| Comune:                                                                         | Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Comune:                                                                         | <u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli                                                                                                                                                                 |
| Non comune                                                                      | <u>Donne</u> : dismenorrea                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                |                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                   |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |                                                                                   |
| Comune:                                                        | Lacerazione della cute                                                            |
| Non comune                                                     | Contusione                                                                        |

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservati negli studi clinici con ribavirina/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 laboratorio sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

Segnalare reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Esso consente un monitoraggio continuo del rapporto rischio / beneficio del medicinale. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali reazioni avverse sospette utilizzando il sistema di segnalazione nazionale elencato nell'Appendice V\*.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici con ribavirina utilizzato in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di ribavirina in capsule (50 capsule 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 stato riscontrato 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: J05A B04.

#### Meccanismo d'azione

La ribavirina (Ribavirina Mylan), è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro l'RNA e il DNA di alcuni virus. Il meccanismo con cui ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto.

#### Effetti farmacodinamici

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 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Popolazione adulta

L'utilizzo di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti eligibili 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 capsule all'interferone alfa-2b (41 % vs 16 %,  $p < 0,001$ ).

Negli studi C95-132 e I95-143, la associazione 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. Ciò è vero per tutti i genotipi HCV, in particolare per il Genotipo 1 in cui la frequenza di recidiva è ridotta del 30 % rispetto alla monoterapia con interferone alfa-2b.

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.

| <b>Tabella 6</b> Frequenza di risposta sostenuta con ribavirina + peginterferone alfa-2b<br>(per dose di ribavirina [mg/kg], genotipo e carica virale) |                                           |                |                |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| <b>Genotipo HCV</b>                                                                                                                                    | <b>Dose di<br/>ribavirina<br/>(mg/kg)</b> | <b>P 1,5/R</b> | <b>P 0,5/R</b> | <b>I/R</b>  |
| <b>Tutti i Genotipi</b>                                                                                                                                | <b>All</b>                                | <b>54 %</b>    | <b>47 %</b>    | <b>47 %</b> |
|                                                                                                                                                        | $\leq 10,6$                               | 50 %           | 41 %           | 27 %        |
|                                                                                                                                                        | $> 10,6$                                  | 61 %           | 48 %           | 47 %        |
| <b>Genotipo 2/3</b>                                                                                                                                    | <b>All</b>                                | <b>42 %</b>    | <b>34 %</b>    | <b>33 %</b> |
|                                                                                                                                                        | $\leq 10,6$                               | 38 %           | 25 %           | 20 %        |
|                                                                                                                                                        | $> 10,6$                                  | 48 %           | 34 %           | 34 %        |
| <b>Genotipo 1<br/><math>\leq 600.000</math> UI/ml</b>                                                                                                  | <b>All</b>                                | <b>73 %</b>    | <b>51 %</b>    | <b>45 %</b> |
|                                                                                                                                                        | $\leq 10,6$                               | 74 %           | 25 %           | 33 %        |
|                                                                                                                                                        | $> 10,6$                                  | 71 %           | 52 %           | 45 %        |
| <b>Genotipo 1<br/><math>&gt; 600.000</math> UI/ml</b>                                                                                                  | <b>All</b>                                | <b>30 %</b>    | <b>27 %</b>    | <b>29 %</b> |
|                                                                                                                                                        | $\leq 10,6$                               | 27 %           | 25 %           | 17 %        |
|                                                                                                                                                        | $> 10,6$                                  | 37 %           | 27 %           | 29 %        |
| <b>Genotipo 2/3</b>                                                                                                                                    | <b>All</b>                                | <b>82 %</b>    | <b>80 %</b>    | <b>79 %</b> |
|                                                                                                                                                        | $\leq 10,6$                               | 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)

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina 800 mg – 1.400 mg per os per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso >105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (**Tabella 7**). Il 24% aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

| <b>Tabella 7.</b> Risposta virologica alla fine del trattamento, Risposta virologica sostenuta e Ricaduta in base al genotipo HCV e alla carica virale* |                                                                                         |                               |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                         | Ribavirina 800-1.400 mg/die più peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg una volta la settimana |                               |                      |
|                                                                                                                                                         | Risposta alla fine del trattamento                                                      | Risposta virologica sostenuta | Ricaduta             |
| <b>Tutti i soggetti</b>                                                                                                                                 | <b>94 % (211/224)</b>                                                                   | <b>81 % (182/224)</b>         | <b>12 % (27/224)</b> |
| <b>HCV 2</b>                                                                                                                                            | <b>100 % (42/42)</b>                                                                    | <b>93 % (39/42)</b>           | <b>7 % (3/42)</b>    |
| ≤ 600.000 UI/ml                                                                                                                                         | 100 % (20/20)                                                                           | 95 % (19/20)                  | 5 % (1/20)           |
| > 600.000 UI/ml                                                                                                                                         | 100 % (22/22)                                                                           | 91 % (20/22)                  | 9 % (2/22)           |
| <b>HCV 3</b>                                                                                                                                            | <b>93 % (169/182)</b>                                                                   | <b>79 % (143/182)</b>         | <b>14 % (24/166)</b> |
| ≤ 600.000 UI/ml                                                                                                                                         | 93 % (92/99)                                                                            | 86 % (85/99)                  | 8 % (7/91)           |
| > 600.000 UI/ml                                                                                                                                         | 93 % (77/83)                                                                            | 70 % (58/83)                  | 23 % (17/75)         |

\* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24, sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti mancanti di dati durante e dopo la settimana 12 di follow-up, sono stati considerati non-responder alla settimana 24 di follow-up.

La durata del trattamento di 6 mesi in questo studio è stata meglio tollerata della durata del trattamento di un anno nello studio registrativo di associazione; per interruzione dello studio 5 % vs. 14 %, per modificazione della dose 18 % vs. 49 %, rispettivamente.

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) hanno ricevuto peginterferone alfa-2b 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50% e quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=49).

I limitati dati correlati indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di peginterferone alfa-2b/ribavirina [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con ribavirina da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite cronica C genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere **Tabella 8**).

**Tabella 8** Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta\* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

| Gruppo di trattamento                                                       | % di pazienti (numero)                        |                                             |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                             | peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina | peginterferone alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina | peginterferone alfa-2a 180 µg + ribavirina |
| HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento                     | 40 (407/1.019)                                | 36 (366/1.016)                              | 45 (466/1.035)                             |
| Risposta alla fine del trattamento*                                         | 53 (542/1.019)                                | 49 (500/1.016)                              | 64 (667/1.035)                             |
| Ricaduta*                                                                   | 24 (123/523)                                  | 20 (95/475)                                 | 32 (193/612)                               |
| RVS*                                                                        | 40 (406/1.019)                                | 38 (386/1.016)                              | 41 (423/1.035)                             |
| RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento | 81 (328/407)                                  | 83 (303/366)                                | 74 (294/466)                               |

\*HCV-RNA PCR test, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/ml

La mancanza di una risposta virologica precoce alla Settimana 12 di Trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione < 2 log<sub>10</sub> rispetto al basale) è stato un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta erano simili. Nei pazienti di origine Afro-Americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a peginterferone alfa-2b alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta, di peginterferone alfa-2b alla dose di 1,5 µg/kg più ribavirina, erano inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/ml e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti Caucasici avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto agli Afro-Americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 24 %.

#### *Predittività della risposta virologica sostenuta in pazienti mai trattati in precedenza*

La risposta virologica alla settimana 12, è definita come un decremento della carica virale di almeno 2 -log o livelli non rilevabili di HCV RNA. La risposta virologica alla settimana 4, definita come un decremento della carica virale di almeno 1 -log o livelli non rilevabili di HCV RNA. Questi momenti temporali (Trattamento alla Settimana 4 e Trattamento alla Settimana 12), si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (Tabella 9).

| <b>Tabella 9</b> Valore predittivo della risposta virologica In-Trattamento con peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg / ribavirina 800-1.400 mg terapia di associazione |                                                |                            |                            |                                        |                    |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                    | Negativo                                       |                            |                            | Positivo                               |                    |                            |
|                                                                                                                                                                    | Nessuna risposta alla Settimana di trattamento | Nessuna Risposta sostenuta | Valore Predittivo Negativo | Risposta alla Settimana di Trattamento | Risposta sostenuta | Valore predittivo positivo |
| <b>Genotipo 1*</b>                                                                                                                                                 |                                                |                            |                            |                                        |                    |                            |
| <b>Da 4 settimane*** (n=950)</b>                                                                                                                                   |                                                |                            |                            |                                        |                    |                            |
| HCV-RNA negativo                                                                                                                                                   | 834                                            | 539                        | <b>65 %</b><br>(539/834)   | 116                                    | 107                | <b>92 %</b><br>(107/116)   |

|                                                                       |     |     |                   |     |     |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|-----|-----|-------------------|
| HCV-RNA negativo<br>o<br>diminuzione della carica virale $\geq 1$ log | 220 | 210 | 95 %<br>(210/220) | 730 | 392 | 54 %<br>(392/730) |
| <b>Da 12 settimane***<br/>(n=915)</b>                                 |     |     |                   |     |     |                   |
| HCV-RNA negativo                                                      | 508 | 433 | 85 %<br>(433/508) | 407 | 328 | 81 %<br>(328/407) |
| HCV-RNA negativo<br>o<br>diminuzione della carica virale $\geq 2$ log | 206 | 205 | N/A <sup>†</sup>  | 709 | 402 | 57 %<br>(402/709) |
| <b>Genotipi 2, 3**</b>                                                |     |     |                   |     |     |                   |
| <b>Da 12 settimane<br/>(n= 215)</b>                                   |     |     |                   |     |     |                   |
| HCV-RNA negativo<br>o<br>diminuzione della carica virale $\geq 2$ log | 2   | 1   | 50 %<br>(1/2)     | 213 | 177 | 83 %<br>(177/213) |

\*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

\*\*Genotipi 2, 3 ricevono 24 settimane di trattamento

\*\*\*I risultati presentati derivano da un singolo punto di tempo. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la Settimana 4 o la Settimana 12.

<sup>†</sup>Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è  $< 2 \log_{10}$ , i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è  $\geq 2 \log_{10}$ , ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

#### 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 10**. 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.

| <b>Tabella 10</b> Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfectati con HCV/HIV |                                                                             |                                                                       |                             |                                                                                           |                                                           |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                    | <b>Studio 1<sup>1</sup></b>                                                 |                                                                       |                             | <b>Studio 2<sup>2</sup></b>                                                               |                                                           |                             |
|                                                                                                                                                                                    | Ribavirina<br>(800 mg/die)<br>+<br>peginterferone<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/ | Ribavirina<br>(800 mg/die) +<br>interferone<br>alfa-2b (3 MUI<br>TIW) | Valore<br>di p <sup>a</sup> | Ribavirina<br>(800-<br>1.200 mg/die)<br><sup>d</sup> +<br>peginterferon<br>e alfa-2b (100 | Ribavirina<br>(800-<br>1.200 mg/die)<br><sup>d</sup><br>+ | Valore<br>di p <sup>b</sup> |

|                  | settimana)    |               |       | o<br>150 <sup>c</sup> µg/settim<br>ana) | interferone<br>alfa-2b<br>(3 MUI TIW) |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Tutti            | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52)                            | 21 % (9/43)                           | 0,017 |
| Genotipo 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32)                            | 7 % (2/27)                            | 0,007 |
| Genotipo 2,<br>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-quadrato.

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, di 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

<sup>2</sup> Laguno 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 associazione 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.

### Pazienti precedentemente trattati

- Ritrattamento con peginterferone alfa-2b in associazione con ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento (pazienti recidivanti o non responder).

In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con la associazione interferone alfa/ribavirina, sono stati ritrattati con peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

I pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento hanno continuato il trattamento per 48 settimane e sono stati monitorati per ulteriori 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. La risposta alla settimana 12 è stata definita come HCV-RNA non rilevabile dopo 12 settimane di trattamento. La risposta virologica sostenuta (SVR) è definita come HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24 dalla fine del trattamento (**Tabella 11**).

**Tabella 11** Percentuali di risposta al ritrattamento nei fallimenti di un precedente trattamento

|                  | Pazienti con HCV–RNA non rilevabile<br>alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento |                              |                                             |                              |                                |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                  | interferone alfa/ribavirina                                                                     |                              | peginterferone alfa/ribavirina              |                              | Intera<br>popolazione*         |
|                  | Risposta % alla<br>settimana 12<br>(n/N)                                                        | SVR % (n/N)<br>99% CI        | Risposta %<br>alla<br>settimana 12<br>(n/N) | SVR % (n/N)<br>99% CI        | SVR % (n/N)<br>99 % CI         |
| Tutti i pazienti | 38,6 (549/1.423)                                                                                | 59,4 (326/549)<br>54.0. 64.8 | 31,5 (272/863)                              | 50,4 (137/272)<br>42.6. 58.2 | 21,7 (497/2.293)<br>19.5. 23.9 |

|                                 |                  |                              |                |                              |                                |
|---------------------------------|------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Precedente risposta             |                  |                              |                |                              |                                |
| Recidiva                        | 67,7 (203/300)   | 59,6 (121/203)<br>50,7, 68,5 | 58,1 (200/344) | 52,5 (105/200)<br>43,4, 61,6 | 37,7 (243/645)<br>32,8, 42,6   |
| Genotipo 1/4                    | 59,7 (129/216)   | 51,2 (66/129)<br>39,8, 62,5  | 48,6 (122/251) | 44,3 (54/122)<br>32,7, 55,8  | 28,6 (134/468)<br>23,3, 34,0   |
| Genotipo 2/3                    | 88,9 (72/81)     | 73,6 (53/72)<br>(60,2, 87,0) | 83,7 (77/92)   | 64,9 (50/77)<br>50,9, 78,9   | 61,3 (106/173)<br>51,7, 70,8   |
| NR                              | 28,6 (258/903)   | 57,0 (147/258)<br>49,0, 64,9 | 12,4 (59/476)  | 44,1 (26/59)<br>27,4, 60,7   | 13,6 (188/1.385)<br>11,2, 15,9 |
| Genotipo 1/4                    | 23,0 (182/790)   | 51,6 (94/182)<br>42,1, 61,2  | 9,9 (44/446)   | 38,6 (17/44)<br>19,7, 57,5   | 9,9 (123/1.242)<br>7,7, 12,1   |
| Genotipo 2/3                    | 67,9 (74/109)    | 70,3 (52/74)<br>56,6, 84,0   | 53,6 (15/28)   | 60,0 (9/15)<br>27,4, 92,6    | 40,0 (63/137)<br>25,0, 57,0    |
| Genotipo                        |                  |                              |                |                              |                                |
| 1                               | 30,2 (343/1.135) | 51,3 (176/343)<br>44,4, 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162)<br>32,6, 52,6  | 14,6 (270/1.846)<br>12,5, 16,7 |
| 2/3                             | 77,1 (185/240)   | 73,0 (135/185)<br>64,6, 81,4 | 75,6 (96/127)  | 66,5 (61/96)<br>50,9, 76,2   | 55,3 (203/367)<br>48,6, 62,0   |
| 4                               | 42,5 (17/40)     | 70,6 (12/17)<br>42,1, 99,1   | 44,4 (12/27)   | 50,0 (6/12)<br>12,8, 87,2    | 28,4 (19/67)<br>14,2, 42,5     |
| Punteggio METAVIR della fibrosi |                  |                              |                |                              |                                |
| F2                              | 46,0 (193/420)   | 66,8 (129/193)<br>58,1, 75,6 | 33,6 (78/232)  | 57,7 (45/78)<br>43,3, 72,1   | 29,2 (191/653)<br>24,7, 33,8   |
| F3                              | 38,0 (163/429)   | 62,6 (112/168)<br>52,3, 72,3 | 32,4 (78/241)  | 51,3 (40/78)<br>36,7, 65,9   | 21,9 (147/672)<br>17,8, 26,0   |
| F4                              | 33,6 (192/572)   | 42,5 (63/192)<br>40,2, 58,8  | 29,7 (116/390) | 44,8 (52/116)<br>32,9, 56,7  | 16,5 (159/966)<br>13,4, 19,5   |
| Carica virale al basale         |                  |                              |                |                              |                                |
| HVL (>600.000 UI/ml)            | 32,4 (280/864)   | 56,1 (157/280)<br>48,4, 63,7 | 26,5 (152/573) | 41,4 (63/152)<br>31,2, 51,7  | 16,6 (239/1.441)<br>14,1, 19,1 |
| LVL (≤600.000 UI/ml)            | 49,3 (269/557)   | 62,8 (169/269)<br>55,2, 70,4 | 41,0 (118/288) | 61,0 (72/118)<br>49,5, 72,6  | 30,2 (256/848)<br>26,1, 34,2   |

NR: Non-responder definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.

\*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/ml). In questo sottogruppo, ci fu una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone nonpegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I nonresponder a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai nonresponder a interferone alfa

nonpegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

- Ritrattamento dei pazienti con recidiva ad una terapia di associazione ribavirina e interferone alfa-2b  
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 risposta virologica sostenuta 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 dell'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

#### Popolazione pediatrica

##### *Ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b*

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 MUI/m<sup>2</sup> una volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati 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 peginterferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 12**

| <b>Tabella 12</b> Percentuale di risposta virologica sostenuta (n <sup>a,b</sup> (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                    | n = 107             |                     |
|                                                                                                                                                                                                    | <b>24 settimane</b> | <b>48 settimane</b> |
| Tutti Genotipi                                                                                                                                                                                     | 26/27 (96 %)        | 44/80 (55 %)        |
| Genotipo 1                                                                                                                                                                                         | -                   | 38/72 (53 %)        |
| Genotipo 2                                                                                                                                                                                         | 14/15 (93 %)        | -                   |
| Genotipo 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                            | 12/12 (100 %)       | 2/3 (67 %)          |
| Genotipo 4                                                                                                                                                                                         | -                   | 4/5 (80 %)          |

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/ml.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/ml) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

#### *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/m<sup>2</sup> 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 13**

| <b>Tabella 13    Risposta virologica sostenuta: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza</b> |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | <b>Ribavirina 15 mg/kg/die<br/>interferone alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 volte la settimana</b> |
| Risposta generale <sup>a</sup> (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 – Popolazione pediatrica

##### *Ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b*

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti con epatite Cronica in età pediatrica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Di questi, sessanta tre avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85% (80/94) di tutti soggetti arruolati e 86% (54/63) con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una ricaduta durante i 5 anni di follow-up.

##### *Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b*

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

### Assorbimento

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 essere 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  $AUC_{0-\infty}$  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.

### Distribuzione

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.

### Biotrasformazione

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

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.

### Eliminazione

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una  $AUC_{0-12ore}$  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 ( $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{max}$  aumentate del 70 %). È 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 ( $AUC_{0-24}$  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.

#### **Popolazione pediatrica**

##### **Ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b**

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite cronica C sono stati valutati negli studi clinici. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano un dosaggio di peginterferone alfa-2b secondo la superficie corporea a 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{settimana}$ , la stima dell'esposizione normalizzata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 14-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$ . In questo studio le farmacocinetiche di ribavirina e peginterferone alfa-2b (a dosi normalizzate) erano simili a quelle riportate nel precedente studio di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

##### **Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b**

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina capsule 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 14**. Le farmacocinetiche di ribavirina e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

| <b>Tabella 14</b> Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di interferone alfa-2b e ribavirina capsule somministrati a bambini o adolescenti con epatite cronica C |                                                                  |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PARAMETRO</b>                                                                                                                                                                   | <b>Ribavirina</b><br>15 mg/kg/die in 2 dosi separate<br>(n = 17) | <b>Interferone alfa-2b</b><br>3 MUI/m <sup>2</sup> 3 volte la settimana<br>(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                                                                        |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) per ribavirina; AUC<sub>0-24</sub> (UI.h/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 dello 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 capsula:

Cellulosa microcristallina,  
Lattosio monoidrato,  
Croscarmellosa sodica,  
Povidone.

Involucro della capsula:

Gelatina,  
Titanio diossido (E171).

Stampa sulla capsula:

Shellac,  
Propilenglicole,  
Soluzione di ammoniaca, concentrata,  
Ferro ossido giallo (E172),  
Indigotina (E132),  
Titanio diossido (E171).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Flaconi - 36 mesi

Blister - 36 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Flaconi - Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Blister - Nessuna particolare condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le capsule di Ribavirina Mylan sono confezionate in:

- flaconcino in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con un tappo a vite a prova di bambino in polipropilene (PP).

Dimensioni delle confezioni da 84, 112, 140 e 168 capsule.

Blister:

Astuccio di cartone contenente 56 o 168 capsule rigide in blister in PVC/Aclar – Al

Blister a singola dose:

Astuccio di cartone contenente 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 capsule rigide in blister perforato a singola dose in PVC/Aclar – Al

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
United Kingdom.

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

EU/1/10/634/001

EU/1/10/634/002  
EU/1/10/634/003  
EU/1/10/634/004  
EU/1/10/634/005  
EU/1/10/634/006  
EU/1/10/634/007  
EU/1/10/634/008  
EU/1/10/634/009  
EU/1/10/634/010  
EU/1/10/634/011

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Giugno 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/>

Medicinale non più autorizzato

## ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Penn Pharmaceutical Services Ltd.  
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP2 3AA  
Regno Unito

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- **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

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1. dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

PSUR

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare gli PSUR relativi a questo prodotto in accordo con i requisiti stabiliti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) forniti dall'Articolo 10(7) della Direttiva 2001/83/CE e pubblicati sul portale web Europeo dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

**Medicinale non più autorizzato**

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Medicinale non più autorizzato**

**A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Cartone**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ribavirina Mylan 200 mg capsule rigide  
Ribavirina

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

Ciascuna capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56x1 capsule rigide  
84x1 capsule rigide  
112x1 capsule rigide  
140x1 capsule rigide  
168x1 capsule rigide  
56 capsule rigide  
84 capsule rigide  
112 capsule rigide  
140 capsule rigide  
168 capsule rigide

**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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Flaconi - Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Blister - Nessuna particolare condizione di conservazione.

**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**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
United Kingdom.

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

EU/1/10/634/001  
EU/1/10/634/002  
EU/1/10/634/003  
EU/1/10/634/004  
EU/1/10/634/005  
EU/1/10/634/006  
EU/1/10/634/007  
EU/1/10/634/008  
EU/1/10/634/009  
EU/1/10/634/010  
EU/1/10/634/011

**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 Mylan capsule rigide

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****Flaconcino****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ribavirina Mylan 200 mg capsule rigide  
Ribavirina

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

Ciascuna capsula contiene 200 mg di ribavirina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 capsule rigide  
112 capsule rigide  
140 capsule rigide  
168 capsule rigide

**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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata 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 30°C.

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

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
United Kingdom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/10/634/001  
EU/1/10/634/002  
EU/1/10/634/003  
EU/1/10/634/004

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER A SINGOLA UNITA'****PVC/Aclar - Alluminio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ribavirina Mylan 200 mg capsule rigide  
Ribavirina

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

Generics [UK] Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Ribavirina Mylan 200 mg capsule rigide ribavirina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso. Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Ribavirina Mylan e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Ribavirina Mylan
3. Come prendere Ribavirina Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ribavirina Mylan
6. Contenuto delle confezioni e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Ribavirina Mylan e a che cosa serve**

Ribavirina Mylan contiene il principio attivo ribavirina. Ribavirina Mylan arresta la moltiplicazione di molti tipi di virus, incluso il virus dell'epatite C. Ribavirina Mylan non deve essere utilizzato senza interferone alfa-2b, cioè Ribavirina Mylan non deve essere utilizzato da solo.

#### Pazienti adulti precedentemente non trattati:

L'associazione di Ribavirina Mylan con interferone alfa-2b è utilizzata per trattare pazienti di età a partire dai 3 anni con infezione da epatite C cronica (HCV). Per i bambini e gli adolescenti che pesano meno di 47 kg è disponibile una formulazione in soluzione.

#### Pazienti adulti precedentemente trattati:

L'associazione di Ribavirina Mylan con interferone alfa-2b viene utilizzata per trattare pazienti adulti con epatite C cronica, che hanno precedentemente risposto alla terapia con un interferone alfa da solo, ma che hanno recidiva di malattia.

Non sono disponibili i dati della sicurezza o dell'efficacia sull'uso di Ribavirina Mylan con interferone pegilato o altre forme di interferone (cioè non alfa-2b).

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ribavirina Mylan**

##### **Non prenda Ribavirina Mylan:**

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

- è **allergico** (ipersensibile) alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).>.
- ha **una gravidanza in corso o sta progettando una gravidanza** (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").
- sta **allattando**.
- ha sofferto di problemi **cardiaci** negli ultimi 6 mesi.
- soffre di malattie gravi che la rendono debole.

- soffre di gravi malattie **renali** e/o è in emodialisi.
- soffre di un grave problema al **fegato** diverso dall'epatite cronica C.
- soffre di **alterazioni ematiche**, come anemia (basso numero di globuli rossi), talassemia, anemia falciforme.
- soffre di epatite autoimmune o di ogni altra alterazione del **sistema immunitario**.
- sta assumendo medicinali che sopprimono il sistema immunitario (che la protegge dalle infezioni e da alcune malattie).

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

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

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ribavirina Mylan.

Cerchi **immediatamente** assistenza medica 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 Mylan capsule rigide non è raccomandato. Una soluzione orale a base di ribavirina è disponibile per bambini di 3 anni e più e adolescenti di peso inferiore a 47 kg.

Informi **il medico** se lei o il 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 questo medicinale (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- è una donna in **età fertile** (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").
- è un **uomo** e la sua partner è in età fertile (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").
- 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 Mylan 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 durante il trattamento a lungo termine con Ribavirina Mylan in terapia di associazione con un interferone alfa. È necessario lavare a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli dal dentista. 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 Mylan 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.

### Bambini e adolescenti:

L'uso di Ribavirina Mylan non è raccomandato per bambini di età inferiore ai 3 anni. Una soluzione orale di ribavirina è disponibile per bambini di 3 anni e più e adolescenti di peso inferiore a 47 kg.

Ricordi di leggere il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” del Foglio Illustrativo di interferone alfa-2b prima di iniziare la terapia di associazione.

### Altri medicinali e Ribavirina Mylan

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- 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, il rischio 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 Mylan 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 certo se Ribavirina Mylan alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se ciò dovesse verificarsi il medico deciderà se modificare il suo trattamento con Ribavirina Mylan.  
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 dell'acido lattico nel corpo) e 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 “Altri medicinali e Ribavirina Mylan” del foglio illustrativo dell'interferone alfa-2b prima di iniziare la terapia di associazione con Ribavirina Mylan.

### Ribavirina Mylan con cibi e bevande

Ribavirina Mylan deve essere assunta con i pasti. Vedere paragrafo 3.

### Gravidanza, allattamento e fertilità

#### Gravidanza

Se lei è in **gravidanza** non deve prendere Ribavirina Mylan. Ribavirina Mylan può essere molto dannoso per il suo bambino non ancora nato (embrione).

I pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare **molta attenzione** nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- **Ragazza o donna** in età fertile:

Prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Deve discutere di questo argomento con il medico.

- **Uomini:**

Non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso.

Lei o la sua partner di sesso femminile dovete utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Discuta di questo argomento con il medico (vedere paragrafo "Non prenda Ribavirina Mylan").

Se lei è una donna **in allattamento** non deve utilizzare Ribavirina Mylan. Sospenda l'allattamento prima di cominciare a prendere Ribavirina Mylan.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ribavirina Mylan non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari mentre il l'interferone alfa-2b potrebbero alterare la sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Pertanto, non guidi e non usi macchinari se il trattamento le causa stanchezza, sonnolenza o confusione.

### **Ribavirina Mylan contiene lattosio**

Ogni capsula di Ribavirina Mylan contiene una piccola quantità di **lattosio**.

Se le è stato detto dal medico che ha **un'intolleranza ad alcuni zuccheri**, consulti con lui prima di assumere questo medicinale.

## **3. Come prendere Ribavirina Mylan**

### Informazioni generali su come prendere Ribavirina Mylan

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

Prenda sempre questo medicinale esattamente come il medico o il farmacista le ha detto. 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 Mylan 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 capsule rigide che lei o il bambino di cui si prende cura deve prendere, prescriverle una diversa confezione di Ribavirina Mylan, e/o modificare la durata del trattamento.
- Se lei o il bambino sviluppa gravi problemi renali o al fegato, questo trattamento sarà sospeso.

La dose raccomandata, 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 Mylan.
2. Legga tutto sulla stessa linea per visualizzare il numero di capsule rigide 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.

| <b>Ribavirina Mylan capsule rigide per uso orale - dosaggio basato secondo il peso</b> |                                                     |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| Se l' <b>adulto</b> pesa<br><b>(kg)</b>                                                | Dose giornaliera<br>abituale di Ribavirina<br>Mylan | Numero di capsule da 200 mg |

|                                            |                                                                              |                                            |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| < 65                                       | 800 mg                                                                       | 2 capsule al mattino e 2 capsule alla sera |
| 65 – 80                                    | 1.000 mg                                                                     | 2 capsule al mattino e 3 capsule alla sera |
| 81 – 105                                   | 1.200 mg                                                                     | 3 capsule al mattino e 3 capsule alla sera |
| > 105                                      | 1.400 mg                                                                     | 3 capsule al mattino e 4 capsule alla sera |
|                                            |                                                                              |                                            |
| Se il <b>bambino/adolescente</b> pesa (kg) | Dose giornaliera abituale di Ribavirina Mylan                                | Numero di capsule da 200 mg                |
| 47 – 49                                    | 600 mg                                                                       | 1 capsula al mattino e 2 capsule alla sera |
| 50 – 65                                    | 800 mg                                                                       | 2 capsule al mattino e 2 capsule alla sera |
| > 65                                       | vedere il dosaggio degli adulti e il corrispondente numero di capsule rigide |                                            |

Assuma la dose prescritta per bocca con acqua durante i pasti. Non mastichi le capsule rigide. Per i bambini o adolescenti che non possono deglutire la capsula rigida, è disponibile una soluzione orale di ribavirina.

Ricordi: Ribavirina Mylan 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 Mylan, 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 Mylan di quanto deve

Lo comunichi al medico o al farmacista non appena possibile.

#### Se dimentica di prendere Ribavirina Mylan

Se si autosomministra il trattamento, o se assiste il bambino che prende Ribavirina Mylan in associazione con interferone alfa-2b, assuma/somministri la dose dimenticata non appena possibile nello stesso giorno. Se salta la dose di un intero giorno, consulti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Legga anche il paragrafo "Possibili effetti indesiderati" del foglio illustrativo dell'interferone alfa-2b.

Come tutti i medicinali, questo medicinale utilizzato in associazione con un interferone alfa, può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano manifestarsi, essi possono necessitare, nel caso si presentassero, dell'attenzione di un medico.

#### Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale:

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con ribavirina 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 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 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 1-12 anni, dopo aver completato il trattamento.

**Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento di 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.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con la terapia di associazione con Ribavirina Mylan capsule rigide e un interferone alfa **negli adulti**:

*Molto comune (colpisce più di 1 su 10 pazienti)*

- 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),
- 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,
- pelle 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.

*Comune (colpisce da 1 a 10 su 100 pazienti)*

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue dette piastrine che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo, diminuzione di alcuni tipi 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, psorisi, mani e polsi ingrossati o gonfi, sensibilità sole, eruzione cutanea con lesioni in rilievo o 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.

*Non comune (colpisce da 1 a 10 su 1.000 pazienti)*

- 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.

*Raro (colpisce da 1 a 10 su 10.000 pazienti)*

- 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 o gonfiore alle ghiandole),
- vasculiti.

*Molto raro (colpisce meno di 1 su 10.000 pazienti)*

- suicidio.
- ictus (eventi cerebrovascolari)

*Non nota la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili*

- 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],
- cambio di colore della lingua.

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con la associazione di Ribavirina Mylan e un interferone alfa-2b **in bambini e adolescenti**:

*Molto comune (colpisce più di 1 su 10 pazienti)*

- 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.

*Comune (colpisce da 1 a 10 su 100 pazienti)*

- 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, 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 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 rettili, incontinenza, aumento dell'appetito, infiammazione della membrana dello stomaco e dell'intestino, disturbi di stomaco, perdita di feci,
- minzione anormale, 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).

*Non comune (colpisce da 1 a 10 su 1.000 pazienti)*

- 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.

Il tentativo di farsi del male è stato riportato anche in adulti, bambini e adolescenti.

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

- anemia aplastica, aplasia delle cellule della serie rossa (che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi); questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia,
- delirio,
- infezione delle vie aeree superiori o inferiori,
- infiammazione del pancreas,
- grave eruzione cutanea che può essere associata a vesciche in bocca, nel naso, agli occhi e ad altre membrane mucose (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson), necrolisi tossica epidermica (vesciche e desquamazione dello strato superiore della pelle).

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati anche riportati con l'associazione di Ribavirina Mylan 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, della labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà a deglutire o a respirare),
- sindrome 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, bruciori di stomaco, movimento intestinale fastidioso o doloroso,
- reazioni da ipersensibilità acuta compresa orticaria (pufi), 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 Mylan in associazione con interferone alfa-2b può inoltre provocare:

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

**Le persone che si prende cura di lei deve informare immediatamente il medico se avverte uno qualsiasi di questi sintomi.**

Nei pazienti coinfecti HCV/HIV trattati con Ribavirina Mylan associata a peginterferone alfa-2b è maggiore il rischio di acidosi lattica, disfunzione epatica e anomalie del sangue (riduzione del numero di globuli rossi o bianchi che combattono le infezioni, e cellule che coagulano il sangue, dette piastrine).

Nei pazienti coinfecti HCV/HIV trattati con ribavirina in associazione a peginterferone alfa-2b sono stati rilevati inoltre i seguenti effetti indesiderati: candidosi orale, alterazioni della quantità e della distribuzione del grasso corporeo, diminuzione dei globuli bianchi, diminuzione dell'appetito, aumento della quantità di gamma glutamil transferasi (un enzima prodotto dal fegato, associato al danneggiamento precoce delle cellule epatiche), dolore alla schiena, aumento della quantità di amilasi

(un enzima presente nel sangue) e dell'acido lattico, epatite, aumento della quantità di lipasi (l'enzima necessario per l'assorbimento e la digestione delle sostanze nutritive nell'intestino) e dolore agli arti.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione nazionale elencato all'Appendice V\*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### 5. Come conservare Ribavirina Mylan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è indicata sul flaconcino o sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare i flaconi a temperatura superiore ai 30°C.

Non vi è alcuna particolare condizione di conservazione per le capsule confezionate nei blister.

Non usi questo medicinale se nota descrizione di segni visibili di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### Cosa contiene Ribavirina Mylan

- Il principio attivo è ribavirina. Ciascuna capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina.
- Gli eccipienti sono croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone. L'involucro della capsula contiene gelatina e titanio diossido (E171). La stampa sull'involucro della capsula contiene gommalacca, propilenglicole, soluzione forte di ammoniaca, agenti coloranti (E172, E132, E171).

#### Descrizione dell'aspetto di Ribavirina Mylan e contenuto della confezione

La capsula rigida Ribavirina Mylan è una capsula bianca, opaca, rigida impressa con inchiostro verde.

Ribavirina Mylan capsule rigide è disponibile in diverse confezioni:

Flaconcino in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con un tappo a vite a prova di bambino in polipropilene (PP). Confezioni da 84, 112, 140 e 168 capsule.

Blister:

Astuccio di cartone contenente 56 o 168 capsule rigide in blister in PVC/Aclar – Al

Blister a singola dose:

Astuccio di cartone contenente 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 capsule rigide in blister perforato a singola dose in PVC/Aclar – Al

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il medico le prescriverà la confezione migliore per lei.

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Generics [UK] Limited,

Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
United Kingdom.

### **Produttore**

Penn Pharmaceutical Services Ltd  
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,  
Tredegar,  
Gwent, NP22 3AA  
Regno Unito

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

#### **България**

Generics [UK] Ltd  
Тел.: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

#### **Ceská republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

#### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50  
(Sweden)

#### **Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 351110

#### **Eesti**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Tlf: +30 210 9936410

#### **España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: +34 93 378 6400

#### **France**

Mylan SAS  
Tel: + 33 4 37 25 75 00

#### **Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Generics [UK] Ltd  
Tél/Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

#### **Magyarország**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

#### **Nederland**

Mylan B.V  
Tel: + +31 (0)33 2997080

#### **Norge**

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50  
(Sweden)

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: ++43 1 416 24 18

#### **Polska**

Mylan Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 5466400

#### **Portugal**

Mylan Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

#### **România**

Generics [UK] Limited  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

#### **Slovenija**

Generics [UK] Ltd  
Tél: +44 1707 853000

Tel: 1800 272 272  
or +353 (0)1 832 2250

**Ísland**

Mylan AB  
Sími: + 46 8-555 227 50  
(Sweden)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +357 24656165

**Latvija**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Lietuva**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

(United Kingdom)

**Slovenská republika**

Mylan s r. o  
Tel: + 421 2 32 604 901

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

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

Medicinale non più autorizzato

**Allegato IV**  
**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini di autorizzazione  
all'immissione in commercio**

Medicinale non più autorizzato

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC sugli PSUR di medicinali contenenti ribavirina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Questo PSUSA copre un periodo di un anno con una chiusura dei dati al 24 luglio 2013.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una valutazione di un segnale di iperpigmentazione della lingua, come richiesto nel precedente PSUR di ribavirina. Il numero di casi di pigmentazione della lingua segnalati ad oggi con ribavirina e/o peginterferone alfa 2b, anche se alcuni di essi non sono sufficientemente documentati, è significativo. Nei case report di letteratura, una dechallenge positiva (con lenta risoluzione dei sintomi) in genere è stata segnalata dopo l'interruzione della terapia antivirale che è a favore del nesso causale con il medicinale. Questa valutazione porta alla conclusione che la terapia duplice con ribavirina e peginterferone può indurre pigmentazione della lingua. Il PRAC pertanto raccomanda l'inclusione di questa reazione avversa nel paragrafo 4.8 del RCP delle formulazioni orali di prodotti contenenti ribavirina. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Inoltre, è stato osservato che le seguenti reazioni avverse al farmaco devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti ribavirina: tinnito, ipotensione, vasculite ed ischemia cerebrovascolare. Come tali il PRAC ha raccomandato che queste reazioni avverse al farmaco siano aggiunte alle informazioni sul prodotto di quei prodotti che non le contengono.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche tratte dal PRAC.

### **Motivi della raccomandazione della variazione dei termini di autorizzazione all'immissione in commercio**

In base alle conclusioni scientifiche relative ai medicinali contenenti ribavirina il CHMP ritiene che il rapporto beneficio-rischio dei medicinali contenenti il principio attivo ribavirina sia favorevole se soggetto alle variazioni proposte delle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini di autorizzazione all'immissione in commercio.