

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebetol 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 40 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Branca, opaca e impressa com tinta azul.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebetol é indicado, em associação com outros medicamentos, para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Rebetol é indicado, em associação com outros medicamentos, para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes), não tratados previamente e sem descompensação hepática (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e controlado por um médico com experiência no tratamento de hepatite C crónica.

Posologia

Rebetol tem de ser utilizado em associação, conforme descrito na secção 4.1.

Consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para informação adicional sobre prescrição específica desse produto e para mais recomendações posológicas na administração concomitante com Rebetol.

As cápsulas de Rebetol devem ser administradas por via oral, diariamente, em duas doses repartidas (de manhã e à noite) em conjunto com os alimentos.

Adultos

A dose e duração recomendadas de Rebetol dependem do peso do doente e do medicamento que é utilizado em associação. Por favor, consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol.

Nos casos em que não é feita uma recomendação específica de dose, deve ser utilizada a seguinte dose:

Peso do doente: < 75 kg = 1.000 mg e > 75 kg = 1.200 mg.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis em crianças com idade inferior a 3 anos.

Nota: Para os doentes com um peso < 47 kg, ou que não conseguem engolir cápsulas, por favor consulte o RCM de Rebetol solução oral 40 mg/ml.

A dose de Rebetol destinada a crianças e adolescentes é determinada pelo peso corporal do doente. Por exemplo, a dose com base no peso corporal utilizada em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b é indicada na **Tabela 1**. Por favor, consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol, pois alguns tratamentos combinados não são compatíveis com as normas orientadoras para alterações posológicas de Rebetol descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1 Dose de Rebetol com base no peso corporal quando usado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em doentes pediátricos		
Peso do doente (kg)	Dose diária de Rebetol	Número de cápsulas de 200 mg
47 – 49	600 mg	3 cápsulas ^a
50 – 65	800 mg	4 cápsulas ^b
> 65	Consultar as recomendações da dose em adultos	

a: 1 de manhã, 2 à noite

b: 2 de manhã, 2 à noite

Alterações posológicas em reações adversas

Alterações posológicas em adultos

A redução de dose de Rebetol depende da posologia inicial de Rebetol, que por sua vez depende do medicamento utilizado em associação com Rebetol.

Caso um doente tenha uma reação adversa grave, potencialmente relacionada com Rebetol, a dose de Rebetol deve ser alterada ou suspensa, se apropriado, até ao desaparecimento da reação adversa ou diminuição da sua gravidade.

A **Tabela 2** indica normas orientadoras sobre alterações posológicas e suspensão do tratamento baseadas na concentração de hemoglobina, condição cardíaca e concentração de bilirrubina indireta do doente.

Tabela 2 Controlo de Reações Adversas		
Valores laboratoriais	Reduzir a dose de Rebetol* se:	Suspender Rebetol se:
Hemoglobina em doentes Sem Doença Cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina: Doentes com Antecedentes de Doença Cardíaca Estável	redução ≥ 2 g/dl da hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)	< 12 g/dl apesar de 4 semanas com dose reduzida
Bilirrubina – Indireta	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (adultos)

*Para doentes a receber uma dose de 1.000 mg (< 75 kg) ou 1.200 mg (>75 kg), a dose de Rebetol deve ser reduzida para 600 mg/dia (administrando uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite). Se a alteração reverter, Rebetol pode ser retomado com 600 mg por dia, e aumentado posteriormente para 800 mg dia, de acordo com o critério do médico assistente. No entanto, não é recomendado retomar doses mais elevadas.

Para doentes a receber uma dose de 800 mg (<65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) ou 1.400 mg (> 105 kg), a 1ª redução da dose de Rebetol é de 200 mg/dia (exceto em doentes que recebem 1.400 mg, em que a redução da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a 2ª redução da dose de Rebetol é de 200 mg/dia adicionais. Doentes cuja dose de Rebetol seja reduzida para 600 mg por dia recebem uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite.

Em caso de reação adversa grave potencialmente relacionada com medicamentos administrados em associação com Rebetol, consultar os respetivos RCM desses medicamentos pois alguns tratamentos combinados não são compatíveis com as normas orientadoras para alterações posológicas ou suspensão de Rebetol descritas na **Tabela 2**.

Alterações posológicas em doentes pediátricos

As reduções posológicas em doentes pediátricos, sem doença cardíaca, seguem as normas orientadoras para doentes adultos sem doença cardíaca relativamente aos níveis de hemoglobina (**Tabela 2**).

Não existem dados em doentes pediátricos com doença cardíaca (ver secção 4.4).

A **Tabela 3** indica normas orientadoras para suspensão baseadas nas concentrações de bilirrubina indireta do doente.

Tabela 3 Controlo de Reações Adversas	
Valores laboratoriais	Suspender Rebetol se:
Bilirrubina – Indireta	> 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (crianças e adolescentes tratados com interferão alfa-2b), ou > 4 mg/dl (durante > 4 semanas) (crianças e adolescentes tratados com peginterferão alfa-2b)

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Não parece existir um efeito significativo relacionado com a idade sobre a farmacocinética da Rebetol. Contudo, à semelhança do que se verifica nos doentes mais jovens, a função renal tem que ser avaliada antes da administração de Rebetol (ver secção 5.2).

Doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes)

Rebetol pode ser utilizado em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b (ver secção 4.4). A escolha da formulação de Rebetol baseia-se nas características individuais do doente. A segurança e eficácia de ribavirina utilizada em associação com antivíricos de ação direta nesta população não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para mais recomendações sobre posologia na administração concomitante.

Compromisso renal

A farmacocinética de Rebetol encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à redução da depuração aparente da creatinina observada nestes doentes (ver secção 5.2). Nestas circunstâncias, recomenda-se proceder à avaliação da função renal em todos os doentes antes do início do tratamento com Rebetol. Aos doentes adultos com compromisso renal moderado (clearance da creatinina de 30-50 ml/minuto) devem ser administradas, alternando diariamente, doses de 200 mg e 400 mg. Aos doentes adultos com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/minuto) e doentes com Doença Renal de Fase Terminal (ESRD) ou em hemodiálise deve ser administrado 200 mg/dia de Rebetol. A **Tabela 4** indica normas orientadoras sobre alteração da dose em doentes com disfunção renal. Os doentes com compromisso da função renal devem ser mais cuidadosamente monitorizados em relação ao desenvolvimento de anemia. Não existem dados sobre a alteração de dose em doentes pediátricos com compromisso renal.

Tabela 4 Alteração Posológica para Compromisso Renal em Doentes Adultos	
Depuração da Creatinina	Dose de Rebetol (por dia)
30 a 50 ml/min	Alternar as doses de 200 mg e 400 mg, dia sim, dia não
Inferior a 30 ml/min	200 mg por dia
Hemodiálise (ESRD)	200 mg por dia

Compromisso hepático

Não parece existir interação farmacocinética entre o Rebetol e a função hepática (ver secção 5.2). Para utilização em doentes com cirrose descompensada, consultar o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol.

Modo de administração

Rebetol deve ser administrado por via oral com alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3). Em mulheres em idade fértil, o tratamento com Rebetol só pode ser instituído após ser obtido um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento.
- Amamentação.
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4).
- Hemoglobinopatias (p.ex., talassemia, anemia de células falciformes).

Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para contraindicações específicas para estes medicamentos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rebetol tem que ser utilizado em associação com outros medicamentos (ver secção 5.1).

Por favor, consulte o RCM de (peg)interferão alfa para mais informação sobre recomendações na monitorização e gestão das reações adversas listadas em baixo antes de iniciar o tratamento, ou outras precauções associadas ao (peg)interferão alfa.

Existem várias reações adversas graves associadas ao tratamento em associação de Rebetol com (peg)interferão alfa. Estas incluem:

- Efeitos graves psiquiátricos e do sistema nervoso central (tais como depressão, ideação suicida, tentativa de suicídio e comportamento agressivo, etc.)
- Inibição do crescimento em crianças e adolescentes, que em alguns doentes pode ser irreversível
- Tirotropina (TSH) aumentada em crianças e adolescentes
- Afeções oculares graves
- Afeções dentárias e periodonticas

População pediátrica

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b até à idade adulta, é importante considerar que este tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que pode ser irreversível em alguns doentes. A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso.

Hemólise

Foi observada, em ensaios clínicos, uma descida dos níveis de hemoglobina para valores < 10 g/dl em até 14 % dos doentes adultos e 7 % das crianças e dos adolescentes tratados com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b. Embora Rebetol não exerça quaisquer efeitos cardiovasculares diretos, a anemia associada a Rebetol poderá provocar deterioração da função cardíaca, ou exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, Rebetol tem que ser administrado com precaução a indivíduos com doença cardíaca preexistente (ver secção 4.3). O estado cardíaco tem que ser avaliado antes do início do tratamento e monitorizado clinicamente durante o

tratamento; o tratamento tem que ser interrompido caso se verifique qualquer agravamento do estado cardíaco (ver secção 4.2).

Cardiovascular

Os doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou doenças arritmicas prévias ou atuais têm que ser mantidos sob cuidadosa vigilância. Recomenda-se a realização de eletrocardiogramas, antes e durante o curso terapêutico, em doentes com alterações cardíacas preexistentes. Embora as arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) respondam geralmente à terapêutica convencional, poderão justificar a suspensão do tratamento. Não existem dados em crianças ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Risco teratogénico

Antes de iniciar o tratamento com Rebetol, o médico assistente deve informar exhaustivamente tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino, do risco teratogénico de Rebetol, da necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes e de forma contínua, da possibilidade de falta de eficácia dos métodos contraceptivos e de possíveis consequências na gravidez, caso ocorra durante ou após o tratamento com Rebetol (ver secção 4.6). Para monitorização laboratorial da gravidez, por favor consultar Exames laboratoriais.

Hipersensibilidade aguda

Em caso de desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade aguda (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), o tratamento com Rebetol tem que ser imediatamente suspenso e instituída uma terapêutica clínica apropriada. O aparecimento de erupções cutâneas transitórias não justifica a interrupção do tratamento.

Função hepática

Qualquer doente que desenvolva alterações significativas da função hepática durante o tratamento tem que ser mantido sob cuidadosa vigilância. Por favor consulte o RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para recomendações sobre suspensão do tratamento ou alteração de dose.

Compromisso renal

A farmacocinética de Rebetol encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à redução da depuração aparente da creatinina observada nestes doentes. Nestas circunstâncias, recomenda-se proceder à avaliação da função renal em todos os doentes antes do início do tratamento com Rebetol. Dado que em doentes com compromisso renal moderado e grave há um aumento substancial da concentração plasmática de ribavirina, o ajuste da dose de Rebetol é recomendado em doentes adultos com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Não existem dados disponíveis sobre a alteração de dose em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secções 4.2 e 5.2). Durante o tratamento devem ser monitorizadas cuidadosamente as concentrações de hemoglobina, e devem ser tomadas medidas corretivas se necessário (ver secção 4.2).

Potencial para exacerbar a imunossupressão

Foram descritas na literatura pancitopenia e supressão da medula óssea que ocorrem 3 a 7 semanas após a administração de peginterferão e Rebetol concomitantemente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível 4 a 6 semanas após a suspensão do tratamento antivírico do VHC com azatioprina concomitante e não voltou a ocorrer após reintrodução de qualquer um dos tratamentos individualmente (ver secção 4.5).

Coinfecção com VHC/VIH

Toxicidade mitocondrial e acidose láctica:

Devem ser tomadas precauções em doentes VIH-positivos coinfectados com VHC, tratados com um análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com o tratamento combinado interferão alfa/ribavirina. Na população VIH-positiva que recebe um regime de NRTI com administração de Rebetol, os médicos devem monitorizar cuidadosamente os marcadores de toxicidade mitocondrial e de acidose láctica. Para informação adicional ver secção 4.5.

Descompensação hepática em doentes coinfectados com VHC/VIH com cirrose avançada

Doentes coinfectados com cirrose avançada que recebem tratamento antirretrovírico combinado (cART) podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Outros fatores basais em doentes coinfectados que podem estar associados a um risco maior de descompensação hepática incluem o tratamento com didanosina e concentrações séricas de bilirrubina elevadas.

Os doentes coinfectados que recebem ambos os tratamentos antirretrovíricos (ARV) e anti-hepatite devem ser cuidadosamente monitorizados, avaliando a sua pontuação de Child-Pugh durante o tratamento. Por favor consulte os respetivos RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para recomendações sobre suspensão do tratamento ou alteração de dose. Os doentes que progredirem para descompensação hepática devem suspender imediatamente o tratamento anti-hepatite e o tratamento ARV deve ser reavaliado.

Alterações hematológicas em doentes coinfectados com VHC/VIH

Doentes coinfectados com VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b/ribavirina e cART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes monoinfetados com VHC. Embora a maioria deles possa ser controlada pela redução da dose, deve ser efetuada a monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos nesta população de doentes (ver secção 4.2 e “Testes laboratoriais” em baixo e secção 4.8).

Doentes tratados com Rebetol e zidovudina apresentam maior risco de desenvolver anemia; deste modo, não é recomendada a utilização concomitante de Rebetol e zidovudina (ver secção 4.5).

Doentes com contagens CD4 baixas

Em doentes coinfectados com VHC/VIH, estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança (N = 25) em indivíduos com contagens CD4 inferiores a 200 células/ μ l. Consequentemente, é necessária precaução no tratamento de indivíduos com contagens CD4 baixas.

Por favor consulte os respetivos RCM dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o Rebetol.

Exames laboratoriais

Todos os doentes têm que ser submetidos a análises hematológicas, análises bioquímicas do sangue (hemograma completo [CBC] e com contagem diferencial, contagem de plaquetas, eletrólitos, creatinina sérica, provas da função hepática, ácido úrico) e teste de gravidez antes do início do tratamento. Indicam-se seguidamente os valores basais considerados aceitáveis e utilizados como valores de referência antes do início do tratamento com Rebetol:

- Hemoglobina Adulto: ≥ 12 g/dl (sexo feminino); ≥ 13 g/dl (sexo masculino)
Crianças e adolescentes: ≥ 11 g/dl (sexo feminino); ≥ 12 g/dl (sexo masculino)

Estas avaliações laboratoriais devem ser realizadas nas semanas 2 e 4 de tratamento, e subsequentemente, a intervalos regulares em função das necessidades clínicas. O ARN-VHC deve ser medido periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

O nível de ácido úrico poderá aumentar com Rebetol devido a hemólise, pelo que se tem que monitorizar cuidadosamente o potencial de desenvolvimento de gota nos doentes com predisposição.

Lactose

Cada cápsula de Rebetol contém 40 mg de lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os resultados de estudos *in vitro* utilizando preparações de microsomas hepáticos humanos e do rato não revelaram a existência de qualquer metabolismo de Rebetol mediado pelas enzimas do citocromo P450. Rebetol não inibe as enzimas do citocromo P450. Os estudos de toxicidade não revelaram quaisquer provas de que Rebetol induz as enzimas hepáticas. Existe, portanto, um potencial mínimo de se registarem interações baseadas nas enzimas do citocromo P450.

Rebetol, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de interferão alfa peguilado e Rebetol concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração de Rebetol concomitantemente com azatioprina justifique o risco potencial, recomenda-se realizar uma monitorização hematológica rigorosa durante o uso concomitante da azatioprina para identificar sinais de mielotoxicidade, e logo que estes surjam, deve-se parar o tratamento com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Não se realizaram estudos de interação do Rebetol com outros medicamentos, com exceção do peginterferão alfa-2b, interferão alfa-2b e antiácidos.

Num estudo de farmacocinética de doses múltiplas, não se observaram interações farmacocinéticas entre o Rebetol e o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b.

Antiácidos

Verificou-se uma redução da biodisponibilidade de 600 mg de Rebetol após a sua administração concomitante com um antiácido contendo magnésio, alumínio e simeticone; a AUC_{0-12h} diminuiu 14 %. É possível que a redução da biodisponibilidade observada neste estudo fosse devida a um atraso na circulação de Rebetol ou a uma alteração do valor pH. Esta interação não é considerada clinicamente relevante.

Análogos nucleósidos

A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, Rebetol aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante de Rebetol e didanosina. Têm sido notificados casos de toxicidade mitocondrial, em particular acidose láctica e pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4).

Têm sido notificados casos de exacerbação de anemia devido ao Rebetol quando a zidovudina faz parte do regime utilizado no tratamento de VIH, contudo o mecanismo exato permanece por esclarecer. Não é recomendado o uso concomitante de Rebetol com zidovudina devido a um aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve ser considerada a possibilidade de substituição de

zidovudina num tratamento antirretrovírico (ART) associado, se este regime já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

Qualquer potencial para se registarem interações poderá persistir até dois meses (cinco semividas de Rebetol) após a suspensão do tratamento com Rebetol, devido à sua longa semivida (ver secção 5.2).

Não existem provas de interação de Rebetol com inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa ou com inibidores da protease.

Foram reportados na literatura, dados controversos sobre a administração concomitante de abacavir e Rebetol. Alguns dados sugerem que doentes coinfectados com VIH/VHC a receberem ART contendo abacavir podem estar em risco de ter uma taxa de resposta mais baixa ao tratamento com interferão peguilado/Rebetol. Deve haver precaução quando se administram concomitantemente os dois medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/contraceção em homens e mulheres

Doentes do sexo feminino

Rebetol não pode ser utilizado por doentes do sexo feminino grávidas (ver secções 4.3 e 5.3). Deve-se ter um cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino (ver secção 5.3). O tratamento com Rebetol só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento. Doentes do sexo feminino em idade fértil têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de nove meses após a conclusão do mesmo; no decurso desse período, têm que ser realizados mensalmente, por rotina, testes de gravidez. Caso a doente engravide durante o tratamento ou nos nove meses a seguir à suspensão do mesmo, tem que ser informada do risco teratogénico significativo de Rebetol para o feto (ver secção 4.4).

Doentes do sexo masculino e suas parceiras sexuais

Deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com Rebetol (ver secções 4.3, 4.4 e 5.3). Rebetol acumula-se a nível intracelular e é eliminada muito lentamente do organismo. Desconhece-se se o Rebetol contido no esperma exercerá os seus potenciais efeitos teratogénicos ou genotóxicos no embrião/feto humanos. Embora os dados em aproximadamente 300 gravidezes com exposição paterna ao Rebetol acompanhadas prospectivamente não tivessem demonstrado um risco aumentado de malformação em comparação com a população em geral, nem qualquer padrão específico de malformação, os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais em idade fértil têm que ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento com Rebetol e no período de seis meses após terminar o mesmo. Durante este período devem ser efetuados mensalmente testes de gravidez de rotina. Os homens cujas parceiras estiverem grávidas têm que receber indicações para utilizarem um preservativo a fim de reduzir ao mínimo o risco de libertação de Rebetol na parceira.

Gravidez

A utilização de Rebetol está contraindicada durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, Rebetol demonstrou ser teratogénico e genotóxico (ver secções 4.4 e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o Rebetol é excretado no leite humano. Dado o potencial de reações adversas em lactentes a serem amamentados, a amamentação tem que ser interrompida antes do início do tratamento.

Fertilidade

Dados pré-clínicos

- Fertilidade: Em estudos animais, o Rebetol produziu efeitos reversíveis sobre a espermatogénese (ver secção 5.3).
- Teratogenicidade: Foi demonstrado um potencial teratogénico e/ou embriocida significativo de Rebetol em todas as espécies animais em que foram realizados estudos adequados, com doses de apenas um vinte avos da dose recomendada para o homem (ver secção 5.3).
- Genotoxicidade: O Rebetol induz genotoxicidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rebetol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis; contudo, outros medicamentos utilizados em associação poderão exercer um efeito. Assim, os doentes que sintam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento têm que ser aconselhados a evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A questão de segurança mais evidente do Rebetol é a anemia hemolítica que ocorre nas primeiras semanas de tratamento. A anemia hemolítica associada ao tratamento com Rebetol pode levar à deterioração da função cardíaca e/ou agravamento de doença cardíaca pré-existente. Em alguns doentes foi também observado um aumento dos valores de ácido úrico e de bilirrubina indireta associado à hemólise.

As reações adversas descritas nesta secção são primariamente obtidas dos ensaios clínicos e/ou como reações adversas ao medicamento a partir de notificações espontâneas quando Rebetol foi utilizado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b.

Utilização de Ribavirina com antivirais de ação direta (DAA)

Com base na revisão de dados de segurança obtidos através de ensaios clínicos em adultos com DAA em associação com ribavirina, as reações adversas mais frequentemente identificadas como associadas à ribavirina foram anemia, náusea, vômito, astenia, fadiga, insónia, tosse, dispneia, prurido e erupção cutânea. Com exceção da anemia, a maioria destas reações adversas não foi grave e resolveu-se sem descontinuação do tratamento.

Por favor, consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para efeitos adversos adicionais notificados com estes medicamentos.

Adultos

Tratamento duplo com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b

A segurança de Rebetol cápsulas é avaliada com base nos dados obtidos em quatro ensaios clínicos realizados em doentes não previamente expostos ao interferão (não tratados anteriormente com interferão): dois ensaios estudaram o Rebetol em associação com o interferão alfa-2b e dois ensaios estudaram o Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b.

Os doentes que são tratados com interferão alfa-2b e Rebetol após terem sofrido uma recaída de um tratamento prévio com interferão ou que são tratados durante um período mais breve são suscetíveis de apresentar um melhor perfil de segurança que o abaixo descrito.

Resumo tabular das reações adversas em adultos

As reações adversas listadas na **Tabela 5** são baseadas na experiência obtida através de ensaios clínicos em doentes adultos não submetidos previamente a tratamento, tratados durante 1 ano, e na

utilização pós-comercialização. Na **Tabela 5** são também listadas para referência um certo número de reações adversas, geralmente atribuídas ao tratamento com interferon mas que têm sido notificadas no contexto do tratamento para a hepatite C (em associação com Rebetol). Consultar também as reações adversas descritas nos RCMs do peginterferon alfa-2b e interferon alfa-2b que podem ser atribuídas aos interferões em monoterapia. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 5 Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ou após a comercialização de Rebetol com interferon alfa 2b peguilado ou interferon alfa 2b	
Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sepsis), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias, bronquite, herpes simplex, sinusite, otite média, rinite, infeção do aparelho urinário
Pouco frequentes:	Infeção das vias aéreas inferiores
Raras:	Pneumonia*
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Muito raras:	Anemia aplástica*
Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia púrpura trombótica
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Raras:	Sarcoidose*, artrite reumatoide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lúpus eritematoso sistémico, vasculite, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, desidratação, aumento de apetite
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade, labilidade emocional, insónias
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, libido diminuída, apatia, sonhos anormais, choro
Pouco frequentes:	Tentativas de suicídio, crises de pânico, alucinações
Raras:	Distúrbios bipolares*
Muito raras:	Suicídio*
Desconhecido:	Ideação homicida*, mania*, mudança de estado mental
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas, xerostomia, problemas na concentração

Frequentes:	Amnésia, perda de memória, síncope, enxaqueca, ataxia, parestesia, disfonia, perda de paladar, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, alterações da atenção, tremor, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)*
Muito raras:	Hemorragia vascular cerebral*, isquemia vascular cerebral*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
Afeções oculares	
Frequentes:	Distúrbios da visão, visão embaçada, conjuntivite, irritação ocular, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco
Raras:	Hemorragias retinianas*, retinopattas (incluindo edema macular)*, oclusão arterial da retina*, oclusão venosa da retina*, neurite ótica*, edema papilar*, perda de acuidade visual ou campo visual*, exsudados retinianos
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens, diminuição da acuidade auditiva/perda da audição, acufenos, dor de ouvido
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raras:	Cardiomiopatia, arritmia*
Muito raras:	Isquemia cardíaca*
Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquemia periférica*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Dispneia, tosse
Frequentes:	Epistaxe, perturbações respiratórias, congestão das vias respiratórias, congestão dos seios perinasais, congestão nasal, rinorreia, aumento da secreção das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltrados pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
Frequentes:	Estomatite ulcerativa, estomatite, ulceração da boca, colite, dor no quadrante superior direito, dispepsia, refluxo gastroesofágico*, glossite, queilite, distensão abdominal, sangramento gengival, gengivite, fezes moles, alterações dentárias, obstipação, flatulência
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raras:	Colite isquêmica
Muito raras:	Colite ulcerativa*
Desconhecido:	Perturbações periodontais, perturbações dentárias, pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, prurido, secura de pele, erupção cutânea

Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores noturnos, hiperidrose, dermatite, acne, furúnculos, eritema, urticária, afeção da pele, hematomas, aumento da sudorese, textura de cabelo anormal, afeção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea
Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólise epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Artrite, dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades
Pouco frequentes:	Dor nos ossos, fraqueza muscular
Raras:	Rabdomiolise*, miosite*
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Frequência de micção, poliúria, alterações urinárias
Raras:	Falência renal, insuficiência renal*
Muito raras:	Síndrome nefrótica*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorrágia, perturbação menstrual, dismenorreia, dor mamária, alterações nos ovários, alterações vaginais. <u>Sexo masculino</u> : impotência, prostatite, disfunção erétil. Disfunção sexual (não especificada)*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, sintomas de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico edema periférico, mal-estar, sensação anormal, sede
Pouco frequentes:	Edema facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Diminuição de peso
Frequentes:	Murmúrio cardíaco

* Uma vez que Rebetol tem sido sempre prescrito com um produto de interferão alfa, e as reações adversas a medicamentos listadas incluídas refletindo a experiência pós-comercialização não permitem a quantificação exata da frequência, a frequência mencionada acima advém de ensaios clínicos em que se utiliza Rebetol em associação com o interferão alfa-2b (peguilado ou não peguilado).

Descrição de reações adversas selecionadas

Em 30 % dos doentes tratados com Rebetol e peginterferão alfa-2b e 37 % dos doentes tratados com Rebetol e interferão alfa-2b observou-se uma redução nas concentrações de hemoglobina de > 4 g/dl. Os níveis de hemoglobina diminuíram para valores inferiores a 10 g/dl em até 14 % dos doentes adultos e 7 % das crianças e dos adolescentes tratados com Rebetol em associação, quer com o peginterferão alfa-2b, quer com o interferão alfa-2b.

A maioria dos casos de anemia, neutropenia e trombocitopenia foi de natureza ligeira (graus 1 ou 2 da OMS). Ocorreram alguns casos de neutropenia mais grave em doentes tratados com Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b (grau 3 da OMS: 39 de 186 [21 %] e grau 4 da OMS: 13 de 186 [7 %]); foi também notificada leucopenia de grau 3 da OMS em 7 % deste grupo de tratamento.

Nalguns doentes tratados com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b em ensaios clínicos, foi observado um aumento nos valores de ácido úrico e bilirrubina indireta associado a hemólise, mas os valores regressaram aos níveis basais quatro semanas após o fim do tratamento. Entre os doentes com níveis de ácido úrico elevados, muito poucos doentes tratados com a

associação desenvolveram gota clínica, nenhum dos quais requereu modificação do tratamento ou suspensão dos ensaios clínicos.

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Para os doentes coinfectados com VHC/VIH que recebem Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b, outras reações adversas (que não foram notificados em doentes monoinfectados) que têm sido notificadas nos estudos com uma frequência > 5 % foram: candidíase oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), linfócitos CD4 diminuídos (8 %), apetite diminuído (8 %), gama-glutamyltransferase aumentada (9 %), dor nas costas (5 %), amilase aumentada (6 %), ácido láctico no sangue aumentado (5 %), hepatite citolítica (6 %), lipase aumentada (6 %) e dor nos membros (6 %).

Toxicidade mitocondrial

Foram notificadas toxicidade mitocondrial e acidose láctica em doentes seropositivos para o VIH a receber um regime de NRTI em associação com Rebetol para a coinfecção por VHC (ver secção 4.4).

Valores laboratoriais para os doentes coinfectados com VHC/VIH

Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorram mais frequentemente em doentes coinfectados com VHC/VIH, a maioria pode ser controlada pela alteração da dose e raramente foi necessária a suspensão prematura do tratamento (ver secção 4.4). As alterações hematológicas foram notificadas mais frequentemente em doentes a receber Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b, em comparação com os doentes a receber Rebetol em associação com o interferão alfa-2b. No Estudo 1 (ver secção 5.1), foi observada uma diminuição na contagem absoluta dos níveis de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³ em 4 % (8/194) dos doentes a receber Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 12 % (23/194) dos doentes tratados com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b.

Diminuição dos linfócitos CD4

O tratamento com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b foi associado a diminuições nas contagens absolutas das células CD4+ nas primeiras 4 semanas sem uma redução na percentagem de células CD4+. A diminuição nas contagens das células CD4+ foi reversível após redução da dose ou suspensão do tratamento. A utilização de Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b não teve qualquer impacto negativo observável no controlo da viremia do VIH durante o tratamento e o período de seguimento. Estão disponíveis dados de segurança limitados (N = 25) em doentes coinfectados com contagens das células CD4+ < 200/μl (ver secção 4.4).

Por favor consulte os respetivos RCM dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com o tratamento para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o Rebetol e outros medicamentos.

População pediátrica

Em associação com peginterferão alfa-2b

Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de peginterferão alfa-2b e Rebetol, foram necessários ajustes na dose em 25 % dos doentes, mais frequentemente em caso de anemia, neutropenia e perda de peso. No geral, o perfil de reações adversas em crianças e adolescentes foi semelhante ao observado em adultos, apesar de existir uma preocupação pediátrica específica relativa à inibição do crescimento. Foi observada inibição do crescimento durante o tratamento combinado até 48 semanas com interferão alfa-2b peguilado e Rebetol, que resultou em altura reduzida em alguns doentes (ver secção 4.4). A perda de peso e a inibição do crescimento foram muito frequentes durante o tratamento (no final do tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi de 15 percentis e 8 percentis, respetivamente) e houve uma redução da velocidade de crescimento (< 3º percentil em 70 % dos doentes).

No final das 24 semanas de seguimento pós-tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi ainda de 3 percentis e 7 percentis, respetivamente, e 20 % das crianças continuaram a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º percentil). Das 107 crianças noventa e quatro foram recrutadas para o estudo de seguimento a longo prazo de 5 anos. Os efeitos no crescimento foram menores nas crianças tratadas durante 24 semanas do que nas tratadas durante 48 semanas. De entre as crianças tratadas durante 24 ou 48 semanas, os percentis de altura por idade diminuíram 1.3 e 9.0 respetivamente, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento a longo prazo. Vinte e quatro por cento das crianças (11/46) tratadas durante 24 semanas e 40% das crianças (19/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição do percentil de altura para a idade > 15 desde o pré-tratamento até ao fim do seguimento de longo prazo de 5 anos em comparação com os percentis de base no pré-tratamento. Observou-se que onze por cento das crianças (5/46) tratadas durante 24 semanas e 13% das crianças (6/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição no percentil de altura para a idade de base >30 no final dos 5 anos de seguimento a longo prazo. Para o peso, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de peso para a idade diminuiu 1.3 e 5.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. Para o IMC, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de IMC para a idade diminuiu 1.8 e 7.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. A diminuição no percentil de altura médio no primeiro ano de seguimento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleia (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu o tratamento devido a uma reação adversa (trombocitopenia). A maior parte das reações adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos, incluindo dor no local de injeção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleia (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reações adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram nesta população de doentes foram nervosismo (8 %), agressividade (3 %), fúria (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotireoidismo (3 %) e 5 indivíduos receberam tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo/TSH aumentada.

Em associação com interferão alfa-2b

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes entre os 3 e os 16 anos de idade, tratados com tratamento combinado de interferão alfa-2b e Rebetol, 6 % suspenderam o tratamento devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população, de crianças e adolescentes, estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma média de altura de percentil 44, o que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua média de altura base (percentil 48). Vinte crianças (21 %) em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura > 30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). A altura final em adulto estava disponível para 14 destas crianças e demonstrou que 12 continuavam a apresentar défices no percentil >15, 10 a 12 anos após o final do tratamento. Durante o tratamento combinado até 48 semanas com interferão alfa-2b e Rebetol, observou-se inibição do crescimento que resultou em altura final reduzida em adulto em alguns doentes, não havendo a certeza da sua reversibilidade. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente mais proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4 % *versus* 1 %) durante o tratamento e durante os 6 meses de seguimento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outras reações adversas psiquiátricas (p. ex. depressão, labilidade emocional e sonolência)

(ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vômitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30 % dos doentes, maioritariamente por anemia e neutropenia.

Lista tabular de reações adversas na população pediátrica

As reações adversas notificadas listadas na **Tabela 6** são baseadas na experiência de dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes que utilizaram Rebetol com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 6 Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos em crianças e adolescentes com Rebetol em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b	
Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção fúngica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, nasofaringite, faringite estreptocócica, otite média, sinusite, abscesso dentário, gripe, herpes labial, herpes simplex, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Pouco frequentes	Pneumonia, ascaríase, enterobíase, herpes zóster, celulite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas	
Muito frequentes:	Hipotiroidismo
Frequentes:	Hipertiroidismo, virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia, aumento do apetite, diminuição do apetite
Frequentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, labilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, agressividade, confusão, afeção da confiança, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, alteração de humor, instabilidade psicomotora, nervosismo, perturbação do sono, sonhos invulgares, apatia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, alteração emocional, medo, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Hipercinesia, tremores, disfonia, parestesias, hipostesias, hiperestesias, dificuldade em manter a concentração, sonolência, perturbação na atenção, pouca qualidade no sono
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, hiperatividade psicomotora
Afeções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afeção da glândula lacrimal

Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Frequentes:	Taquicardia, palpitações
Vasculopatias	
Frequentes:	Palidez, rubor
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vômitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite, estomatite aftosa, dispepsia, queilite, glossite, refluxo gastroesofágico, doença rectal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afeção dentária, desconforto gástrico, dor oral
Pouco frequentes:	Gengivite
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperidrose, acne, afeção cutânea, afeção ungueal, descoloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
Pouco frequentes:	Distúrbios de pigmentação, dermatite atópica, exfoliação da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contractura muscular
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária, proteinúria
Doença dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Pouco frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (redução da altura e/ou do peso para a idade)

Frequentes:	Níveis de hormona estimuladora da tiroide aumentados no sangue, tiroglobulina aumentada
Pouco frequentes:	Anticorpo anti-tiróideu positivo
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes:	Laceração cutânea
Pouco frequentes:	Contusão

A maior parte das alterações dos valores laboratoriais no ensaio clínico com Rebetol/peginterferão alfa-2 foram ligeiras a moderadas. Algumas diminuições na hemoglobina, glóbulos brancos, plaquetas, neutrófilos e aumentos na bilirrubina podem requerer uma redução da dose ou suspensão permanente do tratamento (ver secção 4.2). Embora se tenha observado alterações dos valores laboratoriais em alguns doentes no ensaio clínico quando tratados com Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b, os valores voltaram aos níveis basais algumas semanas após o fim do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos com Rebetol utilizado em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b, a sobredosagem máxima notificada correspondeu a uma dose total de 10 g de Rebetol (50 cápsulas x 200 mg) e 39 MUI de interferão alfa-2b (13 injeções subcutâneas de 3 MUI cada), administrada num único dia por um doente numa tentativa de suicídio. O doente foi mantido sob observação durante dois dias no serviço de urgência sem que fossem detetados, durante esse período, quaisquer reações indesejáveis resultantes da sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, antivirais para o tratamento de infeções por VHC, código ATC: J05AP01

Mecanismo de ação

A ribavirina (Rebetol) é um análogo nucleósido sintético que demonstrou possuir atividade *in vitro* contra alguns vírus ARN e ADN. Desconhece-se o mecanismo através do qual o Rebetol em associação com outros medicamentos exerce os seus efeitos relativamente ao VHC. Foram investigadas em vários ensaios clínicos formulações orais de Rebetol em monoterapia para o tratamento da hepatite C crónica. Os resultados destas investigações revelaram que o Rebetol em monoterapia não exercia qualquer efeito na eliminação do vírus da hepatite (ARN-VHC) ou na melhoria da histologia hepática após 6 a 12 meses de tratamento e um período de seguimento de 6 meses.

Eficácia e segurança clínicas

Rebetol em associação com Antivíricos de Ação Direta (DAA):

Por favor consulte o RCM do respetivo DAA para descrição completa dos dados clínicos para essa associação.

Neste RCM, apenas se encontra descrita a utilização de Rebetol do desenvolvimento original com (peg)interferão alfa-2b.

Tratamento duplo com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b:

O uso de Rebetol num tratamento associado com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b foi avaliado em numerosos ensaios clínicos. Os doentes elegíveis para estes ensaios apresentavam hepatite C crónica confirmada por uma análise por reação de polimerização em cadeia (PCR) positiva para o ARN-VHC (> 30 UI/ml), uma biópsia hepática consistente com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para hepatite crónica e níveis séricos alterados de ALT.

Doentes não submetidos previamente a tratamento

Três ensaios investigaram o uso de interferão em doentes não expostos previamente a tratamento, dois com Rebetol + interferão alfa-2b (C95-132 e I95-143) e um com Rebetol + peginterferão alfa-2b (C/I98-580). Em todos os casos o tratamento prosseguiu durante um ano com um período de seguimento de seis meses. A resposta mantida no final do período de seguimento aumentou significativamente com a adição de Rebetol ao interferão alfa-2b (41 % vs. 16 %, $p < 0,001$).

Nos ensaios clínicos C95-132 e I95-143, o tratamento combinado de Rebetol + interferão alfa-2b demonstrou ser significativamente mais eficaz do que a monoterapia de interferão alfa-2b (duplicação da resposta mantida). O tratamento combinado reduziu igualmente a taxa de recaída. Este facto foi comprovado em relação a todos os genótipos de VHC, em particular ao Genótipo 1, em que a taxa de recidiva diminuiu 30 % relativamente ao interferão alfa-2b em monoterapia.

No ensaio clínico C/I98-580, trataram-se 1.530 doentes não previamente expostos a tratamento durante um ano com um dos seguintes regimes associados:

- Rebetol (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) (n = 511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 micrograma/kg/semana durante 11 meses) (n = 514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dia) + interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) (n = 505).

Neste ensaio, a associação de Rebetol e peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) foi significativamente mais eficaz do que a associação de Rebetol e interferão alfa-2b, particularmente em doentes infetados com o Genótipo 1. A resposta mantida foi avaliada com base na taxa de resposta registada seis meses após a suspensão do tratamento.

O genótipo do VHC e a carga vírica basal são fatores de prognóstico que afetam, reconhecidamente, as taxas de resposta. Contudo, as taxas de resposta neste ensaio demonstraram ser também dependentes da dose de Rebetol administrada em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b. Nos doentes que receberam > 10,6 mg/kg de Rebetol (dose de 800 mg num doente típico com um peso corporal de 75 kg), independentemente do genótipo ou da carga vírica, as taxas de resposta foram significativamente mais elevadas do que nos doentes que receberam ≤ 10,6 mg/kg de Rebetol (**Tabela 7**), enquanto que as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de Rebetol foram ainda mais elevadas.

Tabela 7 Taxas de resposta virológica mantida com Rebetol + peginterferão alfa-2b (por dose de Rebetol [mg/kg], genótipo e carga vírica)				
Genótipo de VHC	Dose de Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos os Genótipos	Todos	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genótipo 1	Todos	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genótipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %

Genótipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genótipo 2/3	Todos	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg)
P0,5/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + peginterferão alfa-2b (1,5 a 0,5 microgramas/kg)
I/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + interferão alfa-2b (3 MUI)

Num ensaio separado, 224 doentes com genótipo 2 ou 3 receberam peginterferão alfa-2b, 1,5 microgramas/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com ribavirina 800 mg – 1.400 mg p.o. durante 6 meses (com base no peso corporal, apenas três doentes com um peso > 105 kg receberam a dose de 1.400 mg) (**Tabela 8**). Vinte e quatro % tinham fibrose em ponte ou cirrose (3/4 no índice de Knodell).

Tabela 8 Resposta Viroológica no Final do Tratamento, Resposta Viroológica Mantida e Recidiva por Genótipo do VHC e Carga Vírica *			
	Rebetol 800-1.400 mg/dia e peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg uma vez por semana		
	Resposta no Final do Tratamento	Resposta Viroológica Mantida	Recidiva
Todos os Doentes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	5 % (1/20)
	> 600.000 UI/ml	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600.000 UI/ml	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600.000 UI/ml	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Qualquer doente com um nível de ARN-VHC não detetável na visita de seguimento da semana 12 e sem dados na visita de seguimento da semana 24 foi considerado um respondedor com resposta mantida. Qualquer doente sem dados na semana 12 de seguimento e após a mesma foi considerado como sendo não-respondedor na semana 24 de seguimento.

A duração de tratamento de 6 meses neste ensaio foi melhor tolerada do que o tratamento de um ano no ensaio *pivot* sobre a associação; para a suspensão do tratamento 5 % vs. 14 %, para a alteração da dose 18 % vs. 49 %.

Num ensaio não comparativo, 235 doentes com genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml) receberam peginterferão alfa 2-b, 1,5 micrograma/Kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com uma dose de Rebetol ajustada ao peso. A taxa de resposta mantida global após um tratamento de 24 semanas de duração foi de 50 %. Quarenta e um por cento dos indivíduos (97/235) apresentaram níveis plasmáticos de ARN-VHC não detetáveis, na semana 4 e na semana 24 de tratamento. Neste subgrupo, houve uma taxa de resposta virológica mantida de 92% (89/97). A elevada taxa de resposta mantida neste subgrupo de doentes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospectivamente (n=48).

Dados históricos limitados indicam que o tratamento durante 48 semanas pode estar associado a uma taxa de resposta mantida mais elevada (11/11) e com um risco mais baixo de recidiva (0/11 em comparação com 7/96 após 24 semanas de tratamento).

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de peginterferão alfa-2b/Rebetol [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg por via subcutânea uma vez por semana ambos em associação com Rebetol 800 a 1.400 mg, p.o. por dia (dividido em duas doses)] e peginterferão alfa-2a 180 µg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg p.o. diariamente (dividido em duas doses) em 3.070 doentes adultos não previamente submetidos a tratamento, com o genótipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao

tratamento foi medida pela Resposta Viroológica Mantida (RVM) que é definida por ARN-VHC indetetável na semana 24 após tratamento (ver **Tabela 9**).

Tabela 9 Resposta virológica na semana 12 de tratamento, resposta no final do tratamento, taxa de recidiva* e Resposta Viroológica Mantida (RVM)

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferão alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferão alfa-2a 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetetável na Semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Resposta no final do tratamento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVM*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVM em doentes com ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* doseamento de ARN-VHC por PCR, com limite mínimo de quantificação de 27 UI/ml

Falta de resposta virológica precoce na semana 12 de tratamento (ARN-VHC detetável com redução do valor base < 2log₁₀) foi um critério para suspender o tratamento.

As taxas de resposta virológica mantida foram semelhantes nos três grupos de tratamento. Em doentes de origem Afro-Americana (que é conhecido como sendo um fraco fator de prognóstico para a erradicação do VHC), o tratamento combinado peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol, resultou numa taxa de resposta virológica mantida superior quando comparado com a dose de peginterferão alfa-2b 1 µg/kg. Na dose de peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg mais Rebetol, a taxa de resposta virológica mantida foi inferior em doentes com cirrose, em doentes com níveis de ALT normais, em doentes com carga vírica basal > 600.000 UI/ml e em doentes > 40 anos de idade. Doentes caucasianos tiveram taxas de resposta virológica mantida superiores quando comparados com doentes Afro-Americanos. Entre os doentes com ARN-VHC indetetável no final do tratamento, a taxa de recidiva foi 24%.

Previsibilidade da resposta virológica mantida em doentes não submetidos previamente a tratamento

A resposta virológica na semana 12, é definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 2-log ou níveis indetetáveis de ARN-VHC. Resposta virológica na semana 4, definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 1-log ou níveis de ARN-VHC indetetáveis. Estes pontos no tempo (Semana 4 de tratamento e semana 12 de tratamento) têm demonstrado ser preditivos da resposta mantida (**Tabela 10**).

Tabela 10 Valor preditivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em tratamento combinado de peginterferão 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1.400 mg						
	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem resposta mantida	Valor preditivo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor preditivo
Genótipo 1*						
Na semana 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)

ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Na semana 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genótipo 2,3**						
Na semana 12 (n=215)						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genótipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas

** Genótipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas

*** Os resultados apresentados são de um ponto temporal único. Um doente pode não ter um resultado ou ter um resultado diferente para a semana 4 ou semana 12.

† Os seguintes critérios foram usados no protocolo: Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é $< 2 \log_{10}$. Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é $\geq 2 \log_{10}$ e reanálise de ARN-VHC na semana 24 positiva.

*reflete os doentes com dados disponíveis da Semana 12

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada na **Tabela 11**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber Rebeto (800 mg/dia) mais peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) ou Rebeto (800 mg/dia) mais interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) durante 48 semanas, com um período de seguimento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi um estudo aleatorizado, monocêntrico, que incluiu 95 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber Rebeto (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais peginterferão alfa-2b (100 ou 150 µg/semana com base no peso) ou Rebeto (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana). A duração do tratamento foi de 48 semanas com um período de seguimento de 6 meses, com exceção dos doentes infectados pelos genótipos 2 ou 3 e carga vírica < 800.000 UI/ml (Amplicor), que foram tratados durante 24 semanas com um período de seguimento de 6 meses.

Tabela 11 Resposta virológica mantida com base no genótipo após Rebeto em associação com o peginterferão alfa-2b em doentes coinfectados com VHC/VIH

	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	Rebeto (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Rebeto (800 mg/dia) + interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p ^a	Rebeto (800-1.200 mg/dia) ^d + peginterferão alfa-2b (100 ou 150 ^c µg/semana)	Rebeto (800-1.200 mg/dia) ^d + interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

Genótipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais; 3x/semana = três vezes por semana.

a: valor de p baseado no teste de Chi quadrado Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor de p baseado no teste de Chi quadrado.

c: indivíduos < 75 kg receberam 100 µg/semana de peginterferão alfa-2b e indivíduos ≥ 75 kg receberam 150 µg/semana de peginterferão alfa-2b.

d: a dose de Rebetol foi 800 mg para doentes < 60 kg, 1.000 mg para doentes 60-75 kg, e 1.200 mg para doentes > 75 kg.

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

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

Resposta histológica

Foram obtidas biopsias hepáticas antes e após o tratamento no Estudo 1 e estavam disponíveis para 210 dos 412 doentes (51 %). Tanto a pontuação Metavir como o grau Ishak diminuíram entre os indivíduos tratados com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b. Esta diminuição foi significativa entre os que responderam (-0,3 para o Metavir e -1,2 para o Ishak) e estável (-0,1 para o Metavir e -0,2 para o Ishak) entre os que não responderam. Em termos de atividade, cerca de um terço dos que responderam de forma mantida demonstraram melhoria e nenhum demonstrou agravamento. Neste estudo não foi observada melhoria em termos de fibrose. A esteatose foi significativamente melhorada em doentes infetados com VHC do Genótipo 3.

Doentes submetidos a tratamento prévio

- Repetição do tratamento de falências ao tratamento prévio (recidivas e doentes que não responderam) com peginterferão alfa-2b em associação com Rebetol.

Num estudo não comparativo, 2.293 doentes com fibrose moderada a grave com falência ao tratamento prévio com a associação interferão alfa/ribavirina, foram tratados de novo com 1,5 micrograma/Kg de peginterferão alfa 2b uma vez por semana, por via subcutânea, em associação com Rebetol ajustado ao peso. A falência ao tratamento prévio foi definida como recidiva ou ausência de resposta (positivo para ARN-VHC ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento).

Os doentes que eram negativos para ARN-VHC na semana 12 de Tratamento mantiveram o tratamento durante 48 semanas e foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. A resposta à semana 12 foi definida como ARN-VHC não detetável após 12 semanas de tratamento. A Resposta Viroológica Mantida (RVM) é definida como ARN-VHC não detetável às 24 semanas pós-tratamento (**Tabela 12**).

Tabela 12 Taxas de resposta à repetição do tratamento em falências ao tratamento prévio					
Doentes com ARN-VHC não detetável na semana 12 de tratamento e RVM após repetição do tratamento					
	interferão alfa/ribavirina		peginterferão alfa/ribavirina		População Global*
	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	RVM % (n/N) 99 % IC
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Resposta Prévia					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genótipos 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0

Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga vírica basal					
CVE (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
CVB (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ausência de resposta definida como ARN-VHC sérico/plasmático positivo ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento.

O ARN-VHC sérico é determinado por reação de polimerização em cadeia quantitativa baseada num método investigacional realizado por um laboratório central.

* A população com intenção de tratar inclui 7 doentes para os quais, pelo menos 12 semanas de tratamento prévio não conseguiram ser confirmadas.

De um modo geral, aproximadamente 36 % (821/2.286) dos doentes tinham níveis indetetáveis para ARN-VHC plasmático na semana 12 do tratamento, determinado por um teste investigacional (limite de deteção 125 UI/ml). Neste subgrupo havia uma taxa de resposta virológica mantida de 56 % (463/823). Para os doentes com falência ao tratamento prévio com interferão não peguilado ou interferão peguilado e negativos à semana 12, as taxas de resposta mantidas foram respetivamente de 59 % e 50 %. Entre 480 doentes com redução > 2 log na carga vírica mas vírus detetáveis na semana 12, ao todo 188 doentes continuaram o tratamento. Nesses doentes a RVM foi 12 %.

Os que não responderam ao tratamento prévio com interferão alfa peguilado/ribavirina tinham menor probabilidade de alcançar uma resposta à repetição do tratamento na semana 12 do que os que não responderam ao tratamento com interferão alfa não peguilado/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Contudo, se fosse alcançada uma resposta na semana 12, haveria uma diferença pequena na RVM, independentemente do tratamento prévio ou resposta prévia.

Retratamento de doentes com recidiva ao tratamento associado de Rebetol e interferão alfa 2b
Em dois ensaios foi investigado o uso do tratamento associado de Rebetol e interferão alfa-2b em doentes com recaída (C95-144 e I95-145); trataram-se 345 doentes com hepatite crónica que tinham sofrido recaída após um tratamento prévio com interferão durante um período de seis meses com um período de seguimento de seis meses. O tratamento combinado de Rebetol e interferão alfa-2b resultou numa resposta virológica mantida dez vezes superior à registada com interferão alfa-2b isoladamente

(49 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Este benefício persistiu independentemente dos fatores de prognóstico padrão de resposta ao interferão alfa-2b, nomeadamente nível vírico, genótipo de VHC e estadió histológico.

Dados de eficácia a longo prazo – Adultos

Após tratamento em estudos prévios, foram incluídos 1.071 doentes e 567 doentes, em dois grandes estudos de seguimento, com interferão alfa-2b não peguillado (com ou sem Rebetol) e interferão alfa-2b peguillado (com ou sem Rebetol) respetivamente. O objetivo dos estudos foi avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e o impacto da negatividade vírica prolongada nos resultados clínicos. Após o tratamento, foram completados pelo menos 5 anos de seguimento a longo prazo em 462 doentes e 327 doentes respetivamente. Doze dos 492 doentes com resposta mantida, sofreram recaída e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram recaída respetivamente durante os estudos.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos é de 97 % (95 % IC: 95-99 %) para doentes que receberam interferão alfa-2b não-peguillado (com ou sem Rebetol) e é de 99 % (95 % IC: 98-100 %) para doentes que receberam interferão alfa-2b peguillado (com ou sem Rebetol).

A RVM após o tratamento da VHC crónica com interferão alfa-2b (peguillado e não peguillado, com ou sem Rebetol) resulta numa eliminação do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica da VHC crónica. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

População pediátrica

Eficácia e segurança clínicas

Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram incluídos num ensaio multicêntrico e tratados com 15 mg/kg por dia de Rebetol e interferão peguillado alfa-2b 60 µg/m² uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga vírica basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % eram do sexo feminino, 89 % eram caucasianos, 67 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação Rebetol/interferão peguillado alfa-2b tem de ser cuidadosamente considerado nesta população de doentes (ver secção 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 13**.

Tabela 13 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos		
	n = 107	
	24 semanas	48 semanas
Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 4	-	4/5 (80 %)

- a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetectável às 24 semanas após tratamento limite inferior de detecção = 125 UI/ml.
- b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designado.
- c: Doentes com genótipo 3 carga vírica baixa (< 600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento enquanto que aqueles com genótipo 3 e carga vírica elevada ($\geq$ 600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

Rebetol em associação com interferon alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 15 mg/kg por dia de Rebetol mais 3 MUI/m² 3 vezes por semana de interferon alfa-2b durante 1 ano, seguido de um período de seguimento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57 % do sexo masculino, 80 % Caucasianos e 78 % do genótipo 1, 64 % com idade $\leq$ 12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados nestes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de Rebetol e interferon alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 14**.

Tabela 14 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a tratamento prévio	
	Rebetol 15 mg/kg/dia + interferon alfa-2b 3 MUI/m² 3 vezes por semana
Resposta Global ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genótipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genótipos 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Número (%) de doentes

a. Definida como ARN do VHC abaixo do limite de detecção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de seguimento

Dados de eficácia a longo prazo

Rebetol em associação com peginterferon alfa-2b

Um estudo observacional, de seguimento a longo prazo de 5 anos recrutou 94 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento num ensaio multicêntrico. Destes, 63 responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo era avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que tinham resposta virológica mantida 24 semanas após 24 ou 48 semanas de tratamento com peginterferon alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram os ensaios. Nenhum doente pediátrico com RVM recidivou durante os 5 anos de seguimento.

Rebetol em associação com interferon alfa-2b

Um estudo, observacional, de seguimento a longo -prazo de 5 anos, envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em dois ensaios multicêntricos mencionados anteriormente. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75 % (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que tinham resposta mantida 24 semanas após 48 semanas de tratamento com interferon alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferon alfa-2b e ribavirina. A estimativa Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98 % [IC 95 % IC:

95 %, 100 %] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98 % (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM, após tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguado e Rebetol, resultou numa depuração do vírus a longo prazo, originando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica da infeção crónica pelo VHC. No entanto, esta situação não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo carcinoma hepático).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As cápsulas e a solução oral demonstraram equivalência num estudo cruzado de ribavirina em dose única em indivíduos adultos saudáveis.

Absorção

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única (T_{max} média = 1,5 horas) seguida de uma distribuição rápida e de fases de eliminação prolongadas (as semividas de absorção de doses únicas, distribuição e eliminação são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respetivamente). A absorção é extensa, sendo excretada nas fezes cerca de 10 % de uma dose radio marcada. A biodisponibilidade absoluta é, no entanto, de aproximadamente 45 %-65 %, parecendo ser atribuída ao metabolismo de primeira passagem. Existe uma relação linear entre a dose e a $AUC_{0-\infty}$ após a administração de doses únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 l. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

Distribuição

O transporte da ribavirina em compartimentos não plasmáticos foi objeto de estudos exaustivos em eritrócitos, tendo-se concluído que se processa essencialmente através de um transportador nucleósido de equilíbrio de tipo e_s . Este tipo de transportador encontra-se presente em praticamente todos os tipos de células e pode ser responsável pelo elevado volume de distribuição da ribavirina. A razão entre as concentrações de ribavirina no sangue total: plasma é de aproximadamente 60:1; o excesso de ribavirina no sangue total existe sobre a forma de nucleótidos de ribavirina sequestrados nos eritrócitos.

Biotransformação

A ribavirina possui duas vias de metabolismo: 1) uma via de fosforilação reversível; 2) uma via de degradação que envolve a deribosilação e a hidrólise do amido, dando origem ao metabolito ácido carboxitriazólico. Tanto a ribavirina como os seus metabolitos triazole carboxamida e ácido carboxitriazólico são também excretados por via renal.

A ribavirina tem demonstrado uma elevada variabilidade farmacocinética inter- e intra-individual após a administração de doses orais únicas (variabilidade intra-individual de aproximadamente 30% tanto para a AUC como para a C_{max}), a qual poderá ser devida ao extenso metabolismo de primeira passagem e à transferência no interior e para o exterior do compartimento sanguíneo.

Eliminação

Após a administração de doses múltiplas, verifica-se uma extensa acumulação da ribavirina no plasma, registando-se uma relação sêxtupla da AUC_{12h} da dose múltipla para a dose única. Após a administração oral de doses de 600 mg 2 x dia, foi atingido o estado de equilíbrio no período de aproximadamente 4 semanas, registando-se concentrações plasmáticas médias em estado de equilíbrio de aproximadamente 2.200 ng/ml. Após a suspensão do tratamento, foi detetada uma semivida de aproximadamente 298 horas, refletindo, provavelmente, uma lenta eliminação dos compartimentos não plasmáticos.

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistêmica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

Efeito dos alimentos

A biodisponibilidade de uma dose oral única de ribavirina aumentou devido à administração concomitante de uma refeição com elevado teor em gorduras (tanto a AUC_{tf} como a C_{max} aumentaram 70 %). É possível que o aumento da biodisponibilidade observado neste estudo seja devido a um atraso na circulação de ribavirina ou a uma alteração do valor pH. Desconhece-se qual a relevância clínica dos resultados obtidos neste estudo de doses únicas. No ensaio *pivot* sobre a eficácia clínica os doentes foram instruídos para tomar a ribavirina em conjunto com alimentos a fim de se atingir a concentração plasmática máxima de ribavirina.

Função renal

Com base em dados publicados, a farmacocinética de doses únicas de ribavirina foi alterada (aumento da AUC_{tf} e da C_{max}) em doentes com disfunção renal em comparação com os indivíduos de controlo (depuração de creatinina > 90 ml/minuto). A AUC_{tf} média foi 3 vezes maior em indivíduos com depuração da creatinina entre 10 e 30 ml/min, comparado com indivíduos de controlo. Para indivíduos com depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/minuto, a AUC_{tf} foi duas vezes maior comparado com indivíduos de controlo. Esta parece ser devida a uma redução da depuração aparente nestes doentes. As concentrações de ribavirina mantêm-se essencialmente inalteradas por hemodiálise.

Função hepática

A farmacocinética de doses únicas de ribavirina em doentes com disfunção hepática ligeira, moderada ou grave (Classificação Child-Pugh A, B ou C) é semelhante à dos controlos saudáveis.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Não foram realizadas avaliações de farmacocinética específicas em indivíduos idosos. Contudo, num estudo da farmacocinética na população foi comprovado que a idade não constituía um fator chave de variação da cinética da ribavirina; o fator determinante é a função renal.

Foi realizada uma análise da farmacocinética na população utilizando valores de concentrações séricas obtidos em amostras dispersas em quatro ensaios clínicos controlados. O modelo de depuração desenvolvido revelou que o peso corporal, o sexo, a idade e a creatinina sérica eram as principais covariáveis. No sexo masculino, a depuração foi cerca de 20 % superior à do sexo feminino. A depuração aumentou em função do peso corporal e diminuiu a partir dos 40 anos de idade. Os efeitos destas covariáveis sobre a depuração da ribavirina parecem ter uma relevância clínica limitada devido à considerável variabilidade residual, não tomada em consideração por este modelo.

População pediátrica

Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b

As propriedades farmacocinéticas do Rebetol e peginterferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica com administração de doses-múltiplas foram avaliadas durante um ensaio clínico. Em crianças e adolescentes recebendo peginterferão alfa-2b com posologia ajustada à superfície corporal, de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$, prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %), superior à observada em adultos que recebiam 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$. A farmacocinética do Rebetol (dose normalizada) neste ensaio foi similar à reportada num ensaio anterior com Rebetol em associação com interferão alfa-2b em crianças e doentes adolescentes e em doentes adultos.

Rebetol em associação com interferão alfa-2b

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla das cápsulas de Rebetol e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na

Tabela 15. As propriedades farmacocinéticas de Rebetol e do interferão alfa-2b (dose normalizada) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

Tabela 15 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o interferão alfa-2b e as cápsulas de Rebetol quando administrados a doentes pediátricos com hepatite C crónica		
Parâmetro	Rebetol 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	Interferão alfa-2b 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/hr/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) para Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) para o interferão alfa-2b

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ribavirina

A ribavirina demonstrou ser embriotóxica ou teratogénica, ou ambas, em doses muito inferiores à dose recomendada para o homem em todas as espécies animais estudadas. Foram observadas malformações do crânio, palato, olhos, mandíbulas, membros, esqueleto e aparelho gastrointestinal. A incidência e gravidade dos efeitos teratogénicos aumentaram em função do aumento da dose. Observou-se diminuição da sobrevivência dos fetos e das crias.

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, crias doseadas desde o dia 7 após o nascimento até ao dia 63 com 10, 25 e 50 mg/kg de ribavirina, demonstraram uma diminuição no crescimento global, relacionada com a dose, que posteriormente se manifestou sob a forma de ligeiras reduções no peso corporal, no comprimento do vértice da cabeça à região glútea e no comprimento ósseo. No final do período de recuperação as alterações tibiais e femorais eram mínimas, embora geralmente estatisticamente significativas quando comparadas com os controlos, em machos em todas as doses e em fêmeas doseadas com as duas doses mais elevadas. Não foram observados efeitos histopatológicos no osso. Não se observaram efeitos da ribavirina sobre o desenvolvimento neurocomportamental ou reprodutivo. As concentrações plasmáticas alcançadas nas crias de rato encontravam-se abaixo das concentrações plasmáticas humanas em doses terapêuticas.

Os eritrócitos constituem o principal alvo de toxicidade da ribavirina nos estudos realizados em animais. Observa-se anemia pouco depois do início da administração, a qual regride rapidamente após a suspensão do tratamento.

Nos estudos com a duração de 3 e 6 meses, efetuados no ratinho, para investigar os efeitos testiculares e espermáticos induzidos pela ribavirina, foram detetadas alterações do esperma, com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg. Estas doses administradas em animais correspondem a exposições sistémicas muito inferiores às atingidas no homem com doses terapêuticas. Após interrupção do tratamento, verificou-se uma recuperação praticamente total da toxicidade testicular induzida pela ribavirina decorridos um ou dois ciclos de espermatogénese (ver secção 4.6).

Os estudos de genotoxicidade demonstraram que a ribavirina apresenta alguma atividade genotóxica. A ribavirina foi ativa no ensaio de transformação Balb/3T3 *in vitro*. Foi comprovada atividade genotóxica no ensaio do linfoma do ratinho e em doses de 20-200 mg/kg, num ensaio de micronúcleo do ratinho. Obtiveram-se resultados negativos no teste do letal dominante realizado no rato, indicando que se ocorreram mutações nos ratos, estas não foram transmitidas pelos gâmetas masculinos.

A ribavirina não revelou tumorigenicidade em estudos de carcinogenicidade convencionais em roedores, com exposições baixas em comparação com a exposição humana sob condições terapêuticas (fator 0,1 no rato e 1 no ratinho). Adicionalmente, num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas utilizando o modelo do ratinho heterozigótico p53 (+/-), a ribavirina não produziu tumores na dose máxima

tolerada de 300 mg/kg (fator de exposição plasmática de aproximadamente 2,5 em comparação com a exposição humana). Estes estudos sugerem que não é provável um potencial carcinogénico da ribavirina em seres humanos.

Ribavirina mais interferão

Quando utilizada em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b, a ribavirina não provocou quaisquer efeitos não previamente observados com qualquer das substâncias ativas isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento consistiu numa anemia, ligeira a moderada, reversível, cuja gravidade foi superior à da provocada por qualquer das substâncias isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Corpo da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)

Impressão da cápsula

Goma laca
Propilenoglicol (E 1520)
Hidróxido de amónio
Corante (E 132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de Rebetol são acondicionadas em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/polietileno (PE)/cloreto de polivinilideno (PVdC).

Embalagens de 84, 112, 140 e 168 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de maio de 1999
Data da última renovação: 23 de abril de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 40 mg de ribavirina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Rebetol contém 0,5 mg de álcool benzílico (E 1519) por ml.

Rebetol contém 100,3 mg de propilenoglicol (E 1520) por ml.

Rebetol contém 1,4 mg de sódio por ml.

Rebetol contém 1 mg de benzoato de sódio (E 211) por ml.

Rebetol contém 142 mg de sorbitol (E 420) por ml.

Rebetol contém 300 mg de sacarose por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução oral límpida, incolor a amarela-pálida ou amarela-clara

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebetol é indicado, em associação com outros medicamentos, para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes), não submetidos a um tratamento prévio e sem descompensação hepática (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e controlado por um médico com experiência no tratamento de hepatite C crónica.

Posologia

Rebetol tem de ser utilizado em associação, conforme descrito na secção 4.1.

Consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para informação adicional sobre prescrição específica desse produto e para mais recomendações posológicas na administração concomitante com Rebetol.

A solução oral de Rebetol é fornecida numa concentração de 40 mg/ml.

A solução oral de Rebetol é administrada oralmente em duas doses repartidas (de manhã e à noite) em conjunto com os alimentos.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis em crianças com idade inferior a 3 anos.

A dose de Rebetol destinada a crianças e adolescentes é determinada pelo peso corporal do doente. Por exemplo, a dose com base no peso corporal utilizada em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b é indicada na **Tabela 1**. Por favor, consulte o respetivo RCM dos medicamentos

utilizados em associação com Rebetol, pois alguns tratamentos combinados não são compatíveis com as normas orientadoras para alterações posológicas descritas na **Tabela 1**.

Em ensaios clínicos realizados nesta população, o Rebetol foi utilizado em doses de 15 mg/kg/dia (**Tabela 1**).

Tabela 1 Solução oral de Rebetol – Posologia em crianças e adolescentes, para ser administrado com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b	
Peso Corporal (kg)	Dose Medida (Manhã / Noite)
10-12	2 ml / 2 ml
13-14	3 ml / 2 ml
15-17	3 ml / 3 ml
18-20	4 ml / 3 ml
21-22	4 ml / 4 ml
23-25	5 ml / 4 ml
26-28	5 ml / 5 ml
29-31	6 ml / 5 ml
32-33	6 ml / 6 ml
34-36	7 ml / 6 ml
37-39	7 ml / 7 ml
40-41	8 ml / 7 ml
42-44	8 ml / 8 ml
45-47	9 ml / 8 ml

Doentes que pesam > 47 kg e que são capazes de engolir cápsulas podem tomar a dose equivalente de cápsulas de ribavirina 200 mg em duas doses repartidas (Por favor consulte o RCM das cápsulas de Rebetol).

Alteração da dose para reações adversas

A redução da dose de Rebetol depende da posologia inicial de Rebetol, que depende do medicamento que é utilizado em associação com Rebetol.

Caso um doente tenha uma reação adversa grave, potencialmente relacionada com Rebetol, a dose de Rebetol deve ser alterada ou suspensa, se apropriado, até ao desaparecimento da reação adversa ou diminuição da sua gravidade.

A **Tabela 2** indica normas orientadoras para modificação ou suspensão com base na concentração de hemoglobina e na concentração de bilirrubina indireta do doente.

Não existem dados em doentes pediátricos com doença cardíaca (ver secção 4.4).

Tabela 2 Controlo de Reações Adversas		
Valores laboratoriais	Reduzir a dose de Rebetol* se:	Suspender Rebetol se:
Hemoglobina em doentes sem Doença Cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirrubina - Indireta	-	> 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (crianças e adolescentes tratados com interferão alfa-2b), ou > 4 mg/dl (durante > 4 semanas) (crianças e adolescentes tratados com peginterferão alfa-2b)

* Em doentes pediátricos tratados com Rebetol e peginterferão alfa-2b, a 1ª redução de dose de Rebetol é para 12 mg/kg/dia, 2ª redução de dose de Rebetol é para 8 mg/kg/dia. Em doentes pediátricos tratados com Rebetol e interferão alfa-2b, reduzir a dose para 7,5 mg/kg/dia.

Em caso de reação adversa grave, potencialmente relacionada com medicamentos administrados em associação com Rebetol, consultar os respetivos RCM desses medicamentos pois alguns tratamentos combinados não são compatíveis com as normas orientadoras para alterações posológicas ou suspensão de Rebetol descritas na **Tabela 2**.

Populações especiais

Doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes)

Rebetol pode ser utilizado em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b (ver secção 4.4). A escolha da formulação de Rebetol baseia-se nas características individuais do doente. A segurança e eficácia da ribavirina utilizada em associação com agentes antirretrovíricos de ação direta nestes doentes não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis. Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para recomendações adicionais sobre posologia na administração concomitante.

Compromisso renal

A farmacocinética de Rebetol encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à redução da depuração aparente da creatinina observada nestes doentes (ver secção 5.2). Nestas circunstâncias, recomenda-se proceder à avaliação da função renal em todos os doentes antes do início do tratamento com Rebetol. Aos doentes adultos com compromisso renal moderado (clearance da creatinina de 30-50 ml/minuto) devem ser administradas, alternando diariamente, doses de 200 mg e 400 mg. Aos doentes adultos com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/minuto) e doentes com Doença Renal de Fase Terminal (ESRD) ou em hemodiálise deve ser administrado 200 mg/dia de Rebetol. A **Tabela 3** indica normas orientadoras sobre alteração da dose em doentes com disfunção renal. Os doentes com compromisso da função renal devem ser mais cuidadosamente monitorizados em relação ao desenvolvimento de anemia. Não existem dados sobre a alteração de dose em doentes pediátricos com compromisso renal.

Tabela 3 Alteração Posológica para Compromisso Renal em Doentes Adultos	
Depuração da Creatinina	Dose de Rebetol (por dia)
30 a 50 ml/min	Alternar as doses de 200 mg e 400 mg, dia sim, dia não
Inferior a 30 ml/min	200 mg por dia
Hemodiálise (ESRD)	200 mg por dia

Compromisso hepático

Não parece existir interação farmacocinética entre o Rebetol e a função hepática (ver secção 5.2). Para utilização em doentes com cirrose descompensada, consultar o RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol.

Modo de administração

Rebetol deve ser administrado por via oral com alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3). Em mulheres em idade fértil, o tratamento com Rebetol só pode instituído após ser obtido um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início da terapêutica.
- Amamentação.
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4).

- Hemoglobinopatias (p.ex., talassemia, anemia de células falciformes).

Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para contraindicações específicas para estes medicamentos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rebetol tem que ser utilizado em associação com outros medicamentos (ver secção 5.1).

Por favor, consulte o RCM de (peg)interferão alfa para mais informação sobre recomendações na monitorização e gestão das reações adversas listadas em baixo antes de iniciar o tratamento, ou outras precauções associadas ao (peg)interferão alfa.

Existem várias reações adversas graves associadas ao tratamento em associação de Rebetol com (peg)interferão alfa. Estas incluem:

- Efeitos graves psiquiátricos e do sistema nervoso central (tais como depressão, ideação suicida, tentativa de suicídio e comportamento agressivo, etc.)
- Inibição do crescimento em crianças e adolescentes que em alguns doentes pode ser irreversível.
- Tirotropina (TSH) aumentada em crianças e adolescentes
- Afeções oculares graves
- Afeções dentárias e periodonticas

População pediátrica

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b até à idade adulta, é importante considerar que este tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que pode ser irreversível em alguns doentes. A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso.

Hemólise

Foi observada, em ensaios clínicos, uma descida dos níveis de hemoglobina para valores < 10 g/dl em até 14 % dos doentes adultos e em 7 % das crianças e dos adolescentes tratados com Rebetol em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b. Embora Rebetol não exerça quaisquer efeitos cardiovasculares diretos, a anemia associada a Rebetol poderá provocar deterioração da função cardíaca, ou exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, Rebetol tem que ser administrado com precaução a indivíduos com doença cardíaca preexistente (ver secção 4.3). O estado cardíaco tem de ser avaliado antes do início do tratamento e monitorizado clinicamente durante o tratamento; o tratamento tem que ser interrompido caso se verifique qualquer agravamento do estado cardíaco (ver secção 4.2).

Cardiovascular

Os doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou doenças arritmicas prévias ou atuais têm de ser mantidos sob cuidadosa vigilância. Recomenda-se a realização de eletrocardiogramas, antes e durante o curso terapêutico, em doentes com alterações cardíacas preexistentes. Embora as arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) respondam geralmente à terapêutica convencional, poderão justificar a suspensão do tratamento. Não existem dados em crianças ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Risco teratogénico

Antes de iniciar o tratamento com Rebetol, o médico assistente deve informar exaustivamente tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino, do risco teratogénico de Rebetol, da necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes e de forma contínua, da possibilidade de falta de eficácia dos métodos contraceptivos e de possíveis consequências na gravidez, caso ocorra durante ou após o

tratamento com Rebetol (ver secção 4.6). Para monitorização laboratorial da gravidez, por favor consultar Exames laboratoriais.

Hipersensibilidade aguda

Em caso de desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade aguda (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), o tratamento com Rebetol tem de ser imediatamente suspenso e instituída uma terapêutica clínica apropriada. O aparecimento de erupções cutâneas transitórias não justifica a suspensão do tratamento.

Função hepática

Qualquer doente que desenvolva alterações significativas da função hepática durante o tratamento tem de ser mantido sob cuidadosa vigilância. Por favor consulte o RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para recomendações sobre suspensão do tratamento ou alteração de dose.

Compromisso renal

A farmacocinética de Rebetol encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à redução da depuração aparente da creatinina observada nestes doentes. Nestas circunstâncias, recomenda-se proceder à avaliação da função renal em todos os doentes antes do início do tratamento com Rebetol. Dado que em doentes com compromisso renal moderado e grave há um aumento substancial da concentração plasmática de ribavirina, o ajuste da dose de Rebetol é recomendado em doentes adultos com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Não existem dados disponíveis sobre a alteração de dose em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secções 4.2 e 5.2). Durante o tratamento devem ser monitorizadas cuidadosamente as concentrações de hemoglobina, e devem ser tomadas medidas corretivas se necessário (ver secção 4.2).

Potencial para exacerbar a imunossupressão

Foram descritas na literatura pancitopenia e supressão da medula óssea que ocorrem 3 a 7 semanas após a administração de peginterferão e Rebetol concomitantemente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível 4 a 6 semanas após a suspensão do tratamento antivírico do VHC com azatioprina concomitante e não voltou a ocorrer após reintrodução de qualquer um dos tratamentos individualmente (ver secção 4.5).

Coinfeção com VHC/VIH

Toxicidade mitocondrial e acidose láctica:

Devem ser tomadas precauções em doentes VIH-positivos coinfectados com VHC, tratados com um análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com o tratamento combinado interferão alfa/ribavirina. Na população VIH-positiva que recebe um regime de NRTI com administração de Rebetol, os médicos devem monitorizar cuidadosamente os marcadores de toxicidade mitocondrial e de acidose láctica. Para informação adicional ver secção 4.5.

Descompensação hepática em doentes coinfectados com VHC/VIH com cirrose avançada

Doentes coinfectados com cirrose avançada que recebem tratamento antirretrovírico combinado (cART) podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Outros fatores basais em doentes coinfectados que podem estar associados a um risco maior de descompensação hepática incluem o tratamento com didanosina e concentrações séricas de bilirrubina elevadas.

Os doentes coinfectados que recebem ambos os tratamentos antirretrovíricos (ARV) e anti-hepatite devem ser cuidadosamente monitorizados, avaliando a sua pontuação de Child-Pugh durante o tratamento. Por favor consulte os respetivos RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para recomendações sobre suspensão do tratamento ou alteração de dose. Os doentes que progredirem para descompensação hepática devem suspender imediatamente o tratamento anti-hepatite e o tratamento ARV deve ser reavaliado.

Alterações hematológicas em doentes coinfectados com VHC/VIH

Doentes coinfectados com VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b/ribavirina e cART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes monoinfectados com VHC. Embora a maioria deles possa ser controlada pela redução da dose, deve ser efetuada a monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos nesta população de doentes (ver secção 4.2 e “Testes laboratoriais” em baixo e secção 4.8).

Doentes tratados com Rebetol e zidovudina apresentam maior risco de desenvolver anemia; deste modo, não é recomendada a utilização concomitante de Rebetol e zidovudina (ver secção 4.5).

Doentes com contagens CD4 baixas

Em doentes coinfectados com VHC/VIH, estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança (N = 25) em indivíduos com contagens CD4 inferiores a 200 células/ μ l. Consequentemente, é necessária precaução no tratamento de indivíduos com contagens CD4 baixas.

Por favor consulte os respetivos RCM dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o Rebetol.

Exames laboratoriais

Todos os doentes têm de ser submetidos a análises hematológicas e bioquímicas padrão do sangue (hemograma completo [CBC] e com contagem diferencial, contagem de plaquetas, eletrólitos, creatinina sérica, provas da função hepática, ácido úrico) e teste de gravidez antes do início do tratamento. Os valores basais considerados aceitáveis e utilizados como valores de referência antes do início do tratamento com Rebetol em crianças e adolescentes:

- Hemoglobina ≥ 11 g/dl (sexo feminino); ≥ 12 g/dl (sexo masculino)

Estas avaliações laboratoriais devem ser realizadas nas semanas 2 e 4 da terapêutica, e subsequentemente a intervalos regulares em função das necessidades clínicas. O ARN-VHC deve ser medido periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

O nível de ácido úrico poderá aumentar com Rebetol devido a hemólise, pelo que se tem de monitorizar cuidadosamente o potencial de desenvolvimento de gota nos doentes com predisposição.

Álcool benzílico

O álcool benzílico pode causar reações anafilatóides.

Grandes quantidades de álcool benzílico podem causar acidose metabólica. Devem ser tomadas precauções especiais ao prescrever Rebetol a doentes com doença hepática ou renal.

Sódio

Este medicamento contém até 23,8 mg de sódio por dose diária (ver secção 4.2, Tabela 1), equivalente a 1,19% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Sorbitol

Sorbitol pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados por via oral concomitantemente. Sorbitol é uma fonte de frutose. Doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/não lhes deve ser administrado este medicamento.

Sacarose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência em sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento. Sacarose pode ser prejudicial para os dentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os resultados de estudos *in vitro* utilizando preparações de microsomas hepáticos humanos e do rato não revelaram a existência de qualquer metabolismo de Rebetol mediado pelas enzimas do citocromo P450. Rebetol não inibe as enzimas do citocromo P450. Os estudos de toxicidade não revelaram quaisquer evidências de que Rebetol induz as enzimas hepáticas. Existe, portanto, um potencial mínimo de se registarem interações baseadas nas enzimas do citocromo P450.

Rebetol, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de interferão alfa peguado e Rebetol concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração de Rebetol concomitantemente com azatioprina justifique o risco potencial, recomenda-se realizar uma monitorização hematológica rigorosa durante o uso concomitante da azatioprina para identificar sinais de mielotoxicidade, e logo que estes surjam, deve-se parar o tratamento com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Não se realizaram estudos de interação do Rebetol com outros medicamentos, com exceção do interferão alfa-2b e dos antiácidos.

Num estudo de farmacocinética de doses múltiplas, não se observaram interações farmacocinéticas entre o Rebetol e o interferão alfa-2b.

Antiácidos

Verificou-se uma redução da biodisponibilidade de 600 mg de Rebetol após a sua administração concomitante com um antiácido contendo magnésio, alumínio e simeticone; a AUC_{0-12h} diminuiu 14 %. É possível que a redução da biodisponibilidade observada neste estudo fosse devida a um atraso na circulação de Rebetol ou a uma alteração do valor de pH. Esta interação não é considerada clinicamente relevante.

Análogos nucleósidos

A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, Rebetol aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzido pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante de Rebetol e didanosina. Têm sido notificados casos de toxicidade mitocondrial, em particular acidose láctica e pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4).

Têm sido notificados casos de exacerbação de anemia devido ao Rebetol quando a zidovudina faz parte do regime utilizado no tratamento de VIH, contudo o mecanismo exato permanece por esclarecer. Não é recomendado o uso concomitante de Rebetol com zidovudina devido a um aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve ser considerada a possibilidade de substituição de zidovudina num tratamento antirretrovírico (ARV) associado, se este regime já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

Qualquer potencial para se registarem interações poderá persistir até dois meses (cinco semividas de Rebetol) após a suspensão do tratamento com Rebetol, devido à sua longa semivida (ver secção 5.2).

Não existem evidências de interação de Rebetol com inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa ou com inibidores da protease.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/contraceção em homens e mulheres

Doentes do sexo feminino

Rebetol não pode ser utilizado por doentes do sexo feminino grávidas (ver secções 4.3 e 5.3). Deve-se ter um cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino (ver secção 5.3). O tratamento com Rebetol só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento. Doentes do sexo feminino em idade fértil têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de nove meses após a conclusão do mesmo; no decurso desse período, têm que ser realizados mensalmente, por rotina, testes de gravidez. Caso a doente engravide durante o tratamento ou nos nove meses a seguir à suspensão do mesmo, tem que ser informada do risco teratogénico significativo de Rebetol para o feto (ver secção 4.4).

Doentes do sexo masculino e suas parceiras sexuais

Deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com Rebetol (ver secções 4.3, 4.4 e 5.3). Rebetol acumula-se a nível intracelular e é eliminada muito lentamente do organismo. Desconhece-se se o Rebetol contido no esperma exercerá os seus potenciais efeitos teratogénicos ou genotóxicos no embrião/feto humanos. Embora os dados em aproximadamente 300 gravidezes com exposição paterna ao Rebetol acompanhadas prospectivamente não tivessem demonstrado um risco aumentado de malformação em comparação com a população em geral, nem qualquer padrão específico de malformação, os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais em idade fértil têm que ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento com Rebetol e no período de seis meses após terminar o mesmo. Durante este período devem ser efetuados mensalmente testes de gravidez de rotina. Os homens cujas parceiras estiverem grávidas têm que receber indicações para utilizarem um preservativo a fim de reduzir ao mínimo o risco de libertação de Rebetol na parceira.

Gravidez

A utilização de Rebetol está contraindicada durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, Rebetol demonstrou ser teratogénico e genotóxico (ver secções 4.4 e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se Rebetol é excretado no leite humano. Dado o potencial de reações adversas em lactentes a serem amamentados, a amamentação tem de ser suspensa antes do início do tratamento.

Fertilidade

Dados pré-clínicos

- Fertilidade: Em estudos animais, o Rebetol produziu efeitos reversíveis sobre a espermatogénese (ver secção 5.3).
- Teratogenicidade: Foi demonstrado um potencial teratogénico e/ou embriocida significativo de Rebetol em todas as espécies animais em que foram realizados estudos adequados, com doses de apenas um vinte avos da dose recomendada para o homem (ver secção 5.3).
- Genotoxicidade: O Rebetol induz genotoxicidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rebetol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis; contudo, outros medicamentos utilizados em associação poderão exercer algum efeito. Assim, os doentes que sintam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento têm de ser aconselhados a evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A questão de segurança mais evidente do Rebetol é a anemia hemolítica que ocorre nas primeiras semanas de tratamento. A anemia hemolítica associada ao tratamento com Rebetol pode levar à deterioração da função cardíaca e/ou agravamento de doença cardíaca pré-existente. Em alguns doentes foi também observado um aumento dos valores de ácido úrico e de bilirrubina indireta associado à hemólise.

As reações adversas descritas nesta secção, são primariamente obtidas dos ensaios clínicos e/ou como reações adversas ao medicamento a partir de notificações espontâneas quando Rebetol foi utilizado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b.

Por favor, consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol para efeitos adversos adicionais notificados com estes medicamentos.

População pediátrica

Em associação com peginterferão alfa-2b

Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de peginterferão alfa-2b e Rebetol, foram necessários ajustes na dose em 25 % dos doentes, mais frequentemente em caso de anemia, neutropenia e perda de peso. No geral, o perfil de reações adversas em crianças e adolescentes foi semelhante ao observado em adultos, apesar de existir uma preocupação pediátrica específica relativa à inibição do crescimento. Foi observada inibição do crescimento durante o tratamento combinado até 48 semanas com interferão alfa-2b peguilado e Rebetol, que resultou em altura reduzida em alguns doentes (ver secção 4.4). A perda de peso e a inibição do crescimento foram muito frequentes durante o tratamento (no final do tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi de 15 percentis e 8 percentis, respetivamente) e houve uma redução da velocidade de crescimento (< 3º percentil em 70 % dos doentes).

No final das 24 semanas de seguimento pós-tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de altura e peso foi ainda de 3 percentis e 7 percentis, respetivamente, e 20 % das crianças continuaram a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º percentil). Das 107 crianças noventa e quatro foram recrutadas para o estudo de seguimento a longo prazo de 5 anos. Os efeitos no crescimento foram menores nas crianças tratadas durante 24 semanas do que nas tratadas durante 48 semanas. De entre as crianças tratadas durante 24 ou 48 semanas os percentis de altura por idade diminuíram 1.3 e 9.0 respetivamente, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento a longo prazo. Vinte e quatro por cento das crianças (11/46) tratadas durante 24 semanas e 40% das crianças (19/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição do percentil de altura para a idade > 15 desde o pré-tratamento até ao fim do seguimento de longo prazo de 5 anos em comparação com os percentis de base no pré-tratamento. Observou-se que onze por cento das crianças (5/46) tratadas durante 24 semanas e 13% das crianças (6/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição no percentil de altura para a idade de base >30 no final dos 5 anos de seguimento a longo prazo. Para o peso, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de peso para a idade diminuiu 1.3 e 5.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. Para o IMC, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de IMC para a idade diminuiu 1.8 e 7.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. A diminuição no percentil altura médio no primeiro ano de seguimento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleias (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu o tratamento devido a uma reação adversa

(trombocitopenia). A maior parte das reações adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos incluindo dor no local de injeção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleia (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reações adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram nesta população de doentes foram nervosismo (8 %), agressividade (3 %), fúria (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotireoidismo (3 %) e 5 indivíduos receberam tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo/TSH aumentada.

Em associação com interferão alfa-2b

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes entre os 3 e os 16 anos de idade, tratados com tratamento combinado de interferão alfa-2b e Rebetol, 6 % suspenderam o tratamento devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes, estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma média de altura de percentil 44, o que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua média de altura base (percentil 48). Vinte crianças (21 %) em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura > 30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). A altura final em adulto estava disponível para 14 destas crianças e demonstrou que 12 continuavam a apresentar défices no percentil >15, 10 a 12 anos após o final do tratamento. Durante o tratamento combinado até 48 semanas com interferão alfa-2b e Rebetol, observou-se inibição do crescimento que resultou em altura final em adulto reduzida em alguns doentes. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente mais proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4 % *versus* 1 %) durante o tratamento e durante os 6 meses de seguimento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outras reações adversas psiquiátricas (p. ex. depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vómitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30 % dos doentes, maioritariamente por anemia e neutropenia.

Lista tabular das reações adversas na população pediátrica

As reações adversas notificadas listadas na **Tabela 4** são baseadas na experiência de dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes que utilizaram Rebetol com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4 Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos em crianças e adolescentes com Rebetol em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b	
Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção fúngica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, nasofaringite, faringite estreptocócica, otite média, sinusite, abscesso dentário, gripe, herpes labial, herpes simplex, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Pouco frequentes	Pneumonia, ascariase, enterobíase, herpes zóster, celulite

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas	
Muito frequentes:	Hipotiroidismo
Frequentes:	Hipertiroidismo, virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia, aumento do apetite, diminuição do apetite
Frequentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, labilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, agressividade, confusão, afeção da confiança, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, alteração de humor, instabilidade psicomotora, nervosismo, perturbação do sono, sonhos invulgares, apatia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, alteração emocional, medo, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Hipercinesia, tremores, disfonia, parestesias, hipostesias, hiperestesias, dificuldade em manter a concentração, sonolência, perturbação na atenção, pouca qualidade no sono
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, hiperatividade psicomotora
Afeções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afeção da glândula lacrimal
Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Frequentes:	Taquicardia, palpitações
Vasculopatias	
Frequentes:	Palidez, rubor
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vômitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite, estomatite aftosa, dispepsia, queilite, glossite, refluxo gastroesofágico, doença rectal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afeção dentária, desconforto gástrico, dor oral
Pouco frequentes:	Gengivite

Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperidrose, acne, afeção cutânea, afeção ungueal, descoloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
Pouco frequentes:	Distúrbios de pigmentação, dermatite atópica, exfoliação da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contractura muscular
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária, proteinúria
Doença dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino:</u> amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, <u>Sexo masculino:</u> dor testicular
Pouco frequentes:	<u>Sexo feminino:</u> dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (redução da altura e/ou do peso para a idade)
Frequentes:	Níveis de hormona estimuladora da tiroide aumentados no sangue, tiroglobulina aumentada
Pouco frequentes:	Anticorpo anti-tiróideu positivo
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes:	Laceração cutânea
Pouco frequentes:	Contusão

A maior parte das alterações dos valores laboratoriais do ensaio clínico com Rebetol/peginterferão alfa-2 foram ligeiras a moderadas. Algumas diminuições na hemoglobina, glóbulos brancos, plaquetas, neutrófilos e aumentos na bilirrubina podem requerer uma redução da dose ou suspensão permanente do tratamento (ver secção 4.2). Embora se tenha observado alterações dos valores laboratoriais em alguns doentes do ensaio clínico quando tratados com Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b, os valores voltaram aos níveis basais algumas semanas após o fim do tratamento.

Adultos

As reações adversas notificadas com uma incidência > 10 % em doentes adultos tratados com cápsulas de Rebetol em associação com interferão alfa-2b ou interferão alfa-2b peguilado durante um ano, foram também notificadas em crianças e adolescentes. O perfil de efeitos secundários foi também semelhante nas incidências mais baixas.

Utilização de Ribavirina com antivirais de ação direta (DAA)

Com base na revisão de dados de segurança obtidos através de ensaios clínicos em adultos com DAA em associação com ribavirina, as reações adversas mais frequentemente identificadas como associadas à ribavirina foram anemia, náusea, vômito, astenia, fadiga, insónia, tosse, dispneia, prurido e erupção

cutânea. Com exceção da anemia, a maioria destas reações adversas não foi grave e resolveu-se sem descontinuação do tratamento.

Lista tabular das reações adversas em adultos

As reações adversas listadas na **Tabela 5** são baseadas na experiência obtida através de ensaios clínicos em doentes adultos não submetidos a tratamento prévio, tratados durante 1 ano, e na utilização pós-comercialização. Na **Tabela 5** são também listadas para referência um certo número de reações adversas, geralmente atribuídas à terapêutica com interferão mas que têm sido notificadas no contexto da terapêutica para a hepatite C (em associação com Rebetol). Consultar também as reações adversas descritas nos RCMs do peginterferão alfa-2b e interferão alfa-2b que podem ser atribuídas aos interferões sem monoterapia. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 5 Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ou após a comercialização de Rebetol com interferão alfa 2b peguilado ou interferão alfa 2b	
Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sepsis), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias, bronquite, herpes simplex, sinusite, otite média, rinite, infeção do trato urinário
Pouco frequentes:	Infeção das vias aéreas inferiores
Raras:	Pneumonia*
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Muito raras:	Anemia aplásica*
Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia púrpura trombótica
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Raras:	Sarcoidose*, artrite reumatoide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lúpus eritematoso sistémico, vasculite, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, desidratação, aumento de apetite
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade, labilidade emocional, insónias
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, libido diminuída, apatia, sonhos anormais, choro

Pouco frequentes:	Tentativas de suicídio, crises de pânico, alucinações
Raras:	Distúrbios bipolares*
Muito raras:	Suicídio*
Desconhecido:	Ideação homicida*, mania*, mudança de estado mental
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas, xerostomia, problemas na concentração
Frequentes:	Amnésia, perda de memória, síncope, enxaqueca, ataxia, parestesia, disfonia, perda de paladar, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, alterações da atenção, tremor, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)
Muito raras:	Hemorragia vascular cerebral*, isquemia vascular cerebral*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
Afeções oculares	
Frequentes:	Distúrbios da visão, visão embaçada, conjuntivite, irritação ocular, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco
Raras:	Hemorragias retinianas*, retinopatias (incluindo edema macular)*, oclusão arterial da retina*, oclusão venosa da retina*, neurite ótica*, edema papilar*, perda de acuidade visual ou campo visual*, exsudados retinianos
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens, diminuição da acuidade auditiva/perda da audição, acúfenos, dor de ouvido
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raras:	Cardiomiopatia, arritmia*
Muito raras:	Isquemia cardíaca*
Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquemia periférica*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Dispneia, tosse
Frequentes:	Epistaxe, perturbações respiratórias, congestão das vias respiratórias, congestão dos seios perinasais, congestão nasal, rinorreia, aumento da secreção das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltrados pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
Frequentes:	Estomatite ulcerativa, estomatite, ulceração da boca, colite, dor no quadrante superior direito, dispepsia, refluxo gastroesofágico*, glossite, queilite, distensão abdominal, sangramento gengival, gengivite, fezes moles, alterações dentárias, obstipação, flatulência
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raras:	Colite isquêmica
Muito raras:	Colite ulcerosa*
Desconhecido:	Perturbações periodontais, perturbações dentárias,

	pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Muito frequentes:	Alopecia, prurido, secura de pele, erupção cutânea
Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores noturnos, hiperidrose, dermatite, acne, furúnculos, eritema, urticária, afeção da pele, hematomas, aumento da sudorese, textura de cabelo anormal, afeção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea
Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólise epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Artrite, dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades
Pouco frequentes:	Dor nos ossos, fraqueza muscular
Raras:	Rabdomiolise*, miosite*
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Frequência de micção, poliúria, alterações urinárias
Raras:	Falência renal*, insuficiência renal*
Muito raras:	Síndrome nefrótico*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, dismenorreia, dor mamária, alterações nos ovários, alterações vaginais. <u>Sexo masculino</u> : impotência, prostatite, disfunção erétil. Disfunção sexual (não especificada)*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, sintomas de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, mal-estar, sensação anormal, sede
Pouco frequentes:	Edema facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Diminuição de peso
Frequentes:	Murmúrio cardíaco

* Uma vez que Rebetol tem sido sempre prescrito com um produto de interferão alfa, e as reações adversas a medicamentos listadas incluídas refletindo a experiência pós-comercialização não permitem a quantificação exata da frequência, a frequência mencionada acima advém de ensaios clínicos em que se utiliza Rebetol em associação com o interferão alfa-2b (peguilado ou não peguilado).

Descrição de reações adversas selecionadas

Nalguns doentes tratados com Rebetol em associação com o interferão alfa-2b em ensaios clínicos, foi observado um aumento nos valores de ácido úrico e bilirrubina indireta associado a hemólise, mas os valores regressaram aos níveis basais quatro semanas após o fim da terapêutica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos com Rebetol utilizado em associação com o interferão alfa-2b, a sobredosagem máxima notificada correspondeu a uma dose total de 10 g de Rebetol (50 cápsulas x 200 mg) e 39 MUI de interferão alfa-2b (13 injeções subcutâneas de 3 MUI cada), administrada num único dia por um doente numa tentativa de suicídio. O doente foi mantido sob observação durante dois dias no serviço de urgência sem que fossem detetados, durante esse período, quaisquer reações adversas resultantes da sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, antivirais para tratamento de infeções por VHC, código ATC: J05AP01.

Mecanismo de ação

A ribavirina (Rebetol) é um análogo nucleósido sintético que demonstrou possuir atividade *in vitro* contra alguns vírus ARN e ADN. Desconhece-se o mecanismo através do qual o Rebetol em associação com outros medicamentos exerce os seus efeitos relativamente ao VHC. Foram investigadas em vários ensaios clínicos formulações orais de Rebetol em monoterapia para o tratamento da hepatite C crónica. Os resultados destas investigações revelaram que o Rebetol em monoterapia não exercia qualquer efeito na eliminação do vírus da hepatite (ARN-VHC) ou na melhoria da histologia hepática após 6 a 12 meses de tratamento e um período de seguimento de 6 meses.

Eficácia e segurança clínicas

Neste RCM, apenas se encontra descrita a utilização de Rebetol do desenvolvimento original com (peg)interferão alfa-2b.

População pediátrica

Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram incluídos num ensaio multicêntrico e tratados com 15 mg/kg por dia de Rebetol e interferão peguilado alfa-2b 60 µg/m² uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e a carga vírica base. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % era do sexo feminino, 89 % era caucasiano, 67 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação Rebetol/interferão peguilado alfa-2b tem de ser cuidadosamente considerado nesta população de doentes (ver secção 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos

n = 107		
	24 semanas	48 semanas

Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 4	-	4/5 (80 %)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetectável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de detecção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designado.

c: Doentes com genótipo 3 carga vírica baixa (< 600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento enquanto que aqueles com genótipo 3 e carga vírica elevada (≥ 600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

Rebetol em associação com interferon alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 15 mg/kg por dia de Rebetol mais 3 MUI/m² 3 vezes por semana de interferon alfa-2b durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57 % do sexo masculino, 80 % Caucasianos e 78 % do genótipo 1, 64 % com idade ≤ 12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos (ver **Tabela 7**). Devido à ausência de dados nestes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de Rebetol e interferon alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 7**.

Tabela 7 Resposta virológica mantida: em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	Rebetol 15 mg/kg/dia + interferon alfa-2b 3 MUI/m² 3 vezes por semana
Resposta Global ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genótipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genótipos 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Número (%) de doentes

a. Definida como ARN do VHC abaixo do limite de detecção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de seguimento

Dados de eficácia a longo prazo

Rebetol em associação com peginterferon alfa-2b

Um estudo observacional, de seguimento a longo prazo de 5 anos recrutou 94 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento num ensaio multicêntrico. Destes, 63 responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo era avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que tinham resposta virológica mantida 24 semanas após 24 ou 48 semanas de tratamento com peginterferon alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram os ensaios. Nenhum doente pediátrico com RVM recidivou durante os 5 anos de seguimento.

Rebetol em associação com interferon alfa-2b

Um estudo, observacional, de seguimento a longo -prazo de 5 anos, envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em dois ensaios multicêntricos mencionados anteriormente.

Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75 % (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98 % (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM, após tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguado e Rebetol, resultou numa depuração do vírus a longo prazo, originando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica da infeção crónica pelo VHC. No entanto, esta situação não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo carcinoma hepático).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As cápsulas e a solução oral demonstraram equivalência num estudo cruzado de ribavirina em dose única em indivíduos adultos saudáveis.

Absorção

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única (T_{max} média = 1,5 horas) seguida de uma distribuição rápida e de fases de eliminação prolongadas (as semividas de absorção, distribuição e eliminação após doses únicas são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respetivamente). A absorção é extensa, sendo excretada nas fezes cerca de 10 % de uma dose radio marcada. A biodisponibilidade absoluta é, no entanto, de aproximadamente 45-65 %, o que parece ser devido ao metabolismo de primeira passagem. Existe uma relação linear entre a dose e a $AUC_{0-\infty}$ após a administração de doses únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 l. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

Distribuição

O transporte da ribavirina em compartimentos não plasmáticos foi objeto de estudos exaustivos em eritrócitos, tendo-se concluído que se processa essencialmente através de um transportador nucleósido de equilíbrio de tipo e_s . Este tipo de transportador encontra-se presente em praticamente todos os tipos de células e pode ser responsável pelo elevado volume de distribuição da ribavirina. A razão entre as concentrações de ribavirina no sangue total: plasma é de aproximadamente 60:1; o excesso de ribavirina no sangue total existe sobre a forma de nucleótidos de ribavirina sequestrados nos eritrócitos.

Biotransformação

A ribavirina possui duas vias de metabolismo: 1) uma via de fosforilação reversível; 2) uma via de degradação que envolve a deribosilação e a hidrólise do amido, dando origem ao metabolito ácido carboxitriazólico. Tanto a ribavirina como os seus metabolitos triazole carboxamida e ácido carboxitriazólico são também excretados por via renal.

A ribavirina tem demonstrado uma elevada variabilidade farmacocinética inter- e intra-individual após a administração de doses orais únicas (variabilidade intra-individual de aproximadamente 30% tanto para a AUC como para a C_{max}), a qual poderá ser devida ao extenso metabolismo de primeira passagem e à transferência no interior e para o exterior do compartimento sanguíneo.

Eliminação

Após a administração de doses múltiplas, verifica-se uma extensa acumulação da ribavirina no plasma, registando-se uma relação sêxtupla da AUC_{12h} da dose múltipla para a dose única. Após a administração oral de doses de 600 mg 2 x dia, foi atingido o estado de equilíbrio no período de aproximadamente 4 semanas, registando-se concentrações plasmáticas médias em estado de equilíbrio de aproximadamente 2.200 ng/ml. Após a suspensão do tratamento, foi detetada uma semivida de aproximadamente 298 horas, refletindo, provavelmente, uma lenta eliminação dos compartimentos não plasmáticos.

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

Efeito dos alimentos

A biodisponibilidade de uma dose oral única de ribavirina aumentou devido à administração concomitante de uma refeição com elevado teor em gorduras (tanto a AUC_{tf} como a C_{max} aumentaram 70 %). É possível que o aumento da biodisponibilidade observado neste estudo seja devido a um atraso na circulação de ribavirina ou a uma alteração do valor de pH. Desconhece-se qual a relevância clínica dos resultados obtidos neste estudo de doses únicas. No ensaio *pivot* sobre a eficácia clínica os doentes foram instruídos para tomar a ribavirina em conjunto com alimentos a fim de se atingir a concentração plasmática máxima de ribavirina.

Função renal

Com base em dados publicados, a farmacocinética de doses únicas de ribavirina foi alterada (aumento da AUC_{tf} e da C_{max}) em doentes com disfunção renal em comparação com os indivíduos de controlo (depuração de creatinina > 90 ml/minuto). A AUC_{tf} média foi 3 vezes maior em indivíduos com depuração da creatinina entre 10 e 30 ml/min, comparado com indivíduos de controlo. Para indivíduos com depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/minuto, a AUC_{tf} foi duas vezes maior comparado com indivíduos de controlo. Esta parece ser devida a uma redução da depuração aparente nestes doentes. As concentrações de ribavirina mantêm-se essencialmente inalteradas por hemodiálise.

Função hepática

A farmacocinética de doses únicas de ribavirina em doentes com disfunção hepática ligeira, moderada ou grave (Classificação Child-Pugh A, B ou C) é semelhante à dos controlos saudáveis.

População pediátrica

Rebetol em associação com peginterferão alfa-2b

As propriedades farmacocinéticas do Rebetol e peginterferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica com administração de doses-múltiplas, foram avaliadas durante um ensaio clínico. Em crianças e adolescentes recebendo peginterferão alfa-2b com posologia ajustada à área de superfície corporal de 60 µg/m²/semana prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %) superior à observada em adultos que recebiam 1,5 µg/kg/semana. A farmacocinética do Rebetol (dose normalizada) neste ensaio foi similar à reportada num ensaio anterior com Rebetol em associação com interferão alfa-2b em crianças e doentes adolescentes e em doentes adultos.

Rebetol em associação com interferão alfa-2b

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla das cápsulas de Rebetol e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 8**. As propriedades farmacocinéticas de Rebetol e do interferão alfa-2b (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

Tabela 8 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o interferon alfa-2b e as cápsulas de Rebetol quando administrados a doentes pediátricos com hepatite C crónica		
PARÂMETRO	Rebetol 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/hr/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) para Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) para o interferon alfa-2b

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ribavirina

A ribavirina é embriotóxica ou teratogénica, ou ambas, em doses muito inferiores à dose recomendada para o homem em todas as espécies animais estudadas. Foram observadas malformações do crânio, palato, olhos, mandíbulas, membros, esqueleto e aparelho gastrointestinal. A incidência e gravidade dos efeitos teratogénicos aumentaram em função do aumento da dose. Foi observada uma redução da sobrevivência dos fetos e crias.

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, crias doseadas desde o dia 7 após o nascimento até ao dia 63 com 10, 25 e 50 mg/kg de ribavirina, demonstraram uma diminuição no crescimento global, relacionada com a dose, que posteriormente se manifestou sob a forma de ligeiras reduções no peso corporal, no comprimento do vértice da cabeça à região glútea e no comprimento ósseo. No final do período de recuperação as alterações tibiais e femorais eram mínimas, embora geralmente estatisticamente significativas quando comparadas com os controlos, em machos em todas as doses e em fêmeas doseadas com as duas doses mais elevadas. Não foram observados efeitos histopatológicos no osso. Não se observaram efeitos da ribavirina sobre o desenvolvimento neurocomportamental ou reprodutivo. As concentrações plasmáticas alcançadas nas crias de rato encontravam-se abaixo das concentrações plasmáticas humanas em doses terapêuticas.

Os eritrócitos constituem o principal alvo de toxicidade da ribavirina nos estudos realizados em animais. Observa-se anemia pouco depois do início da administração, a qual regride rapidamente após a suspensão do tratamento.

Nos estudos com a duração de 3 e 6 meses, efetuados no ratinho, para investigar os efeitos testiculares e espermáticos induzidos pela ribavirina, foram detetadas alterações do esperma com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg. Estas doses administradas em animais correspondem a exposições sistémicas muito inferiores às atingidas no homem com doses terapêuticas. Após suspensão do tratamento, verificou-se uma recuperação praticamente total da toxicidade testicular induzida pela ribavirina, decorridos um ou dois ciclos de espermatogénese (ver secção 4.6).

Os estudos de genotoxicidade demonstraram que a ribavirina apresenta alguma atividade genotóxica. A ribavirina foi ativa no ensaio de transformação Balb/3T3 *in vitro*. Foi observada atividade genotóxica no ensaio do linfoma do ratinho e em doses de 20-200 mg/kg, num ensaio de micronúcleo do ratinho. Obtiveram-se resultados negativos no teste do letal dominante realizado no rato, indicando que se ocorreram mutações nos ratos, estas não foram transmitidas pelos gametas masculinos.

A ribavirina não revelou tumorigenicidade em estudos de carcinogenicidade convencionais em roedores, com exposições baixas em comparação com a exposição humana sob condições terapêuticas (fator 0,1 no rato e 1 no ratinho). Adicionalmente, num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas utilizando o modelo do ratinho heterozigótico p53 (+/-), a ribavirina não produziu tumores na dose máxima tolerada de 300 mg/kg (fator de exposição plasmática de aproximadamente 2,5 em comparação com a exposição humana). Estes estudos sugerem que não é provável um potencial carcinogénico da ribavirina em seres humanos.

Ribavirina mais interferão

Quando utilizada em associação com o peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b, a ribavirina não provocou quaisquer efeitos não previamente observados com qualquer das substâncias ativas isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento consistiu numa anemia, ligeira a moderada, reversível, cuja gravidade foi superior à da provocada por qualquer das substâncias isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio

Ácido cítrico anidro

Benzoato de sódio (E 211)

Glicerina

Sacarose

Sorbitol líquido (cristalizável) (E 420)

Propilenoglicol (E 1520)

Água purificada

Aroma de pastilha elástica natural e artificial contendo álcool benzílico (E 1519) e propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura: o medicamento deve ser utilizado no período de um mês.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução oral de Rebetol 100 ml é embalada em frascos de 118 ml de vidro âmbar (vidro colorido Tipo IV EP, F.E.).

A cápsula de fecho resistente à abertura por crianças tem revestimento interior e exterior em polipropileno.

A seringa doseadora para uso oral de 10 ml consiste num cilindro em polietileno natural com uma haste-êmbolo branca em poliestireno. As graduações são assinaladas em intervalos incrementais de 0,5 ml desde 1,5 ml até 10 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/107/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de janeiro de 2005

Data da última renovação: 23 de abril de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote das cápsulas

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote da solução oral

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**REBETOL – 84, 112, 140, 168 cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rebetol 200 mg cápsulas
ribavirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 cápsulas
112 cápsulas
140 cápsulas
168 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/107/001 (84 cápsulas)
EU/1/99/107/005 (112 cápsulas)
EU/1/99/107/002 (140 cápsulas)
EU/1/99/107/003 (168 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rebetol 200 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Acondicionamento primário (fita do “blister”)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebetol 200 mg cápsulas
ribavirina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rebetol solução oral 40 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solução oral
ribavirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 40 mg de ribavirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: álcool benzílico, propilenoglicol, benzoato de sódio, sódio, sorbitol líquido (cristalizável), sacarose.

Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução oral

1 frasco de 100 ml

Seringa doseadora para uso oral de 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/107/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rebetol 40 mg/ml solução oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rebetol solução oral 40 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solução oral
ribavirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 40 mg de ribavirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém álcool benzílico, propilenoglicol, benzoato de sódio, sódio, sorbitol líquido (cristalizável), sacarose.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução oral
100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/107/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebetol 200 mg cápsulas ribavirina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebetol e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebetol
3. Como utilizar Rebetol
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rebetol
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rebetol e para que é utilizado

Rebetol contém a substância ativa ribavirina. Este medicamento interrompe a multiplicação do vírus da hepatite C. Rebetol não pode ser utilizado sozinho.

Com base no genótipo do vírus da hepatite C que você tem, o seu médico pode escolher tratá-lo com uma associação deste medicamento com outros medicamentos. Podem existir outras limitações no tratamento caso você tenha sido ou não tratado anteriormente para a infeção crónica pelo vírus da hepatite C. O seu médico irá recomendar o esquema de tratamento mais adequado.

A associação de Rebetol com outros medicamentos é utilizada para tratar doentes adultos que tenham infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC).

Rebetol pode ser utilizado em doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes), que não foram tratados anteriormente e sem doença grave do fígado.

Para doentes pediátricos (crianças e adolescentes) que pesem menos de 47 kg encontra-se disponível uma formulação em solução.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebetol

Não tome Rebetol

Não tome Rebetol se alguma das situações seguintes se aplicar a si ou à criança por quem está responsável.

Se não tem a certeza, **fale com o seu médico ou farmacêutico** antes de tomar Rebetol se:

- tem **alergia** à ribavirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver **grávida** ou **planear ficar grávida** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- estiver a **amamentar**.

- teve algum problema grave do **coração** nos últimos 6 meses.
- sofrer de qualquer **doença do sangue**, como anemia (contagem baixa de células do sangue), talassemia, anemia das células falciformes.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Não tome” do Folheto Informativo dos outros medicamentos utilizados em associação com este medicamento.

Advertências e precauções

Existem algumas reações adversas graves associadas ao tratamento combinado de ribavirina com (peg)interferão alfa. Estas incluem:

- Efeitos psiquiátricos e do sistema nervoso central (tais como depressão, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e comportamento agressivo, etc.). Certifique-se que pede ajuda médica urgente caso note que se sente depressivo ou tem pensamentos suicidas ou alterações no comportamento. Pode considerar a necessidade de pedir a um familiar ou amigo que o ajude a estar alerta para estes sinais de depressão ou alterações no seu comportamento
- Problemas graves nos olhos
- Problemas dentários ou periodontais: Foram notificados problemas nos dentes ou nas gengivas em doentes a receber Rebetol em combinação com (peg)interferão alfa-2b. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem vomitar. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito
- Incapacidade em atingir a altura total de adulto pode acontecer em algumas crianças e adolescentes
- Hormona da tiroide (TSH) aumentada em crianças e adolescentes

População pediátrica

Se é responsável por uma criança, e o seu médico decidiu não adiar o tratamento combinado com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b até à idade adulta, é importante que compreenda que este tratamento combinado induz uma inibição no crescimento que pode, em alguns doentes, ser irreversível.

Adicionalmente, os seguintes acontecimentos ocorreram com doentes a tomar Rebetol:

Hemólise: Rebetol pode causar destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, causando anemia que pode prejudicar o funcionamento do seu coração ou agravar os sintomas de doença cardíaca.

Pancitopenia: Rebetol pode causar uma diminuição do seu número de plaquetas e de glóbulos brancos e vermelhos do sangue, quando utilizado em associação com peginterferão.

Serão efetuadas **análises ao sangue** para verificar o seu sangue e função dos rins e do fígado.

- Serão efetuadas regularmente análises ao sangue que irão ajudar o seu médico a verificar se este tratamento está a atuar.
- Com base no resultado destas análises, o seu médico pode alterar ou ajustar o número de cápsulas que você ou a criança por quem está responsável está a tomar, prescrever uma embalagem diferente deste medicamento, e/ou alterar a duração deste tratamento.
- Se tem ou se vier a ter problemas graves nos rins ou fígado, o tratamento será interrompido.

Procure ajuda médica **imediatamente** se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade em respirar, pieira ou urticária) enquanto faz este tratamento.

Fale com o seu médico se você ou a criança por quem está responsável:

- for uma mulher em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- for um **homem** e a sua parceira estiver em idade fértil (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- já teve perturbações **cardíacas** anteriores ou tem doença cardíaca.
- tem outro problema no **fígado** além de infeção pelo vírus da hepatite C.
- tem problemas renais.
- tem ou teve alguma **doença grave**.

- tem **VIH** (vírus da imunodeficiência humana) ou teve anteriormente algum problema com o seu sistema imunitário.

Por favor consulte o Folheto Informativo do (peg)interferão alfa para informação mais detalhada sobre estas questões de segurança.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Advertências e precauções” do Folheto Informativo dos outros medicamentos utilizados em associação com Rebetol antes de iniciar o tratamento combinado.

Utilização em crianças e adolescentes

Caso a criança pese menos de 47 kg ou não seja capaz de engolir a cápsula, está disponível uma solução oral de Rebetol.

Outros medicamentos e Rebetol

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a criança por quem está responsável estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar:

- azatioprina que é um medicamento supressor do seu sistema imunitário. Ao utilizar este medicamento em associação com Rebetol pode aumentar o risco de desenvolver doenças graves do sangue.
- medicamentos anti-Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) [nucleósido inibidor da transcriptase reversa (**NRTI**) e/ou terapia antirretrovírica combinada (**cART**)]:
 - Tomar este medicamento em associação com um interferão alfa e um medicamento anti-VIH pode aumentar o risco de acidose láctica, insuficiência do fígado e desenvolvimento de alterações no sangue (diminuição do número de glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio, de certos glóbulos brancos que combatem as infeções e de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas).
 - Com **zidovudina** ou **estavudina**, este medicamento poderá alterar o modo de ação destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infeção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com Rebetol deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes tratados com **ribavirina** e **zidovudina** em associação com **interferões alfa** poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos). Por isso, a combinação de zidovudina e ribavirina em combinação com interferões alfa não é recomendada.
 - Devido ao risco de acidose láctica (acumulação de ácido láctico no organismo) e pancreatite, não se recomenda o uso de **ribavirina** e **didanosina** e o uso de **ribavirina** e **estavudina** deve ser evitado.
 - Doentes coinfectados com doença no fígado avançada a receber terapia cART podem ter um risco aumentado de agravar a função do fígado. Adicionar o tratamento com um interferão alfa isolado ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco já existente nestes doentes.

Lembrar: Por favor, leia também a secção “Outros medicamentos” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Gravidez e aleitamento

Se está **grávida** não pode tomar este medicamento. Este medicamento pode prejudicar gravemente o seu bebé antes do nascimento (embrião).

Tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm que tomar **precauções especiais** durante a sua atividade sexual caso exista possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- **Rapariga** ou **mulher** em idade fértil:
 - Terá que obter resultados negativos nos testes de gravidez efetuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 9 meses após terminar o tratamento. Terá que utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por um período de 9 meses após a última dose. Deverá discutir este assunto com o seu médico.

- **Homens:**
Não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher.
Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas estiver em idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 6 meses após terminar o tratamento.
Você ou a sua parceira sexual do sexo feminino terão que utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com Rebetol e no período de 6 meses após terminar o tratamento.
Deverá discutir este assunto com o seu médico (ver secção “Não Tome Rebetol”).

Se for uma mulher que está a **amamentar**, não pode tomar este medicamento. A amamentação tem que ser suspensa antes do início do tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não afeta a sua capacidade de condução e utilização de máquinas; contudo, outros medicamentos utilizados em associação com Rebetol poderão afetar a sua capacidade de condução ou utilização de máquinas. Portanto, não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado, com sono ou confuso com este tratamento.

Rebetol contém lactose

Cada cápsula contém uma pequena quantidade de **lactose**.

Se tiver sido informado pelo seu médico de que tem **intolerância a alguns açúcares**, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Rebetol contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Rebetol

Informação geral sobre a toma deste medicamento:

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não tome mais do que a dose recomendada e tome o medicamento durante o tempo que foi prescrito. O seu médico assistente determinou qual a dose correta que deve tomar deste medicamento com base no seu peso ou no peso da criança pela qual está responsável.

Adultos

A dose e duração recomendadas de Rebetol dependem do peso do doente e dos medicamentos que são utilizados em associação.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose para crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes depende do peso do doente e dos medicamentos utilizados em associação. A dose recomendada de Rebetol em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b, é indicada na tabela em baixo.

Dose de Rebetol baseada no peso corporal quando utilizado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes		
Se a criança/adolescente pesa (kg)	Dose habitual de Rebetol por dia	Número de cápsulas de 200 mg
47 - 49	600 mg	1 cápsula de manhã e 2 cápsulas à noite
50 - 65	800 mg	2 cápsula de manhã e 2 cápsulas à noite
> 65	Ver dose de adulto	

Tome a dose prescrita por via oral com água e durante a refeição. Não mastigue as cápsulas. Para as crianças ou adolescentes que não conseguem engolir uma cápsula, encontra-se disponível uma solução oral deste medicamento.

Lembrar: Este medicamento destina-se a ser utilizado em associação com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da Hepatite C. Para obter uma informação completa leia a secção “Como utilizar” do Folheto Informativo dos outros medicamento utilizados em associação com Rebetol.

Se tomar mais Rebetol do que deveria

Informe, logo que possível, o seu médico assistente ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Rebetol

Tome/administre a dose de que se esqueceu logo que possível, no mesmo dia. Se tiver decorrido um dia inteiro, consulte o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento utilizado em associação com outros medicamentos pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos indesejados ocorram, poderão requerer cuidados médicos se ocorrerem.

Os efeitos indesejáveis listados nesta secção foram observados inicialmente quando ribavirina foi utilizada em associação com medicamentos contendo interferão.

Quando este medicamento foi utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a hepatite C (também chamados de antivirais de ação direta) em ensaios clínicos em adultos, os efeitos indesejáveis comunicados mais frequentemente, associados a este medicamento, foram anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), náusea, vômito, cansaço, fadiga, insónia (dificuldade em adormecer), tosse, falta de ar, comichão e erupção na pele.

Consultar também o folheto informativo de outros medicamentos utilizados em associação com ribavirina para informação sobre efeitos indesejáveis desses medicamentos.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento combinado com outros medicamentos:

- dor no peito ou tosse persistente; alterações na maneira como o seu coração bate, desmaio,
- confusão, sentir-se deprimido; pensamentos suicidas ou comportamento agressivo, tentativa de suicídio, pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas,
- sensação de dormência ou formigueiro,
- dificuldade em dormir, raciocinar ou concentrar-se,
- dor intensa no estômago, fezes negras ou tipo alcatrão, presença de sangue nas fezes ou urina, dor na parte inferior ou lateral das costas;

- dificuldade ou dor ao urinar,
- perder muito sangue pelo nariz,
- febre ou calafrios algumas semanas após o início do tratamento,
- problemas de visão ou audição,
- erupção ou vermelhidão graves na pele.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados com a associação das cápsulas deste medicamento e de um produto de interferão alfa **em adultos**:

Efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais suscetível a diferentes infecções),
- dificuldade em concentrar-se, sentir-se ansioso ou nervoso, alterações de humor, deprimido ou irritável, sensação de cansaço, dificuldade em adormecer ou em manter-se a dormir,
- tosse, boca seca, faringite (dor de garganta),
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, náuseas, arrepios, infecção vírica, vômitos, fraqueza,
- perda de apetite, perda de peso, dores de estômago,
- pele seca, irritação, perda de cabelo, comichão, dores musculares e ósseas, moinhas musculares, dor nas articulações, erupção cutânea.

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas, diminuição de certos glóbulos brancos do sangue chamados linfócitos que ajudam a combater infecções, diminuição da atividade da glândula da tireoide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas), excesso de açúcar ou ácido úrico (como na gota) no sangue, baixos níveis de cálcio no sangue, anemia grave,
- infecções fúngicas ou bacterianas, choro, agitação, amnésia, perda de memória, nervosismo, comportamento alterado, comportamento agressivo, fúria, sentir-se confuso, falta de interesse, distúrbios mentais, alterações do humor, sonhos invulgares, desejar ferir-se a si próprio, sentir-se com sono, dificuldade em adormecer, desinteresse pelo sexo ou incapacidade para ter relações sexuais, vertigens (sensação de andar-à-rodas),
- visão embaçada ou alterada, dor ou infecção ou irritação nos olhos, olhos secos ou chorosos, alterações na audição ou voz, zumbidos nos ouvidos, infecção nos ouvidos, dor nos ouvidos, herpes labial (herpes simplex), alterações no paladar, perda de paladar, hemorragia nas gengivas ou feridas na boca, sensação de queimadura na língua, dor na língua, gengivas inflamadas, problemas nos dentes, enxaqueca, infecções respiratórias, sinusite, sangramento do nariz, tosse seca, respiração rápida ou dificuldade em respirar, nariz entupido ou com corrimento, sede, alterações nos dentes,
- murmúrio cardíaco (alteração dos sons dos batimentos do coração), dor ou desconforto no peito, sentir-se a desmaiar, sensação de mal-estar, afrontamentos, aumento da transpiração, intolerância ao calor e transpiração excessiva, pressão arterial baixa ou elevada, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos do coração elevada
- inchaço, obstipação, indigestão, gases intestinais (flatulência), aumento do apetite, cólon irritado, irritação da próstata, icterícia (pele amarela), fezes moles, dor do lado direito em volta das costelas, fígado aumentado, mal-estar do estômago, necessidade frequente de urinar, urinar mais que o habitual, infecção do trato urinário, urina alterada,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, menstruação dolorosa, problema afetando os ovários ou vagina, dor na mama, problemas de ereção,
- alteração da textura do cabelo, acne, artrite, nódulos negros, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), urticária, redução ou aumento da sensibilidade ao tato, afeções nas unhas, espasmos musculares, sensação de dormência ou formigueiro, dor nos membros, dor nas articulações, mãos trêmulas, psoríase, mãos e tornozelos tumefactos ou inchados, sensibilidade à luz do sol, erupção cutânea com lesões localizadas

formando elevações, vermelhidão da pele ou afeção da pele, cara inchada, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), músculos tensos, tumor (não especificado), dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

Efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- ouvir ou ver imagens que não existem,
- ataque cardíaco, crise de pânico,
- reação de hipersensibilidade ao medicamento,
- inflamação no pâncreas, dor nos ossos, diabetes mellitus,
- fraqueza nos músculos

Efeitos indesejáveis notificados raramente (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- crises convulsivas
- pneumonia
- artrite reumatoide, problemas nos rins,
- fezes escuras ou com sangue, dor de barriga intensa,
- sarcoidose (doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço das articulações, lesões na pele e glândulas inchadas),
- vasculite.

Efeitos indesejáveis notificados muito raramente (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- suicídio,
- acidentes vasculares cerebrais.

Efeitos secundário de frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas,
- mania (entusiasmo excessivo ou sem motivo),
- pericardite (inflamação na camada que reveste o coração), derrame pericárdico [acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração],
- alteração na cor da língua.

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis seguintes têm ocorrido com a associação deste medicamento com um produto interferon alfa-2b em **crianças e adolescentes**:

Efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais suscetível a diferentes infeções),
- diminuição da atividade da glândula da tiroide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas),
- sentir-se deprimido ou irritável, sensação de mal estar no estômago, sensação de mal-estar, alterações de humor, sensação de cansaço, dificuldade em adormecer ou em manter-se a dormir, infeções víricas, fraqueza,
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, diminuição da taxa de crescimento (peso e altura), dor no lado direito das costelas, faringite (dor na garganta), arrepios, dor de estômago e vômitos,
- pele seca, perda de cabelo, irritação, comichão, dores nos músculos, dores musculares, dor nas articulações e músculos, erupção cutânea.

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas (que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas),
- excesso de triglicéridos no sangue, excesso de ácido úrico (como na gota) no sangue, aumento da atividade da glândula da tiroide (o que pode causar nervosismo, intolerância ao calor e transpiração excessiva, perda de peso, palpitações, tremores),

- agitação, raiva, comportamento agressivo, distúrbios comportamentais, dificuldade de concentração, instabilidade emocional, desmaios, sensação de ansiedade e nervosismo, sensação de frio, sentir-se confuso, sentimento de inquietação, sentir-se com sono, falta de atenção ou interesse, alterações de humor, dor, pouca qualidade de sono, sonambulismo, tentativa de suicídio, dificuldades em dormir, sonhos anormais, desejar ferir-se a si próprio,
- infecções bacterianas, constipação vulgar, infecções fúngicas, visão anormal, olhos secos ou lacrimejantes, infecção do ouvido, dor ou infecção ou irritação nos olhos, alterações do paladar, alterações na voz, herpes labial, tosse, gengivas inflamadas, perda de sangue pelo nariz, irritação no nariz, dor na boca, faringite (dor na garganta), respiração rápida, infecções respiratórias, lábios secos e cortes nos cantos da boca, falta de ar, sinusite, espirros, dor na boca, dor na língua, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta, dor de dentes, abscesso dentário, distúrbios nos dentes, vertigens (sensação andar-à-roda), fraqueza,
- dores no peito, afrontamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos cardíacos elevada,
- função hepática anormal,
- refluxo gástrico, dor nas costas, urinar na cama, obstipação, distúrbios rectais ou gastroesofágicos, incontinência, apetite aumentado, inflamação da membrana do estômago e do intestino, mal estar do estômago, fezes moles,
- distúrbios urinários, infecções do trato urinário,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, alterações vaginais, inflamações vaginais, dor nos testículos, desenvolvimento de traços corporais masculinos,
- acne, hematomas, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), sensibilidade ao toque aumentada ou diminuída, aumento da transpiração, aumento da atividade muscular, músculos tensos, dor nos membros, distúrbios nas unhas, sensação de dormência ou formigueiro, pele pálida, erupção cutânea com lesões localizadas formando elevações, mãos trémulas, vermelhidão da pele ou alterações da pele, descoloração da pele, pele sensível à luz do sol, feridas na pele, inchaço devido à acumulação de água em excesso, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), tremores, tumor (não especificado).

Efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos,
- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, visão turva, sonolência, intolerância à luz, comichão nos olhos, dor facial, gengivas inflamadas,
- desconforto no peito, dificuldade em respirar, infecção pulmonar, desconforto nasal, pneumonia, sibilos respiratórios,
- pressão arterial baixa,
- fígado aumentado,
- menstruação dolorosa,
- comichão na zona anal (ascárides ou lombrigas), erupção cutânea com bolhas (herpes zóster), diminuição da sensibilidade ao toque, músculos torcidos, dor na pele, palidez, descamação da pele, vermelhidão, inchaço.

Em adultos, crianças e adolescentes tem sido também notificada a tentativa de se ferir a si próprio.

Este medicamento em associação com um produto de interferão alfa pode também causar:

- anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas); esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço invulgar e falta de energia,
- delírios,
- infecção das vias aéreas superiores e inferiores,
- inflamação do pâncreas,
- erupções cutâneas graves que poderão estar associadas a bolhas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson), necrólise epidérmica tóxica (bolhas e descamação na camada superior da pele).

Os efeitos indesejáveis seguintes também foram notificados com a associação deste medicamento e um produto interferão alfa:

- pensamentos invulgares, ver ou ouvir coisas que não estão presentes, estado mental alterado, desorientação,
- angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar),
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, a pele e as membranas dos ouvidos, o cérebro e a medula espinal)
- broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), tosse persistente,
- problemas nos olhos incluindo lesões na retina, obstrução da artéria da retina, inflamação do nervo ótico, inflamação do olho e manchas algodinosas (depósitos brancos na retina)
- área abdominal aumentada, ardor no coração, dificuldade em defecar ou defecação dolorosa,
- reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, hematomas, dor intensa num membro, dor na perna ou na coxa, perda de amplitude de movimentos, rigidez, sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dores e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas).

Este medicamento em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa também pode causar:

- urina escura, turva ou de coloração anormal,
- dificuldade em respirar, mudanças no batimento do coração, dores no peito, dor na zona inferior do braço esquerdo, dor nos maxilares,
- perda de consciência,
- perda de função, decaimento ou perda de capacidade dos músculos faciais, perda da sensibilidade ao toque,
- perda de visão.

Você ou o seu responsável deverão contactar imediatamente o seu médico se detetar algum destes efeitos indesejáveis.

Se for um doente adulto **coinfectado com VHC/VIH a receber tratamento anti-VIH**, a inclusão deste medicamento e do peginterferão alfa pode aumentar o risco de agravar a função do fígado (terapia antirretrovírica combinada (cART)) e aumentar o risco de acidose láctica, falência do fígado e desenvolvimento de alterações no sangue (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue que transportam o oxigénio, de certos glóbulos brancos que combatem as infeções e de células de coagulação do sangue denominadas plaquetas) (NRTI).

Em doentes coinfectados pelo VHC/VIH que recebem cART têm ocorrido os seguintes efeitos indesejáveis adicionais com a associação de Rebetol cápsulas e do peginterferão alfa-2b (não listados anteriormente nos efeitos indesejáveis em adultos):

- diminuição do apetite,
- dores nas costas,
- diminuição dos linfócitos CD4,
- metabolismo da gordura deficiente,
- hepatite
- dores dos membros,
- candidíase oral (sapinhos),
- várias alterações laboratoriais dos valores do sangue,

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebetol

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize este medicamento sem consultar previamente o seu médico ou farmacêutico se verificar qualquer alteração no aspeto das cápsulas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebetol

- A substância ativa é a ribavirina 200 mg.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, a lactose mono-hidratada (40 mg), a croscarmellose sódica e o estearato de magnésio. O corpo da cápsula contém gelatina e dióxido de titânio (E 171). A impressão do corpo da cápsula contém goma laca, propilenoglicol (E 1520), hidróxido de amónio, corante (E 132).

Qual o aspeto de Rebetol e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma cápsula branca, opaca, impressa com tinta azul.

Este medicamento está disponível em embalagens de diferentes tamanhos contendo 84, 112, 140 ou 168 cápsulas de 200 mg para serem engolidas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O seu médico assistente prescrever-lhe-á o tamanho de embalagem mais apropriado para o seu caso.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebetol 40 mg/ml solução oral ribavirina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebetol e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebetol
3. Como utilizar Rebetol
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rebetol
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Este Folheto Informativo contém informação para o doente pediátrico (a criança ou adolescente, de 3 até 17 anos de idade), ou para o seu pai ou mãe ou responsável.

1. O que é Rebetol e para que é utilizado

Rebetol contém a substância ativa ribavirina. Este medicamento interrompe a multiplicação do vírus da hepatite C. Rebetol não pode ser utilizado sozinho.

A associação de Rebetol com outros medicamentos é utilizada para tratar doentes que tenham infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC).

Rebetol pode ser utilizado em doentes pediátricos (crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes), que não foram tratados anteriormente e sem doença grave do fígado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebetol

Não tome Rebetol

Não tome Rebetol se alguma das situações seguintes se aplicar a si ou à criança por quem está responsável.

Se não tem a certeza, **fale com o seu médico** ou farmacêutico antes de tomar Rebetol se:

- tem **alergia** à ribavirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver **grávida ou planejar ficar grávida** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- estiver a **amamentar**.
- teve algum problema grave do **coração** nos últimos 6 meses.
- tiver qualquer **doença do sangue**, como anemia (contagem baixa de glóbulos vermelhos), talassemia, anemia das células falciformes.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Não tome” do Folheto Informativo dos outros medicamentos utilizados em associação com este medicamento.

Advertências e precauções

Existem algumas reações adversas graves associadas ao tratamento combinado de ribavirina com (peg)interferão alfa. Estas incluem:

- Efeitos psiquiátricos e do sistema nervoso central (tais como depressão, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e comportamento agressivo, etc.). Certifique-se que pede ajuda médica urgente caso note que se sente depressivo ou tem pensamentos suicidas ou alterações no comportamento. Pode considerar a necessidade de pedir a um familiar ou amigo que o ajude a estar alerta para estes sinais de depressão ou alterações no seu comportamento
- Problemas graves nos olhos
- Problemas dentários ou periodontais: Foram notificados problemas nos dentes ou nas gengivas em doentes a receber Rebetol em combinação com (peg)interferão alfa-2b. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem vomitar. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito
- Incapacidade em atingir a altura total de adulto pode acontecer em algumas crianças e adolescentes
- Hormona da tiroide (TSH) aumentada em crianças e adolescentes

População pediátrica

Se é responsável por uma criança, e o seu médico decidiu não adiar o tratamento combinado com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b até à idade adulta, é importante que compreenda que este tratamento combinado induz uma inibição no crescimento que pode, em alguns doentes, ser irreversível.

Adicionalmente, os seguintes acontecimentos ocorreram com doentes a tomar Rebetol:

Hemólise: Rebetol pode causar destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, causando anemia que pode prejudicar o funcionamento do seu coração ou agravar os sintomas de doença cardíaca.

Pancitopenia: Rebetol pode causar uma diminuição do seu número de plaquetas e de glóbulos brancos e vermelhos do sangue, quando utilizado em associação com peginterferão.

Serão efetuadas **análises ao sangue** para verificar o seu sangue e função dos rins e do fígado.

- Serão efetuadas regularmente análises ao sangue que irão ajudar o seu médico a verificar se este tratamento está a atuar.
- Com base no resultado destas análises, o seu médico pode alterar ou ajustar o número de cápsulas que você ou a criança por quem está responsável está a tomar, prescrever uma embalagem diferente deste medicamento, e/ou alterar a duração deste tratamento.
- Se tem ou se vier a ter problemas graves nos rins ou fígado, o tratamento será interrompido.

Procure ajuda médica **imediatamente** se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade em respirar, pieira ou urticária) enquanto faz este tratamento.

Fale com o seu médico se você ou a criança por quem está responsável:

- for uma mulher em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- for um **homem** e a sua parceira estiver em idade fértil (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- já teve perturbações **cardíacas** anteriores ou tem doença cardíaca.
- tem outro problema no **fígado** além de infeção pelo vírus da hepatite C.
- tem problemas **renais**.
- tem **VIH** (vírus da imunodeficiência humana) ou teve anteriormente algum problema com o seu sistema imunitário.

Por favor consulte o Folheto Informativo do (peg)interferão alfa para informação mais detalhada sobre estas questões de segurança.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Advertências e precauções” do Folheto Informativo dos outros medicamentos utilizados em associação com Rebetol antes de iniciar o tratamento combinado.

Outros medicamentos e Rebetol

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a criança por quem está responsável estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar:

- azatioprina que é um medicamento supressor do seu sistema imunitário. Ao utilizar este medicamento em associação com Rebetol pode aumentar o risco de desenvolver doenças graves do sangue.
- medicamentos anti-Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) [nucleósido inibidor da transcriptase reversa (**NRTI**) e/ou terapia antirretrovírica combinada (**cART**)]:
 - Tomar este medicamento em associação com um interferão alfa e um medicamento anti-VIH pode aumentar o risco de acidose láctica, insuficiência do fígado e desenvolvimento de alterações no sangue (diminuição do número de glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio, de certos glóbulos brancos que combatem as infeções e das células de coagulação do sangue chamadas plaquetas).
 - Com **zidovudina** ou **estavudina**, este medicamento poderá alterar o modo de ação destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infeção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com Rebetol deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes tratados com **ribavirina** e **zidovudina** em associação **com interferões alfa** poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos). Por isso, a combinação de zidovudina e ribavirina com interferões alfa não é recomendada.
 - Devido ao risco de acidose láctica (acumulação de ácido láctico no organismo) e pancreatite, não se recomenda o uso de **ribavirina** e **didanosina** e o uso de **ribavirina** e **estavudina** deve ser evitado.
 - Doentes coinfetados com doença no fígado avançada a receber terapia cART podem ter um risco aumentado de agravar a função do fígado. Adicionar tratamento com um interferão alfa isolado ou em associação com ribavirina, pode aumentar o risco já existente nestes doentes.

Lembrar: Por favor, leia também a secção “Outros medicamentos” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Rebetol antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Gravidez e aleitamento

Se está **grávida** não pode tomar este medicamento. Este medicamento pode prejudicar gravemente o seu bebé antes do nascimento (embrião).

Tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm que tomar **precauções especiais** durante a sua atividade sexual caso exista possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- **Rapariga ou mulher** em idade fértil:
Terá que obter resultados negativos nos testes de gravidez efetuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 9 meses após terminar o tratamento. Terá que utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por um período de 9 meses após a última dose. Deverá discutir este assunto com o seu médico.
- **Homens:**
Não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas estiver em idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 6 meses após terminar o tratamento.
Você ou a sua parceira sexual do sexo feminino terão que utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com Rebetol e no período de 6 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico (ver secção “Não Tome Rebetol”).

Se for uma mulher que está a **amamentar**, não pode tomar este medicamento. A amamentação tem que ser suspensa antes do início do tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não afeta a sua capacidade de condução e utilização de máquinas; contudo, outros medicamentos utilizados em associação com Rebetol poderão afetar a sua capacidade de condução ou utilização de máquinas. Portanto, não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado, com sono ou confuso com este tratamento.

Rebetol contém álcool benzílico (E1519)

Este medicamento contém 0,5 mg de álcool benzílico por ml.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

Rebetol contém propilenoglicol (E 1520)

Este medicamento contém 100,3 mg de propilenoglicol em cada ml.

Rebetol contém sódio

Este medicamento contém até 23,8 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose diária. Isto é equivalente a 1,19 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Rebetol contém benzoato de sódio (E 211)

Este medicamento contém 1 mg de benzoato de sódio por ml.

Rebetol contém sorbitol (E 420)

Este medicamento contém 142 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Rebetol contém sacarose

Se tiver sido informado pelo seu médico de que tem **intolerância a alguns açúcares**, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento. Sacarose pode ser prejudicial para os dentes.

3. Como utilizar Rebetol

Informação geral sobre como tomar este medicamento:

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não tome mais do que a dose recomendada e tome o medicamento durante o tempo que foi prescrito. O seu médico assistente determinou qual a dose correta que deve tomar deste medicamento com base no seu peso ou no da criança pela qual está responsável.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose para crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes depende do peso do doente e dos medicamentos utilizados em associação. A dose recomendada de Rebetol em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b, é indicada na tabela em baixo.

Rebetol solução oral		
Posologia habitual quando utilizado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes		
Se o doente pesa estes kg	Meça e administre esta dose	
	Dose da Manhã	Dose da Noite
10-12	2 ml	2 ml

13-14	3 ml	2 ml
15-17	3 ml	3 ml
18-20	4 ml	3 ml
21-22	4 ml	4 ml
23-25	5 ml	4 ml
26-28	5 ml	5 ml
29-31	6 ml	5 ml
32-33	6 ml	6 ml
34-36	7 ml	6 ml
37-39	7 ml	7 ml
40-41	8 ml	7 ml
42-44	8 ml	8 ml
45-47	9 ml	8 ml

1. Medição:

Pode medir a dose com a seringa doseadora para uso oral fornecida.

A seringa plástica para uso oral consiste em duas partes, um cilindro opaco e uma haste-êmbolo branca que encaixa no cilindro.

A haste está assinalada com graduações de 0,5 ml que começam em 1,5 ml (no cimo da haste) e acabam em 10 ml.



A. Insira a seringa doseadora montada no frasco da solução oral de Rebetol.



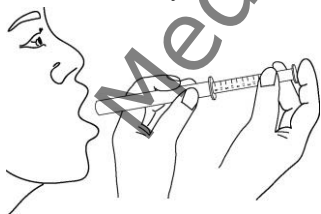
B. Enquanto mantém a ponta no líquido, puxe a haste para fora. À medida que a solução enche a seringa, vai ver os números na haste a subir, tais como 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, etc.

Lembrar: O seu médico poderá ter de alterar a quantidade com base nos resultados de análises atuais

C. Puxe a haste para fora até conseguir ler o número de ml correto para a dose que está a medir.

D. Retire a seringa para uso oral do frasco e verifique que a quantidade correta aparece no fundo da seringa. Se tem demasiada ou pouca quantidade, tente de novo até ter a quantidade correta.

2. Administração:

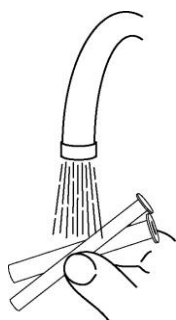


Tente que a seringa para uso oral não toque dentro da boca.

Leve a seringa à boca e liberte a dose para dentro desta (ou boca do doente que está ao seu cuidado), empurrando a haste.

Engula a dose.

3. Lavagem:



Se a seringa tocar dentro da boca, passe-a por água antes de a inserir novamente no frasco.

A seringa deve ser passada por água após cada utilização para evitar que fique pegajosa.

4. Tomar todo o medicamento:

Tome ou administre oralmente a dose prescrita de manhã e à noite, com uma refeição.

Lembrar: Este medicamento é utilizado em associação com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da hepatite C. Para obter uma informação completa leia a secção “Como utilizar” do Folheto Informativo dos outros medicamento utilizados em associação com Rebetol.

Se tomar mais Rebetol do que deveria

Informe, logo que possível, o seu médico assistente ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Rebetol

Tome/administre a dose de que se esqueceu logo que possível, no mesmo dia. Se tiver decorrido um dia inteiro, consulte o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento utilizado em associação com outros medicamentos pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos indesejados ocorram poderão requerer cuidados médicos se ocorrerem.

Os efeitos indesejáveis listados nesta secção foram observados inicialmente quando ribavirina foi utilizada em associação com medicamentos contendo interferão.

Consultar também o folheto informativo de outros medicamentos utilizados em associação com ribavirina para informação sobre efeitos indesejáveis desses medicamentos.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento em associação com outros medicamentos:

- dor no peito ou tosse persistente; alterações na maneira como o seu coração bate, desmaio,
- confusão, sentir-se deprimido; pensamentos suicidas ou comportamento agressivo, tentativa de suicídio, pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas,
- sensação de dormência ou formigueiro,
- dificuldade em dormir, raciocinar ou concentrar-se,
- dor intensa no estômago, fezes negras ou tipo alcatrão, presença de sangue nas fezes ou urina, dor na parte inferior ou lateral das costas;
- dificuldade ou dor ao urinar,
- perder muito sangue pelo nariz,
- febre ou calafrios algumas semanas após o início do tratamento,
- problemas de visão ou audição,
- erupção ou vermelhidão graves na pele.

Crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados com a associação deste medicamento e de um produto de interferon alfa-2b **em crianças e adolescentes**:

Efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais suscetível a diferentes infecções),
- diminuição da atividade na glândula da tireoide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas),
- sentir-se deprimido ou irritável, sensação de mal estar no estômago, sensação de mal-estar, alterações de humor, sensação de cansaço, dificuldade em adormecer ou em manter-se a dormir, infecções virais, fraqueza,
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, diminuição da taxa de crescimento (peso e altura), dor no lado direito das costelas, faringite (dor na garganta), arrepios, dor de estômago e vômitos,
- pele seca, perda de cabelo, irritação, comichão, dores nos músculos, dores musculares, dor nas articulações e músculos, erupção cutânea.

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, (que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas),
- excesso de triglicéridos no sangue, excesso de ácido úrico (como na gota) no sangue, aumento da atividade na glândula da tireoide (o que pode causar nervosismo, intolerância ao calor e transpiração excessiva, perda de peso, palpitações, tremores),
- agitação, raiva, comportamento agressivo, distúrbios comportamentais, dificuldade de concentração, instabilidade emocional, desmaios, sensação de ansiedade e nervosismo, sensação de frio, sentir-se confuso, sentimento de inquietação, sentir-se com sono, falta de atenção ou interesse, alterações de humor, dor, pouca qualidade de sono, sonambulismo, tentativa de suicídio, dificuldades em dormir, sonhos anormais, desejar ferir-se a si próprio,
- infecções bacterianas, constipação vulgar, infecções fúngicas, visão anormal, olhos secos ou lacrimejantes, infecção do ouvido, dor ou infecção ou irritação nos olhos, alterações do paladar, alterações na voz, herpes labial, tosse, gengivas inflamadas, perda de sangue pelo nariz, irritação no nariz, dor na boca, faringite (dor na garganta), respiração rápida, infecções respiratórias, lábios secos e cortes nos cantos da boca, falta de ar, sinusite, espirros, dor na boca, dor na língua, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta, dor de dentes, abscesso dentário, distúrbios dos dentes, vertigens (sensação andar-à-rodas), fraqueza,
- dores no peito, afrontamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos cardíacos elevada,
- função hepática anormal,
- refluxo gástrico, dor nas costas, urinar na cama, obstipação, distúrbios rectais ou gastroesofágicos, incontinência, apetite aumentado, inflamação da membrana do estômago e do intestino, mal estar do estômago, fezes moles,
- distúrbios urinários, infecções do trato urinário,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, alterações vaginais, inflamações vaginais, dor nos testículos, desenvolvimento de traços corporais masculinos,
- acne, hematomas, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), sensibilidade ao toque aumentada ou diminuída, aumento da transpiração, aumento da atividade muscular, músculos tensos, dor nos membros, distúrbios nas unhas, sensação de dormência ou formigueiro, pele pálida, erupção cutânea com lesões localizadas formando elevações, mãos trêmulas, vermelhidão da pele ou alterações da pele, descoloração da pele, pele sensível à luz do sol, feridas na pele, inchaço devido à acumulação de água em excesso, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), tremores, tumor (não especificado).

Efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos,

- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, visão turva, sonolência, intolerância à luz, comichão os olhos, dor facial,
- desconforto do peito, dificuldade em respirar, infecção pulmonar, desconforto nasal, pneumonia, sibilos respiratórios,
- pressão arterial baixa,
- fígado aumentado,
- menstruação dolorosa,
- comichão na zona anal (ascárides ou lombrigas), erupção cutânea com bolhas (herpes zóster), diminuição da sensibilidade ao toque, músculos torcidos, dor na pele, palidez, descamação da pele, vermelhidão, inchaço.

Adultos

Rebetol quando utilizado em associação com antivirais de ação direta:

Quando este medicamento foi utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a hepatite C (também chamados de antivirais de ação direta) em ensaios clínicos em adultos, os efeitos indesejáveis comunicados mais frequentemente, associados a este medicamento, foram anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), náusea, vômito, cansaço, fadiga, insônia (dificuldade em adormecer), tosse, falta de ar, comichão e erupção na pele.

Os seguintes *efeitos indesejáveis* adicionais têm ocorrido com associação deste medicamento e de um produto de interferon alfa **em adultos, mas não em crianças**:

Efeitos indesejáveis notificados frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- diminuição de certos glóbulos brancos do sangue, denominados neutrófilos que ajudam no combate a infecções, excesso de açúcar no sangue, níveis de cálcio no sangue baixos,
- amnésia, choro, sangramento das gengivas, sensação de desmaio, fúria, perda de memória, distúrbios mentais,
- murmúrio cardíaco (alteração dos sons dos batimentos do coração), dificuldade em respirar, tensão arterial alta ou baixa,
- visão turva, alterações na audição, zumbidos, dor de ouvido, inchaço, sensação de queimadura na língua, alterações do paladar, perda de paladar, boca seca, enxaqueca, tosse seca, sede,
- alterações da urina, urinar mais que o habitual,
- cólon irritável, irritação da próstata, gases intestinais (flatulência),
- icterícia (pele amarela),
- problema que afeta os ovários, dor na mama, desinteresse pelo sexo ou incapacidade para ter relações sexuais, problemas de ereção,
- textura anormal do cabelo, artrite, psoríase, espasmos musculares, mãos ou tornozelos inchados, cara inchada, dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

Efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- ouvir ou ver imagens que não existem,
- ataque cardíaco, crise de pânico,
- reação de hipersensibilidade ao medicamento,
- inflamação no pâncreas, dor nos ossos, diabetes mellitus,
- fraqueza nos músculos.

Efeitos indesejáveis notificados raramente (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- crises convulsivas,
- pneumonia,
- artrite reumatoide, problemas nos rins,
- fezes escuras ou com sangue, dor de barriga intensa,
- sarcoidose (doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço das articulações, lesões na pele e glândulas inchadas),
- vasculite.

Efeitos indesejáveis notificados muito raramente (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- suicídio,
- acidentes vasculares cerebrais.

Efeitos secundário de frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas,
- mania (entusiasmo excessivo ou sem motivo),
- pericardite (inflamação na camada que reveste o coração), derrame pericárdico [acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração],
- alteração na cor da língua.

Em adultos, crianças e adolescentes tem sido também notificada a tentativa de se ferir a si próprio.

Este medicamento em associação com um produto de interferão alfa pode também causar:

- anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas); esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço invulgar e falta de energia,
- delírios,
- infeção das vias aéreas superiores ou inferiores,
- inflamação do pâncreas,
- erupções cutâneas graves que poderão estar associadas a bolhas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson), necrólise epidérmica tóxica (bolhas e descamação na camada superior da pele).

Os efeitos indesejáveis seguintes também foram notificados com a associação deste medicamento e um produto interferão alfa:

- pensamentos invulgares, ver ou ouvir coisas que não estão presentes, estado mental alterado, desorientação,
- angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar),
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, a pele e as membranas dos ouvidos, o cérebro e a medula espinal)
- broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), tosse persistente,
- problemas nos olhos incluindo lesões na retina, obstrução da artéria da retina, inflamação do nervo ótico, inflamação do olho e manchas algodinosas (depósitos brancos na retina)
- área abdominal aumentada, ardor no coração, dificuldade em defecar ou defecação dolorosa,
- reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, hematomas, dor intensa num membro, dor na perna ou na coxa, perda de amplitude de movimentos, rigidez, sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dores e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas)

Este medicamento em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b também pode causar:

- urina escura, turva ou de coloração anormal,
- dificuldade em respirar, mudanças no batimento do coração, dores no peito, dor na zona inferior do braço esquerdo, dor nos maxilares,
- perda de consciência,
- perda de função, decaimento ou perda de capacidade dos músculos faciais, perda da sensibilidade ao toque,
- perda de visão.

Você ou o seu responsável deverão contactar imediatamente o seu médico se detetar algum destes efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebetol

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Uma vez aberto o frasco, a solução oral pode ser utilizada durante 1 mês.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize este medicamento sem consultar previamente o seu médico ou farmacêutico se verificar qualquer alteração no aspeto da solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebetol

- A substância ativa é a ribavirina 40 mg/ml.
- Os outros componentes são: citrato de sódio, ácido cítrico anidro, benzoato de sódio (E 211), glicerina, sacarose, sorbitol líquido (cristalizável) (E 420), propilenoglicol (E 1520), água purificada e aroma de pastilha elástica natural e artificial contendo álcool benzílico (E 1519) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de Rebetol e conteúdo da embalagem

Esta solução oral é embalada em frascos de 118 ml de vidro âmbar contendo 100 ml de solução oral. É fornecida uma seringa dosadora para uso oral de 10 ml para medir a dose.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado