ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicinal product no longer authorised

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Ribavirina BioPartners contém 200 mg de ribavirina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, biconvexo, branco, redondo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ribavirina BioPartners é indicada no tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VCH) crónica em adultos, crianças com idade igual e superior a 3 anos e adolescentes e só deve ser utilizado no âmbito de um regime terapêutico combinado com o interferão alfa-2b. Ribavirina não deve ser utilizada em monoterapia.

Não se dispõe de informação relativa à segurança ou eficácia na utilização de Ribavirina com outras formas de interferão (ou seja, não alfa-2b).

Doentes não submetidos previamente a tratamento
Doentes adultos: Ribavirina BioPartners é indicada, em associação com o interferão alfa-2b, para o tratamento de doentes adultos com todos os tipos de hepatite C crónica com excepção do genótipo 1, não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática, com níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT), positivos para o ácido ribonucleico sérico do vírus da hepatite C ARN-VHC (ver secção 4.4).

Crianças com idade igual e superior a 3 anos e adolescentes: Ribavirina BioPartners é destinada ao uso, num regime de associação com o interferão alfa-2b, no tratamento de crianças com 3 e mais anos de idade e adolescentes com todos os tipos de hepatite C crónica com excepção do genótipo 1, não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.
Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importantante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento. A reversibilidade da inibição do crescimento é incerta. A decisão de tratar deve ser ponderado caso a caso (ver secção 4.4).

Doentes cujo tratamento anterior fracassou
Doentes adultos: Ribavirina BioPartners é indicada, em associação com o interferão alfa-2b, para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que tenham previamente respondido (com normalização dos níveis de ALT no final do tratamento) à monoterapia com interferão alfa mas que tenham subsequentemente tido uma recaída (ver secção 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.

Medicinal product no longer authorised

Ribavirina BioPartners tem de ser utilizado em associação com o interferão alfa-2b.

Consultar também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do interferão alfa-2b para informação sobre prescrição específica desse produto.

Dose a ser administrada

A dose de Ribavirina BioPartners baseia-se no peso corporal do doente. Os comprimidos de Ribavirina BioPartners devem ser administradas por via oral, diariamente, em duas doses repartidas (de manhã e à noite) em conjunto com os alimentos.

Doentes adultos:

A dose de Ribavirina BioPartners é baseada no peso corporal do doente (**Quadro 1).** Ribavirina BioPartners tem que ser utilizado em associação com o interferão alfa-2b (3 milhões de unidades internacionais [MUI] três vezes por semana). A escolha do regime associado fundamenta-se nas características do doente. O regime administrado deve ser seleccionado com base na eficácia e segurança do tratamento associado esperadas para cada doente (ver secção 5.1).

Quadro 1 Dose de Ribavirina BioPartners com base no peso corporal

Peso do doente (kg)	Dose diária de Ribavirina BioPartners	Número de comprimidos revestidos por película de 200 mg
< 65	800 mg	4[a]
65 - 85	1.000 mg	5[b]
86 - 105	1.200 mg	6[c]
> 105	1.400 mg	7[d]

a: 2 de manhã, 2 à noite
b: 2 de manhã, 3 à noite
c: 3 de manhã, 3 à noite
d: 3 de manhã, 4 à noite

Ribavirina BioPartners comprimidos revestidos por película em associação com o interferão alfa-2b:

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, recomenda-se o tratamento dos doentes durante um período mínimo de seis meses. Durante os ensaios clínicos em que os doentes foram tratados durante um ano, verificou-se que os doentes que não apresentaram uma resposta virológica após seis meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de detecção inferior) não eram passíveis de apresentar respostas virológicas mantidas (ARN-VHC abaixo do limite de detecção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

Duração do tratamento - Doentes não submetidos previamente a tratamento

- Genótipos Não-1: A decisão de prolongar a terapêutica até um ano em doentes negativos para o ARN-VHC após seis meses de tratamento deve basear-se noutros factores de prognóstico (p.ex., idade > 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

Duração do tratamento - Repetição do tratamento

- Genótipo 1: O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de seis meses (ou seja, um total de um ano) em doentes negativos para o ARN-VHC após seis meses de tratamento.
- Genótipo Não-1: A decisão de prolongar a terapêutica até um ano em doentes negativos para o ARN-VHC após seis meses de tratamento deve basear-se noutros factores de prognóstico (p.ex., idade > 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes:

Nota: Para os doentes com um peso < 47 kg, ou que não conseguem engolir comprimidos, encontra-se disponível uma solução oral de ribavirina que deve ser utilizada, caso apropriado.

Medicinal product no longer authorised

A dose destinada a crianças e adolescentes é determinada pelo peso corporal para Ribavirina BioPartners e pela área de superfície corporal para o interferão alfa-2b.

Dose a ser administrada em terapêutica de associação com interferão alfa2b:
Em estudos clínicos realizados nesta população, a ribavirina e o interferão alfa-2b foram utilizados em doses de 15 mg/kg/dia e 3 milhões de unidades de internacionais (MUI)/m^2 três vezes por semana, respectivamente (**Quadro 2**).

Quadro 2 Dose pediátrica de Ribavirina BioPartners com base no peso corporal quando usado em associação com interferão alfa-2b em crinaças e adolescentes		
Peso do doente (kg)	Dose diária de Ribavirina BioPartners	Número de comprimidos de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 comprimidos [a]
50 - 65	800 mg	4 comprimidos [b]
> 65	Consulte o quadro da dose em adultos (**Quadro 1**)	

[a] 1 de manhã, 2 à noite
[b] 2 de manhã, 2 à noite

Duração do tratamento em crianças e adolescentes

- Genótipo 2 ou 3: A duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Alterações posológicas em todos os doentes
Caso se observe desenvolvimento de reacções adversas graves ou alterações laboratoriais durante a terapêutica com ribavirina e interferão alfa-2b, dever-se-ão modificar as dosagens de cada produto, se apropriado, até ao desaparecimento das reacções adversas. Foram desenvolvidas, no âmbito dos ensaios clínicos, normas orientadoras sobre alterações posológicas (ver normas orientadoras sobre alterações posológicas, **Quadro 3**). Uma vez que a adesão pode ser um factor importante para o resultado da terapêutica, a dose deve ser mantida o mais perto possível da dose padrão recomendada. Não pode ser excluído o potencial impacto negativo da redução da dose de ribavirina nos resultados de eficácia.

Quadro 3 Normas orientadoras sobre alterações posológicas baseadas em parâmetros laboratoriais			
Valores Laboratoriais	Reduzir apenas a dose diária de Ribavirina Biopartners (ver nota 1) se:	Reduzir apenas a dose de interferão alfa-2b (ver nota 2), se:	Suspender a terapêutica combinada quando é referido o valor inferior do teste:**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina em: doentes com antecedentes de doença cardíaca estável Crianças e adolescentes: não aplicável (ver secção 4.4)	redução ≥ 2 g/dl da hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)		< 12 g/dl após 4 semanas com a dose reduzida
Leucócitos	-	< 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Plaquetas	-	< 50 x 10^9/l (adultos) < 70 x 10^9/l (crianças e adolescentes)	< 25 x 10^9/l (adultos) < 50 x 10^9/l (crianças e adolescentes)
Bilirrubina – Directa	-	-	2,5 x LSN*

Medicinal product no longer authorised

Bilirrubina – Indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adultos) > 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (crianças e adolescentes tratados com interferão alfa-2b
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Depuração da creatinina	-	-	Suspender Ribavirina BioPartners se ClCr < 50 ml/minuto
Alaninaminotransferase (ALT) ou aspartataminotransferase (AST)	-	-	2 x valores basais e > 10 x LSN* ou 2 x valores basais e > 10 x LSN*

* Limite superior do normal

** Consultar o RCM do interferão alfa-2b para informação sobre alterações posológicas e suspensão do tratamento.

Nota 1: Em doentes adultos, a 1.ª redução da dose de Ribavirina BioPartners é de 200 mg/dia (excepto em doentes que recebem 1.400 mg, em que a redução da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a 2.ª redução da dose de Ribavirina BioPartners é de 200 mg/dia adicionais. Doentes cuja dose de Ribavirina BioPartners seja reduzida para 600 mg por dia recebem um comprimido de 200 mg de manhã e dois comprimidos de 200 mg à noite. Em doentes adolescentes e crianças tratados com Ribavirina BioPartners mais interferão alfa-2b, reduzir a dose de ribavirina para 7,5 mg/kg/dia.

Nota 2: Em doentes adultos, criançase e adolescentes tratados com Ribavirina BioPartners e interferão alfa-2b, reduzir a dose de interferão alfa-2b para metade.

Populações especiais

Utilização em caso de compromisso renal: A farmacocinética da ribavirina encontra-se alterada em doentes com disfunção renal devido à diminuição da depuração aparente da creatinina 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 ribavirina. Os doentes com depuração de creatinina < 50 ml/minuto não podem ser tratados com ribavirina (ver secção 4.3). Os doentes com compromisso renal devem ser mais monitorizados em relação ao desenvolvimento de anemia. Se os níveis de creatinina sérica aumentarem para > 2,0 mg/dl (**Quadro 3**) o tratamento com Ribavirina BioPartners e interferão alfa-2b tem que ser suspenso.

Utilização em caso de compromisso hepático: Não parece existir interacção farmacocinética entre a ribavirina e a função hepática (ver secção 5.2). Assim, não é necessário efectuar qualquer ajustamento posológico de ribavirina em doentes com compromisso hepático. A utilização de ribavirina é contra-indicada em doentes com insuficiência hepática grave ou com cirrose descompensada (ver secção 4.3)

Utilização no idoso (≥ 65 anos de idade): Não parece existir um efeito significativo relacionado com a idade sobre a farmacocinética da ribavirina. Contudo, à semelhança do que se verifica nos doentes mais jovens, a função renal tem que ser avaliada antes da administração de Ribavirina (ver secção 5.2).

Utilização em doentes com menos de 18 anos de idade: Ribavirina comprimidos ou solução oral pode ser utilizado em associação com o interferão alfa-2b em crianças (3 ou mais anos de idade) e adolescentes. A selecção da formulação baseia-se nas características individuais do doente (ver secção 4.1). Não se procedeu à avaliação da segurança e eficácia de ribavirina com outras formas de interferão (ou seja, não alfa-2b) nestes doentes.

Medicinal product no longer authorised

Doentes co-infectados com VHC/VIH: Doentes que recebem um tratamento com um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa (NRTI) em associação com ribavirina e interferão alfa-2b podem ter um risco maior de toxicidade mitocondrial, acidose láctica e descompensação hepática (ver secção 4.4). Por favor consulte também as informações relevantes relativas aos medicamentos anti-retrovíricos.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Mulheres grávidas (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3). O tratamento com Ribavirina BioPartners só pode ser instituído após ser obtido um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento.
- Aleitamento.
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4).
- Doentes com condições clínicas graves debilitantes
- Doentes com insuficiência renal crónica, doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto e/ou sob hemodiálise.
- Insuficiência hepática grave (classificação B ou C de Child-Pugh) ou cirrose hepática descompensada.
- Hemoglobinopatias (p.ex., talassemia, anemia de células falciformes).
- A iniciação de peginterferão alfa-2b está contra-indicada em doentes com VHC/VIH com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6.

Crianças e adolescentes:
- Existência de, ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Devido à administração concomitante com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b:
- Hepatite auto-imune ou antecedentes de doença auto-imune.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema Nervoso Central (SNC) e Psiquiátrico:
Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento combinado de ribavirina com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b, e após a suspensão do tratamento, maioritariamente durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e os adolescentes, tratados com ribavirina em associação com o interferão alfa-2b, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente, em comparação com os doentes adultos (2,4 % versus 1 %) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros reacções adversas psiquiátricas (p.ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas, tal como ideação homicida), distúrbios bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para detecção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos, ou identificação de ideação suicida, recomenda-se a suspensão do tratamento tanto com Ribavirina como com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica se apropriado.

Doentes com existência de, ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico: Se o tratamento com Ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b é considerado necessário em doentes adultos com existência de, ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este só deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado

Medicinal product no longer authorised

apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico. A utilização de Ribavirina e interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência de, ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contra-indicada (ver secção 4.3).

Doentes com consumo/abuso de substâncias
Doentes infectados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canabis, etc) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes, quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de co-morbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a intervenção precoce em caso de re-incidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguilado)/ribavirina, durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura > 15 em comparação com o valor base) em 21 % das crianças, apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos.

Avaliação da relação benefício/risco em crianças caso a caso:
O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado em relação contra os achados de segurança em crianças e adolescentes, nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).
- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento, não havendo a certeza da sua reversibilidade.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente fibrose), co-morbilidades que podem influenciar negativamente a progressão da doença (como a co-infecção pelo VIH), assim como factores prognósticos da resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior de crescimento da puberdade, com vista a reduzir o risco de inibição do crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos permitem concluir que a utilização de Ribavirina em monoterapia não é eficaz e que a ribavirina não pode ser utilizada isoladamente. A segurança e eficácia desta associação só foram estabelecidas utilizando a ribavirina em associação com solução injectável de peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b.

Foi efectuada uma biópsia hepática em todos os doentes dos estudos seleccionados na hepatite C crónica, antes da sua inclusão, mas em certos casos (ou seja, doentes com genótipos 2 e 3) o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Devem ser consultadas as normas orientadoras actuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biópsia hepática antes de iniciar o tratamento.

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 ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b. Embora a ribavirina não exerça quaisquer efeitos cardiovasculares directos, a anemia associada a ribavirina poderá provocar deterioração da função cardíaca, ou exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, ribavirina tem que ser administrada com precaução a indivíduos com doença cardíaca preexistente (ver

Medicinal product no longer authorised

secção 4.3). O estado cardíaco tem que ser avaliado antes do início da terapêutica e monitorizado clinicamente durante a terapêutica; a terapêutica tem que ser interrompida 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 arrítmicas prévias ou actuais têm que ser mantidos sob cuidadosa vigilância. Recomenda-se a realização de electrocardiogramas, 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 da terapêutica. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

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

Alterações oculares: A ribavirina é utilizada em terapêutica associada com interferões alfa. Têm sido notificados casos raros de retinopatia incluindo hemorragias retinianas, exsudados retinianos, edema papilar, neuropatia óptica e oclusão arterial ou venosa da retina, que podem conduzir a perda da visão, em casos de terapêutica associada com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico de base. Qualquer doente que se queixe de diminuição ou perda de visão deve fazer um exame ocular imediato e completo.
Os doentes com afecções oculares pré-existentes (ex., retinopatia diabética ou hipertensiva) devem ser submetidos a exames oftálmicos periódicos durante a terapêutica associada com interferões alfa. A terapêutica associada com interferões alfa deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam novas ou que sofram agravamento de afecções oculares.

Função hepática: Qualquer doente que desenvolva alterações significativas da função hepática durante o tratamento tem que ser mantido sob cuidadosa vigilância. O tratamento tem que ser suspenso em doentes que desenvolvam prolongamento dos marcadores de coagulação susceptível de indicar insuficiência hepática.

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 ribavirina concomitantemente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível 4 a 6 semanas após a suspensão da terapêutica antiviral do VHC com azatioprina concomitante e não voltou a ocorrer após reintrodução de qualquer um dos tratamentos individualmente (ver secção 4.5).

Monitorização suplementar da tiróide específica para crianças e adolescentes:
Aproximadamente 12 a 21 % das crianças tratadas com ribavirina e interferão alfa-2b (peguilado e não peguilado) desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiróide (TSH). Outros 4 % tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com interferão alfa-2b, tem que se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiróide detectada na altura tem que ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com interferão alfa-2b (peguilado e não-peguilado) pode ser iniciada se os níveis da TSH conseguem ser mantidos dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiróide durante o tratamento com ribavirina e interferão alfa-2b e durante o tratamento com ribavirina e peginterferão alfa-2b. Se forem detectadas alterações na tiróide, a situação da tiróide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados em cada 3 meses para despiste de disfunção da tiróide (p.ex. TSH).

Co-infecção com VHC/VIH:
Toxicidade mitocondrial e acidose láctica:
Devem ser tomadas precauções em doentes VIH-positivos co-infectados com VHC, tratados com um inibidor nucleósido da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com a terapêutica combinada interferão alfa-2b/ribavirina. Na população VIH-positiva que recebe um regime

Medicinal product no longer authorised

de NRTI com administração de ribavirina, os médicos devem monitorizar cuidadosamente os marcadores de toxicidade mitocondrial e de acidose láctica. Em particular:

- não se recomenda a administração concomitante de Ribavirina BioPartners e didanosina devido ao risco de toxicidade mitocondrial (ver secção 4.5).
- a administração concomitante de Ribavirina BioPartners e estavudina deve ser evitada para limitar o risco de sobreposição da toxicidade mitocondrial.

Descompensação hepática em doentes co-infectados com VHC/VIH com cirrose avançada:
Doentes co-infectados com cirrose avançada que recebem uma terapêutica anti-retroviral altamente activa (HAART) podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional. Outros factores basais em doentes co-infectados que podem estar associados a um risco maior de descompensação hepática incluem o tratamento com didanosina e a concentração sérica de bilirrubina elevada.
Os doentes co-infectados que recebem ambos os tratamentos anti-retroviral (ARV) e anti-hepatite devem ser cuidadosamente monitorizados, avaliando a sua pontuação de Child-Pugh durante o tratamento. 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 co-infectados com VHC/VIH:
Doentes co-infectados com VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b/ribavirina e HAART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes mono-infectados com VHC. Embora a maioria deles possa ser controlada pela redução da dose, deve ser efectuada 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 ribavirina e zidovudina apresentam maior risco de desenvolver anemia; deste modo, não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina e zidovudina (ver secção 4.5).

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

Por favor consulte os respectivos Resumos das Características do Medicamento dos medicamentos anti-retrovirais que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades especificas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com Ribavirina BioPartners e o peginterferão alfa-2b.

Afecções dentais e periodontais: Têm sido notificadas afecções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentição, em doentes que recebem terapêutica combinada de ribavirina com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b. Adicionalmente, a xerostomia pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de ribavirina e o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vómitos. Se ocorrer esta reacção, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vómito.

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

- Hemoglobina Adultos: ≥ 12 g/dl (sexo feminino); ≥ 13 g/dl (sexo masculino)

Medicinal product no longer authorised

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

- Plaquetas ≥ 100.000/mm^3
- Contagem de Neutrófilos ≥ 1.500/mm^3

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.

Doentes do sexo feminino em idade fértil: As doentes do sexo feminino têm que ser submetidas, mensalmente, a um teste de gravidez de rotina durante o tratamento e durante um período de quatro meses após o final do mesmo. As parceiras sexuais de doentes do sexo masculino têm que ser submetidas, mensalmente, a um teste de gravidez de rotina durante o tratamento e durante um período de sete meses após o final do mesmo (ver secção 4.6).

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

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

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

A ribavirina, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de interferão alfa peguilado e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração de ribavirina 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 interacção da ribavirina com outros medicamentos, com excepção do peginterferão alfa-2b, interferão alfa-2b e antiácidos.

Interferão alfa-2b Num estudo de farmacocinética de doses múltiplas, não se observaram interacções farmacocinéticas entre a ribavirina e o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b.

Antiácidos Verificou-se uma redução da biodisponibilidade de 600 mg de ribavirina após a sua administração concomitante com um antiácido contendo magnésio, alumínio e simeticone; a AUCtf diminuiu 14 %. É possível que a redução da biodisponibilidade observada neste estudo fosse devida a um atraso na circulação da ribavirina ou a uma alteração do valor pH. Esta interacção 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, a ribavirina aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta actividade 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 Ribavirina BioPartners e didanosina. Têm sido notificados casos de toxicidade mitocondrial, em particular acidose láctica e pancreatite, por vezes fatal (ver secção 4.4).

Medicinal product no longer authorised

Têm sido notificados casos de exacerbação de anemia devido a ribavirina quando a zidovudina faz parte do regímen utilizado no tratamento de VIH, contudo o mecanismo exacto permanece por esclarecer. Não é recomendado o uso concomitante de ribavirina 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 anti-retroviral (ARV) combinado, se este regímen já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

Qualquer potencial para se registarem interacções poderá persistir até dois meses (cinco semi-vidas da ribavirina) após a suspensão da terapêutica com ribavirina, devido à sua longa semi-vida (ver secção 5.2).

Não existem provas de interacção da ribavirina 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 ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes co-infectados 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/ribavirina. Deve haver precaução quando se administram concomitantemente os dois medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A utilização de Ribavirina BioPartners está contra-indicada durante a gravidez.

Dados pré-clínicos:
- Fertilidade: Em estudos animais, a ribavirina produziu efeitos reversíveis sobre a espermatogénese (ver secção 5.3).
- Teratogenicidade: Foi demonstrado um potencial teratogénico e/ou embriocida significativo da ribavirina 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: A ribavirina induz genotoxicidade (ver secção 5.3).

Doentes do sexo feminino: Ribavirina não pode ser utilizado por doentes do sexo feminino grávidas (ver secções 4.3 e 5.3). Tem que ser usado extremo cuidado para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino (ver secção 5.3). O tratamento com Ribavirina só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início da terapêutica. Doentes do sexo feminino em idade fértil têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de quatro 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 quatro meses a seguir à suspensão do mesmo, tem que ser informada do risco teratogénico significativo da ribavirina para o feto.

Doentes do sexo masculino e suas parceiras sexuais: Tem que ser usado extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com Ribavirina (ver secções 4.3 e 5.3). A ribavirina acumula-se a nível intracelular e é eliminada muito lentamente do organismo. Desconhece-se se a ribavirina contida no esperma exercerá os seus potenciais efeitos teratogénicos ou genotóxicos no embrião/feto humanos. Embora os dados em aproximadamente 300 gravidezes com exposição paternal à ribavirina 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 Ribavirina e no período de sete meses após terminar o mesmo. Os homens cujas parceiras estiverem grávidas têm que receber indicações para utilizarem preservativos a fim de reduzir ao mínimo o risco de libertação de ribavirina na parceira.

Medicinal product no longer authorised

Amamentação: Desconhece-se se a ribavirina é excretada no leite humano. Dado o potencial de reacções adversas em lactentes, a amamentação tem que ser interrompida antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ribavirina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis; contudo, o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b 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

Doentes adultos:
A segurança de ribavirina 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 a ribavirina em associação com o interferão alfa-2b e dois ensaios estudaram a ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b.

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

As reacções adversas listadas no **Quadro 4** são baseadas em experiência obtida através de ensaios clínicos em doentes adultos não submetidos previamente a tratamento, tratados durante 1 ano, e na utilização pós-comercialização. No **Quadro 4** são também listadas para referência um certo número de reacções adversas, geralmente atribuídas à terapêutica com interferão mas que têm sido notificadas no contexto da terapêutica para a hepatite C (em associação com a ribavirina). Consultar também as reacções adversas descritas nos RCMs do peginterferão alfa-2b e interferão alfa-2b que podem ser atribuídas aos interferões em monoterapia. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reacções adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <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.

Quadro 4 Reacções adversas notificadas durante os ensaios clinicos ou após a comercialização de Ribavirina com interferão alfa-2b peguilado ou interferão alfa-2b

Classe de sistemas de órgãos	Reacções adversas
Infecções e infestações	
Muito frequentes:	Infecção viral, faringite
Frequentes:	Infecção bacteriana (incluindo sépsis), infecção fúngica, gripe, infecção das vias respiratórias, bronquite, herpes simples, sinusite, otite média, rinite, infecção do tracto urinário
Pouco frequentes:	Infecção no local de injecção, infecção das vias respiratórias 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, neutropénia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Muito raras:	Anemia aplástica*

Medicinal product no longer authorised

Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, trombocitopenia aguda idiopática, trombocitopenia púrpura trombótica
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade medicamentosa
Raras:	Sarcoidose*, artrite reumatóide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculite, reacções 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, instabilidade emocional, insónia
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, diminuição da líbido, 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, tremores, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)*
Muito raras:	Hemorragia cerebrovascular*, isquémia cerebrovascular*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatia
Afecções oculares	
Frequentes:	Distúrbios visuais, visão enevoada, conjuntivite, irritação ocular, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco
Raras:	Hemorragias retiniana*, retinopatias (incluindo edema macular)*, oclusão arterial da retina*, oclusão venosa da retina*, neurite óptica*, edema papilar*, perda de acuidade visual ou campo visual*, exsudados retinianos*
Afecções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens, diminuição da acuidade auditiva/perda da audição, acufeno, dor de ouvido
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raras:	Cardiomiopatia, arritmia*
Muito raras:	Isquémia cardíaca*

Medicinal product no longer authorised

Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, síncope, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquémia 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 das secreções das vias respiratórias, dor faringolaríngea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltrados pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, vómitos, naúseas, dor abdominal
Frequentes:	Estomatite ulcerativa, estomatite, ulceração da boca, colite, dor no quadrante superior direito, dyspepsia, refluxo gastroesofágico*, glossite, queilite, distensão abdominal, sangramento gengival, gengivite, fezes moles, alterações dentárias, obstipação, flatulência
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raras:	Colite isquémica
Muito raras:	Colite ulcerativa*
Desconhecido:	Perturbações periodontais, perturbações dentárias
Afecções hepatobiliares	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, prurido, secura de pele, erupção cutânea
Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reacção de fotosensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores nocturnos, hiperidrose, dermatite, acne, furúnculos, eritema, urticária, afecção da pele, hematomas, aumento da sudação, textura de cabelo anormal, afecção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea
Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrose epidérmica tóxica*, eritema polimorfo*
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculosquelética
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	

Medicinal product no longer authorised

Frequentes:	Sexo feminino: amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, dismenorreia, dor mamária, alterações nos ovários, alterações vaginais. Sexo masculino: impotência, prostatite, disfunção eréctil Disfunção sexual (não especificada)*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Inflamação no local de injecção, reacção no local de injecção, fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, mal-estar, dor no local de injecção, sensação anormal, sede
Pouco frequentes:	Edema facial
Muito raras:	Necrose no local de injecção
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Diminuição de peso
Frequentes:	Murmúrio cardíaco

* Uma vez que a ribavirina é sempre prescrita com um produto de interferão alfa, e as reacções adversas a medicamentos listadas incluídas reflectindo a experiência pós-comercialização não permitem a quantificação exacta da frequência, a frequência mencionada acima advém de ensaios clínicos em que se utiliza a ribavirina em associação com o interferão alfa-2b (peguilado ou não peguilado).

Em 30 % dos doentes tratados com ribavirina e peginterferão alfa-2b e 37 % dos doentes tratados com ribavirina 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 ribavirina 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 ribavirina 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 ribavirina 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 indirecta associado a hemólise, mas os valores regressaram aos níveis basais quatro semanas após o fim da terapêutica. 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 co-infectados com VHC/VIH:
Para os doentes co-infectados com VHC/VIH que recebem ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b, outras reacções adversas (que não foram notificados em doentes monoinfectados) que têm sido notificados nos estudos com uma frequência > 5 % foram: candidíase oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), linfócitos CD4 diminuídos (8 %), apetite diminuído (8 %), gama-glutamiltransferase aumentada (9 %), dor nas costas (5 %), amilasemia 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 a ribavirina para a co-infecção por VHC (ver secção 4.4).

Valores laboratoriais para os doentes co-infectados com VHC/VIH:

Medicinal product no longer authorised

Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorram mais frequentemente em doentes co-infectados 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 ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b, em comparação com os doentes a receber ribavirina 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/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes a receber ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 12 % (23/194) dos doentes tratados com ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b.

Diminuição dos linfócitos CD4:
O tratamento com ribavirina 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 cessação da terapêutica. A utilização de ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b não teve qualquer impacto negativo observável no controlo da viremia do VIH durante a terapêutica e o período de acompanhamento. 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 respectivos Resumos das Características do Medicamento dos medicamentos anti-retrovirais que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades especificas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com ribavirina e o peginterferão alfa-2b.

Crianças e adolescentes:
Em associação com peginterferão alfa-2b:
Num ensaio clínico com 107 doentes pediátricos e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de peginterferão alfa-2b e ribavirina, 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 reacções 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 a terapêutica combinada até 48 semanas com interferão alfa-2b peguilado e ribavirina cuja reversibilidade é incerta (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, respectivamente) e houve uma redução da velocidade de crescimento (< 3º percentil em 70 % dos doentes).

No final das 24 semanas de um 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, respectivamente, e 20 % das crianças continuaram a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º percentil). Com base nos dados interinos do período de acompanhamento a longo-prazo deste estudo, 22 % (16/74) das crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 3 (4 %) crianças tiveram uma diminuição no percentil > 30, apesar de estarem sem tratamento há mais de 1 ano. Em particular, a diminuição no percentil de altura médio no primeiro ano de acompanhamento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal (ver secção 4.4).

Neste estudo, as reacções adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleia (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injecção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu a terapêutica devido a uma reacção adversa (trombocitopenia). A maior parte das reacções adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reacções adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos, incluindo dor no local de injecção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleia (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reacções adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram neste grupo populacional foram nervosismo (8 %), agressão (3 %), raiva (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotiroidismo (3 %) e 5 indivíduos receberam tratamento com levotiroxina devido a hipotiroidismo/TSH elevada.

Medicinal product no longer authorised

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 terapêutica de assoaicação de interferão alfa-2b e ribavirina, 6 % suspenderam a terapêutica devido a reacções adversas. De uma forma geral, o perfil de reacções 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 dos percentis 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). Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com interferão alfa-2b e Ribavirina BioPartners, observou-se inibição do crescimento, 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 acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (p. ex. depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injecção, 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.

As reacções adversas notificadas listadas no **Quadro 5** são baseadas na experiência de dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes que utilizaram ribavirina com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reacções adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10) e pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 5 Reacções adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos em crianças e adolescentes com ribavirina em associação com interferão alfa-2b ou ao peginterferão alfa-2b

Classe de Sistema de Órgãos	Reacções adversas
Infecções e infestações	
Muito frequentes:	Infecção vírica, faringite
Frequentes:	Infecção fúngica, infecção bacteriana, infecção pulmonar, nasofaringite, faringite estreptocócica, otite média, sinusite, abcesso dentário, gripe, herpes labial, herpes simplex, infecção do tracto urinário, vaginite, gastrenterite
Pouco frequentes:	Pneumonia, ascaridíase, oxiurose, herpes zoster, 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

Medicinal product no longer authorised

Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, instabilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, agressividade, confusão, afecção da confiança, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, alteração do 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, hiperactividade psicomotora
Afecções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afecção da glândula lacrimal
Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
Afecções 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, crises esternutatórias, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vómitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite, estomatite aftosa, dispepsia, queilose, glossite, refluxo gastro-esofágico, doença rectal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afecção dentária, desconforto gástrico, dor oral
Pouco frequentes:	Gengivite
Afecções hepatobiliares	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegalia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Muito frequentes:	Alopécia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reacção de fotosensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperidrose, acne, afecção cutânea, afecção ungueal, alteração da coloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
Pouco frequentes:	Distúrbios de pigmentação, dermatite atópica, esfoliação da pele
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculosquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contractura muscular
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária, proteinúria

Medicinal product no longer authorised

Doença dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Sexo feminino: amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, Sexo masculino: dor testicular
Pouco frequentes:	Sexo feminino: dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Inflamação no local da injecção, reacção no local da injecção, eritema no local da injecção, dor no local da injecção, fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, prurido no local de injecção, erupção cutânea no local de injecção, secura no local de injecção, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial, indução no local de injecção
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (redução da altura e/ou do peso para a idade)
Frequentes:	Níveis de hormana estimuladora da tiróide aumentados no sangue, tiroglobulina aumentada
Pouco frequentes:	Anticorpos anti-tiroideus positivos
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 ribavirina/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 da terapêutica (ver secção 4.2). Embora se tenha observado alterações dos valores laboratoriais em alguns doentes no ensaio clínico quando tratados com ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b, os valores voltaram aos níveis basais algumas semanas após o fim da terapêutica.

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos sobre ribavirina 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 ribavirina (50 x 200 mg) e 39 MUI de interferão alfa-2b (13 injecções 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 detectados, durante esse período, quaisquer reacções adversas resultantes da sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais actuando directamente, nucleósidos e nucleótidos (excluindo inibidores da transcriptase reversa). Código ATC: J05AB04.

A ribavirina é um análogo nucleósido sintético que demonstrou possuir actividade *in vitro* contra alguns vírus ARN e ADN. Desconhece-se o mecanismo através do qual a ribavirina em associação com o interferão alfa-2b exerce os seus efeitos relativamente ao VHC. Foram investigadas em vários ensaios clínicos formulações orais de ribavirina em monoterapia para o tratamento da hepatite C crónica. Os resultados destas investigações revelaram que a ribavirina 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 terapêutica e um período de acompanhamento de 6 meses.

Ensaios clínicos com ribavirina em adultos

Medicinal product no longer authorised

O uso de Ribavirina num tratamento combinado com 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 reacção 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 ribavirina + interferão alfa-2b (C95-132 e I95-143) e um com ribavirina + peginterferão alfa-2b (C/I98-580). Em todos os casos o tratamento prosseguiu durante um ano com um período de acompanhamento de seis meses. A resposta mantida no final do período de acompanhamento aumentou significativamente com a adição de ribavirina ao interferão alfa-2b (41 % *vs.* 16 %, $p < 0,001$).

Nos ensaios clínicos C95-132 e I95-143, a terapêutica combinada de ribavirina + interferão alfa-2b demonstrou ser significativamente mais eficaz do que a monoterapia de interferão alfa-2b (duplicação da resposta mantida). A terapêutica combinada reduziu igualmente a taxa de recaída.

No ensaio clínico C/I98-580, trataram-se 1.530 doentes não previamente expostos a tratamento durante um ano com um dos seguintes regimes combinados:
- Ribavirina (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 microgramas/kg/semana durante 11 meses) (n = 514).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) + interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) (n = 505).

Neste ensaio, a associação de ribavirina e peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) foi significativamente mais eficaz do que a associação de ribavirina e interferão alfa-2b, particularmente em doentes infectados 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 viral basal são factores de prognóstico que afectam, reconhecidamente, as taxas de resposta. Contudo, as taxas de resposta neste ensaio demonstraram ser também dependentes da dose de ribavirina administrada em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b. Nos doentes que receberam > 10,6 mg/kg de ribavirina (dose de 800 mg num doente típico com um peso corporal de 75 kg), independentemente do genótipo ou da carga viral, as taxas de resposta foram significativamente mais elevadas do que nos doentes que receberam ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Quadro 6)**, enquanto que as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda mais elevadas.

Quadro 6 Taxas de resposta virológica mantida com Ribavirina + peginterferão alfa-2b (por dose de ribavirina [mg/kg], genótipo e carga viral)

Genótipo de VHC	Dose de Ribavirina (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 %

Medicinal product no longer authorised

Genótipo 2/3	**Todos**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

Doentes co-infectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes co-infectados com VIH e VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada no **Quadro 7**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam co-infectados com HIV. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800 mg/dia) mais peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) ou ribavirina (800 mg/dia) mais interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) durante 48 semanas, com um período de acompanhamento 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 co-infectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais peginterferão alfa-2b (100 ou 150 µg/semana com base no peso) ou ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses, com excepção dos doentes infectados pelos genótipos 2 ou 3 e carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor), que foram tratados durante 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

Quadro 7 Resposta virológica mantida com base no genótipo após ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b em doentes co-infectados com VHC/VIH

	Estudo 1[1]			**Estudo 2**[2]		
	Ribavirina (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 µg /kg/ semana)	Ribavirina (800 mg/dia) + interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p[a]	Ribavirina (800-1.200 mg/dia)[d] + peginterferão alfa-2b (100 ou 150 µg/ semana)	Ribavirina (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 Ribavirina foi 800 mg para doentes < 60 kg, 1.000 mg para doentes 60-75 kg, e 1.200 mg para doentes > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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 ribavirina 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 actividade, 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 infectados com VHC do Genótipo 3.

Medicinal product no longer authorised

Repetição do tratamento de doentes com recidiva ao tratamento combinado de ribavirina e interferão alfa 2b
Em dois ensaios foi investigado o uso do tratamento combinado de ribavirina + 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 acompanhamento de seis meses. A terapêutica combinada de ribavirina + 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 factores de prognóstico padrão de resposta ao interferão alfa-2b, nomeadamente nível viral, genótipo de VHC e estadio 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 acompanhamento, com interferão alfa-2b não peguilado (com ou sem Ribavirina) e interferão alfa-2b peguilado (com ou sem Ribavirina) respectivamente. O objectivo dos estudos foi avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e o impacto da negatividade viral prolongada nos resultados clínicos. Após o tratamento, foram completados pelos menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo em 462 doentes e 327 doentes respectivamente. Doze dos 492 doentes com resposta mantida, sofreram recidiva e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram recidiva respectivamente 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 peguilado (com ou sem ribavirina) e é de 99 % (95 % IC: 98-100 %) para doentes que receberam interferão alfa-2b peguilado (com ou sem ribavirina). A RVM após o tratamento da VHC crónica com interferão alfa-2b (peguilado e não peguilado, com ou sem ribavirina) resulta numa eliminação do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infecção hepática e a "cura" clínica da VHC crónica. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluíndo hepatocarcinoma).

Ensaios clínicos com Ribavirina em crianças e adolescentes:
Ribavirina em associação com interferão alfa-2b
Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC detectável (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 Ribavirina mais 3 MUI/m^2 de interferão alfa-2b 3 vezes por semana 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 de 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 Ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados dos estudos estão resumidos no **Quadro 8**.

Quadro 8 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia

	Ribavirina 15 mg/kg/dia + interferão alfa-2b 3 MUI/m^2 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 acompanhamento.

Medicinal product no longer authorised

Dados de eficácia a longo prazo – Crianças e adolescentes
Um estudo observacional de seguimento a longo -prazo de 5 anos, envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento nos 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 objectivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade viral 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 excepção 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 % IC: 95 %, 100 %] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98 % (51/52) dos 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 infecção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguilado e ribavirina, resultou numa depuração do vírus a longo prazo, originando a resolução da infecção hepática e a "cura" clínica da infecção 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

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única ($T_{máx}$ média = 1,5 horas) seguida de uma distribuição rápida e de fases de eliminação prolongadas (as semi-vidas de absorção de doses únicas, distribuição e eliminação são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respectivamente). A absorção é extensa, sendo excretada nas fezes cerca de 10 % de uma dose radiomarcada. 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 AUCtf 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.

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 $C_{máx}$), a qual poderá ser devida ao extenso metabolismo de primeira passagem e à transferência no interior e para o exterior do compartimento sanguíneo.

O transporte da ribavirina em compartimentos não plasmáticos foi objecto 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.

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.

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 detectada uma semi-vida de aproximadamente 298 horas, reflectindo, provavelmente, uma lenta eliminação dos compartimentos não plasmáticos.

Medicinal product no longer authorised

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 AUCtf como a $C_{máx}$ 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: Observou-se alteração da farmacocinética de doses únicas de ribavirina (aumento da AUCtf e da $C_{máx}$) em doentes com disfunção renal em comparação com os indivíduos de controlo (depuração de creatinina > 90 ml/minuto). 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 A, B ou C de Child-Pugh) 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 factor chave de variação da cinética da ribavirina; o factor 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.

Crianças e adolescentes:

Ribavirina em associação com interferão alfa-2b
As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla dos comprimidos de ribavirina e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 estão resumidas no **Quadro 9**. As propriedades farmacocinéticas de ribavirina e do interferão alfa-2b (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

Quadro 9. Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o interferão alfa-2b e Ribavirina quando administrados a crianças ou adolescentes com hepatite C crónica

Parâmetro	**Ribavirina** 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 determinado

*AUC_{12} (ng.hr/ml) para Ribavirina; AUC_{0-24} (UI.hr/ml) para o interferão alfa-2b

Medicinal product no longer authorised

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, efectuados no ratinho, para investigar os efeitos testiculares e espermáticos induzidos pela ribavirina, foram detectadas 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 actividade genotóxica. A ribavirina foi activa no Ensaio de Transformação Balb/3T3 *in vitro*. Foi comprovada actividade 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 (factor 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 (factor 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 activas 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 do comprimido revestido por película:

Microcelulose cristalina

Medicinal product no longer authorised

Povidona K 25
Crospovidona
Sílica coloidal
Estearato de magnésio
Revestimento:
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ribavirina BioPartners comprimidos revestidos por película é acondicionado em blisters de cloreto de polivinilo (PVC)/cloreto de polivinilideno (PVdC) e folha de alumínio.

Embalagens contendo
84, 112, 140 e 168 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

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

EU/1/10/626/001	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/626/002	112 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/626/003	140 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/626/004	168 comprimidos revestidos por película

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

Data da primeira autorização: 06 de Abril de 2010

Medicinal product no longer authorised

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/

Medicinal product no longer authorised

ANEXO II

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicinal product no longer authorised

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 5 de 27 de Abril de 2009, apresentada no Módulo 1.8.2 do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco
Não aplicável. O pedido é baseado num medicamento de referência para o qual não foram identificadas situações de segurança que necessitem actividades adicionais para minimização do risco.

RPSs
O ciclo de submissão dos RPS deve seguir o ciclo de submissão de RPS para o medicamento de referência.

Medicinal product no longer authorised

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicinal product no longer authorised

A. ROTULAGEM

Medicinal product no longer authorised

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos revestidos por película

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

Cada Ribavirina BioPartners comprimido revestido por película contém 200 mg de ribavirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película
140 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

Medicinal product no longer authorised

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

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

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

EU/1/10/626/001 (84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/626/002 (112 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/626/003 (140 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/626/004 (168 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ribavirina BioPartners

Medicinal product no longer authorised

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

Blister de folha de aumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina BioPartners 200 mg

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biopartners GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicinal product no longer authorised

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicinal product no longer authorised

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos revestidos por película
ribavirina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Ribavirina BioPartners e para que é utilizado
2. Antes de tomar Ribavirina BioPartners
3. Como tomar Ribavirina BioPartners
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ribavirina BioPartners
6. Outras informações

1. O QUE É RIBAVIRINA BIOPARTNERS E PARA QUE É UTILIZADO

Ribavirina BioPartners contem a substância activa ribavirina. Ribavirina BioPartners pára a multiplicação de muitos tipos de vírus, incluindo o vírus da hepatite C. Ribavirina BioPartners não pode ser utilizado sem peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b, isto é, Ribavirina BioPartners não pode ser utilizado sozinho.

Doentes não tratados anteriormente:
A associação de Ribavirina BioPartners com interferão alfa-2b é utilizada para tratar doentes com 3 e mais anos de idade que tenham uma infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC), excepto do genótipo 1. Para crianças e adolescentes que pesem menos de 47 kg encontra-se disponível uma formulação em solução.

Doentes adultos tratados anteriormente:
A associação de Ribavirina BioPartners com o interferão alfa-2b é utilizada para tratar doentes adultos com hepatite C crónica que tenham previamente respondido a uma terapêutica com um interferão alfa em monoterapia, mas que tenham sofrido recaídas.

Não existe informação de segurança ou eficácia sobre a utilização de ribavirina com outras formas de interferão (ou seja, não alfa-2b).

2. ANTES DE UTILIZAR RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Não é recomendada a utilização de Ribavirina BioPartners em doentes com menos de 3 anos de idade.

Não tome Ribavirina BioPartners
Se alguma das situações seguintes se aplicar a si ou à sua criança por quem está responsável, **não tome** Ribavirina BioPartners e **informe o seu médico** se:
- for alérgico (hipersensibilidade) à ribavirina ou a qualquer outro componente de Ribavirina BioPartners (ver secção 6 “Outras informações”).
- estiver grávida ou planear ficar grávida (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- sofrer de qualquer doença grave que o deixa muito fraco, incluindo uma doença renal grave.
- estiver a amamentar.

Medicinal product no longer authorised

- tiver tido qualquer problema de coração grave no passado ou algum problema de coração nos últimos 6 meses.
- tiver problemas graves de fígado não relacionados com hepatite C.
- sofrer de qualquer doença do sangue, como anemia (contagem baixa de células do sangue), talassemia ou anemia das células falciformes.
- tiver sofrido de uma doença auto-imune no passado ou sofrer de hepatite auto-imune ou estiver a tomar medicamentos que suprimem o seu sistema imunitário (que lhe confere protecção contra infecções e algumas doenças).

As crianças e adolescentes não podem tomar a terapêutica de associação com Ribavirina BioPartners e interferão alfa quando existirem ou possuam história de existirem problemas nervosos ou mentais graves, como depressão grave, pensamentos sobre suicídio, ou se já tentou suicidar-se.

Informe o seu médico se teve qualquer outra doença grave no passado.

Lembrar: Por favor leia também a secção do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento de associação com Ribavirina BioPartners.

Tome especial cuidado com Ribavirina BioPartners
Procure conselho médico **imediatamente** se desenvolver sintomas de uma reacção alérgica grave (tais como dificuldade em respirar, sibilos respiratórios ou urticária) enquanto faz este tratamento.

Crianças e adolescentes que pesem menos de 47 kg:
A utilização de Ribavirina BioPartners comprimidos não é recomendada.

Deve **informar o seu médico** se você ou a sua criança por quem está responsável:
- for um adulto que tem ou teve uma **perturbação nervosa ou mental grave**, confusão, consciência, ou teve **pensamentos suicidas** ou **tentativa de suicídio**, ou se tem **antecedentes de abuso de substâncias** (por ex. álcool ou drogas)..
- já teve uma **depressão** ou desenvolveu sintomas associados com depressão (como por exemplo, sensação de tristeza, melancolia, etc.) durante o seu tratamento com Ribavirina.
- for uma mulher em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- for um **homem** e a sua parceira tiver em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- já teve uma doença grave do **coração** ou tem uma doença cardíaca.
- tem mais de **65 anos** de idade ou se tem problemas de **rins**.
- tem ou já teve qualquer **doença grave**.
- tem problemas da **tiróide**.

Durante o tratamento com Ribavirina numa terapêutica de associação com um interferão alfa, têm sido notificadas **afecções nos dentes e gengivas**, que podem provocar a perda de dentes. Adicionalmente, foi notificado o aparecimento de **boca seca** susceptível de danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com ribavirina em associação com um interferão alfa. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem **vomitar**. Se tiver esta reacção, deve lavar a boca cuidadosamente após o vómito.

Durante o tratamento com Ribavirina BioPartners em associação com um interferão alfa, os doentes podem ter **problemas nos olhos,** ou perder a visão raramente. Se receber ribavirina em associação com um interferão alfa, deve ser submetido a um exame oftalmológico inicial. Qualquer doente que se queixe de diminuição ou perda de visão deve fazer um exame imediato e completo aos olhos. Os doentes com afecções oculares pré-existentes (ex. retinopatia diabética ou hipertensiva) devem ser submetidos a exames periódicos aos olhos durante a terapêutica de associação com ribavirina e um interferão alfa. Os doentes podem ter problemas nos olhos, ou perda de visão em casos raros, com a terapêutica de associação. A terapêutica de associação com ribavirina e um interferão alfa deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam novas ou que sofram agravamento de doenças oculares.

Medicinal product no longer authorised

Lembrar: Por favor leia também a secção “Tome especial cuidado” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento de associação.

Ao tomar Ribavirina BioPartners com outros medicamentos
Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a criança por quem está responsável:

- estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
- estiver a receber azatioprina em associação com ribavirina e interferão alfa peguilado e por isso têm um risco aumentado de desenvolver doenças do sangue graves.
- se está infectadp simultaneamente pelo **Vírus da Imunodeficiência Humana** (VIH-positivo) e **Vírus da Hepatite C** (VHC) e se está a ser tratado com medicamentos anti-VIH [nucleósido inibidor da transcriptase reversa (**NITR**) e/ou com uma terapêutica anti-retroviral de alta actividade (**HAART**)]:
  - Tomar Ribavirina BioPartners em associação com interferão alfa e medicamento(s) 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, certos glóbulos brancos que combatem as infecções e células de coagulação do sangue chamadas plaquetas).
    Com **zidovudina** ou **estavudina**, Ribavirina BioPartners poderá alterar o modo de acção destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infecção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com Ribavirina BioPartners deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes medicados 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 evitada.
  - Doentes co-infectados com doença no fígado avançada a receber terapia HAART podem ter um risco aumentado de agravamento da 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: Assegure-se também de que lê a secção “Ao tomar Ribavirina BioPartners com outros medicamentos” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento de associação.

Ao tomar Ribavirina BioPartners com alimentos e bebidas
Ribavirina BioPartners tem de ser tomada com alimentos.

Gravidez e aleitamento
Se está **grávida** não pode tomar Ribavirina BioPartners. Ribavirina BioPartners pode prejudicar gravemente o seu bebé antes do nascimento (embrião).

Tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar **precauções especiais** durante a sua actividade sexual se houver qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- R**apariga** ou uma **mulher** em idade fértil:
  terá de ter resultados negativos nos testes de gravidez efectuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Este assunto deverá de ser discutido com o seu médico.
- H**omens:**
  Não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. Este diminuirá a possibilidade da ribavirina permanecer no corpo da mulher. Se a sua parceira não estiver grávida, mas está em idade fértil, deverá efectuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento.

Medicinal product no longer authorised

Você ou a sua parceira sexual do sexo feminino terão que utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o período em que estiver a tomar Ribavirina BioPartners e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Este assunto deverá de ser discutido com o seu médico (ver secção "Não tome Ribavirina BioPartners").

Se for uma mulher que está a **amamentar**, não deve tomar Ribavirina BioPartners. Interrompa a amamentação antes de começar a tomar Ribavirina BioPartners.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Ribavirina BioPartners não afecta a capacidade de condução e utilização de máquinas; contudo, o interferão alfa-2b pode ter efeito na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Portanto, não conduza nem utilize máquinas se sentir cansaço com este tratamento.

3. COMO UTILIZAR RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Informação geral sobre a toma de Ribavirina BioPartners:
Não administre se a criança por quem está responsável tiver **menos de 3 anos de idade.**

Tomar Ribavirina BioPartners sempre de acordo com as indicações do 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 indicar-lhe-á qual a dose correcta que deve tomar de Ribavirina BioPartners com base no seu peso ou no peso da criança pela qual está responsável.

Serão efectuadas **análises ao sangue** para avaliar o seu sangue e funções renal e do fígado.
- Serão efectuadas análises ao sangue regularmente que ajudarão o seu médico a verificar se este tratamento está a actuar.
- Dependendo dos resultados destas análises, o seu médico poderá alterar/ajustar o número de comprimidos que você ou a criança por quem está responsável está a tomar e prescrever-lhe um tamanho de embalagem diferente de Ribavirina BioPartners e/ou alterar a duração do tratamento.
- Se tiver ou desenvolver problemas no rim ou fígado graves, o tratamento será interrompido.

A dose habitual, de acordo com o peso do doente, é mostrada no quadro em baixo:
1. Procure a linha que mostra o peso do adulto ou da criança/adolescente.
   Lembrar: Não administre se a criança tiver menos de 3 anos de idade.
2. Leia ao longo da mesma linha o número de comprimidos que deve tomar.
   Lembrar: Se as instruções do seu médico forem diferentes das quantidades descritas na tabela, siga as instruções do seu médico.
3. Se tiver alguma questão sobre a dose, consulte o seu médico.

Ribavirina BioPartners comprimidos revestidos por película para uso oral – dose baseada no peso		
Se o **adulto** pesar (kg)	Dose diária comum de Ribavirina BioPartners.	Número de comprimidos de 200 mg
< 65	800 mg	2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite
65 - 80	1.000 mg	2 comprimidos de manhã e 3 comprimidos à noite
81 - 105	1.200 mg	3 comprimidos de manhã e 3 comprimidos à noite
> 105	1.400 mg	3 comprimidos de manhã e 4 comprimidos à noite
Se a **criança/adolescente** pesar (kg)	Dose diáriacomum de Ribavirina BioPartners.	Número de comprimidos de 200 mg
47 - 49	600 mg	1 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite
50 - 65	800 mg	2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite
> 65	*Veja a dose de adulto e o número correspondente de comprimidos revestidos por película*	

Medicinal product no longer authorised

Tome a dose prescrita por via oral com água e durante a refeição. Não mastigue os comprimidos revestidos por película. Para as crianças ou os adolescentes que não conseguem engolir um comprimido, encontra-se disponível uma solução oral de Ribavirina BioPartners.

Lembrar: Ribavirina BioPartners destina-se apenas a ser utilizado em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b para a infecção pelo vírus da Hepatite C. Para obter uma informação completa leia a secção "Como utilizar" do Folheto Informativo relativo ao peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b.

Os medicamentos com interferões utilizados em associação com Ribavirina BioPartners podem causar fadiga não habitual; caso esteja a injectar este medicamento a si próprio ou a uma criança, faça-o ao deitar.

Se tomar mais Ribavirina BioPartners do que deveria
Informe o seu médico ou farmacêutico logo que for possível.

Caso se tenha esquecido de tomar Ribavirina BioPartners
Se estiver a auto-administrar o tratamento ou se for o responsável pela criança que está a tomar Ribavirina BioPartners 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 SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Leia a secção "Efeitos secundários possíveis" do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b.

Como todos os medicamentos, Ribavirina BioPartners utilizado em associação com um produto de interferão alfa pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos secundários durante o tratamento com Ribavirina BioPartners e interferão alfa-2b.

Sistema Nervoso Central e Psiquiátrico:
Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de ribavirina em associação com um interferão e nalguns casos pessoas tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram suicídio. Assegure-se que procura cuidados de urgência se nota que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

Crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratadas com Ribavirina BioPartners e interferão alfa. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstram quaisquer sintomas de comportamento anormal, sentem-se deprimidas, ou sentem que desejam ferir-se a elas próprias ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
Durante o ano de tratamento com Ribavirina BioPartners em associação com o interferão alfa-2b, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam peso como seria esperado. Algumas crianças não atingiram a altura prevista no período de 1-5 anos após completarem o tratamento.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos secundários durante o tratamento com Ribavirina BioPartners em associação com um produto de interferão alfa:
- dor no peito ou tosse persistente; alterações na maneira como o seu coração bate, desmaio.

Medicinal product no longer authorised

- confusão, sentir-se deprimido; pensamentos suicidas ou comportamento agressivo, tentativa de suicídio, pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas,
- sensação de dormência ou formigueiros,
- 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.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes	(afecta mais do que 1 utilizador em 10)
Frequentes	(afecta 1 a 10 utilizadores em 100)
Pouco frequentes	(afecta 1 a 10 utilizadores em 1.000)
Raros	(afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000)
Muitos raros	(afecta menos do que 1 utilizador em 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis)

Os seguintes efeitos secundários foram notificados com a associação de ribavirina e um produto de interferão alfa **em adultos**:

Efeitos secundários notificados com muita frequência:
- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais susceptível 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 viral, vómitos, fraqueza,
- perda de apetite, perda de peso, dores de estômago
- pele seca, irritação ou vermelhidão no local da injecção, perda de cabelo, comichão, dores musculares e ósseas, moinhas musculares, dor nas articulações, erupção cutânea.

Efeitos secundários notificados com frequência:
- 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 actividade da glândula da tiróide (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-roda),
- visão enevoada 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 disconforto no peito, sentir-se a desmaiar, sensação de mal-estar, afrontamentos, aumento da transpiração,

Medicinal product no longer authorised

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 tracto urinário, urina alterada,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, menstruação dolorosa, problema afectando os ovários ou vagina, dor na mama, problemas de erecção,
- alteração da textura do cabelo, acne, artrite, nódoas negras, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), urticária, redução ou aumento da sensibilidade ao tacto, afecções nas unhas, espasmos musculares, sensação de dormência ou formigueiro, dor nos membros, dor no local da injecção, dor nas articulações, mãos trémulas, psoríase, mãos e tornozelos tumefactos ou inchados, sensibilidade à luz do sol, erupção cutânea com lesões localizadas formando elevações, vermelhidão da pele ou afecção da pele, cara inchada, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), músculos tensos, tumor (não especificado), dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:
- ouvir ou ver imagens que não existem,
- ataque cardíaco, crise de pânico,
- reacção de hipersensibilidade ao medicamento,
- inflamação no pâncreas, dor nos ossos, diabetes mellitus,
- fraqueza nos músculos

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

Efeitos secundários notificados muito raramente:
- suicídio.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:
- pensamentos sobre ameçar a vida de outras pessoas,
- mania (entusiamo excessivo ou sem motivo),
- pericardite (inflamação na camada que reveste o coração), derrame pericárdico (acumulação de liquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração)

Os seguintes efeitos secundários foram relatados em crianças e adolescentes tomando ribavirina e interferão alfa-2b:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:
- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais susceptível a diferentes infecções),
- diminuição da actividade da glândula da tiróide (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 vómitos,

Medicinal product no longer authorised

- pele seca, perda de cabelo, irritação, irritação ou vermelhidão no local de injecção, comichão, dores nos músculos, dores musculares, dor nas articulações e músculos, erupção cutânea.

Efeitos secundários notificados frequentemente:
- 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 acido úrico (como na gota) no sangue, aumento da actividade da glândula da tiróide (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, 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, abcesso dentário, distúrbios dentífricos, 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 tracto 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 actividade muscular, músculos tensos, dor ou irritação no local de injecção, 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 secundários notificados pouco frequentemente:
- 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 zoster), diminuição da sensibilidade ao toque, músculos torcidos, dor na pele, palidez, descamação da pele, vermelhidão, inchaço.

A tentativa de auto-lesão também foi notificada em adultos, crianças e adolescentes.

Ribavirina BioPartners em associação com um produto de interferão alfa também pode causar:

Medicinal product no longer authorised

- anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha (uma doença na qual o organismo parou ou diminuiu a produção de glóbulos vermelhos); esta afecção causa anemia grave cujos sintomas incluem fraquezae falta de energia,
- delírio,
- infecção das vias respiratórias superiores e inferiores
- inflamação do pâncreas,
- erupções cutâneas graves que podem estar associadas a vesículas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (formação de vesículas e descamação da camada superficial da pele).

Os efeitos secundários seguintes também foram notificados com a associação de Ribavirina BioPartners 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), acidentes vasculares cerebrais,
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória auto-imune que afecta os olhos, a pele e as membranas dos ouvidos, o cérebro e a medula espinal)
- broncoconstrição e anafilaxia (uma reacção alérgica grave em todo o corpo), tosse persistente,
- problemas nos olhos incluindo lesões na retina, obstrução da artéria da retina, inflamação do nervo óptico, inflamação do olho e manchas algodonosas (depósitos brancos na retina)
- área abdominal aumentada, ardor no coração, dificuldade em defecar ou defecação dolorosa, hematomas,
- reacções 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).

Ribavirina BioPartners em associação com um produto de 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 prestador de cuidados deverão contactar imediatamente o seu médico se detectar algum destes sintomas.

Se for um doente adulto **co-infectado com VHC/VIH a receber tratamento com anti-VIH**, a adição de Ribavirina BioPartners e peginterferão alfa-2b pode aumentar o risco de agravamento da função do fígado terapêutica anti-retroviral de alta actividade (HAART) 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 infecções e de células de coagulação do sangue denominadas plaquetas) (NIRTI).
Em doentes co-infectados pelo VHC/VIH que recebem HAART têm ocorrido os seguintes efeitos secundários adicionais com a associação de ribavirina e do peginterferão alfa-2b (não listados anteriormente nos efeitos secundários 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,

Medicinal product no longer authorised

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Ribavirina BioPartners após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL.

Não conservar acima de 25°C.

Não utilize Ribavirina BioPartners sem consultar o seu médico ou farmacêutico se detectar qualquer alteração no aspecto dos comprimidos.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Ribavirina BioPartners
A **substância activa** é a **ribavirina**.
Um comprimido revestido por película contém 200 mg de ribavirina.

Os outros componentes são:
• núcleo do comprimido: celulose microcristalina, crospovidona, povidona K25, sílica coloidal, estearato de magnésio.
• revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

Qual o aspecto de Ribavirina BioPartners e conteúdo da embalagem
Ribavirina BioPartners é um comprimido revestido por película branco, redondo, arredondado nos lados superior e inferior.
Ribavirina BioPartners está disponível em diferentes apresentações contendo 84, 112, 140 e 168 comprimidos revestidos por película.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0)7121 948 7756

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA**}**

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

Medicinal product no longer authorised