

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina Mylan 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

Excipientes com efeito conhecido: cada cápsula contém 15 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Corpo opaco branco com a impressão “riba/200” em verde e uma tampa opaca branca com a impressão “riba/200” em verde.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ribavirina Mylan é indicado para o tratamento da hepatite C crónica e só deve ser utilizado como parte de um regime terapêutico de associação com interferão alfa-2b (adultos, crianças (com 3 ou mais anos de idade) e adolescentes). A ribavirina não deve ser utilizada em monoterapia.

Não existem informações sobre a segurança e a eficácia da utilização de ribavirina com outras formas de interferão (isto é, não alfa-2b).

Consulte também o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do interferão alfa-2b para informação sobre a prescrição específica destes medicamentos.

Doentes não submetidos previamente a tratamento

Doentes adultos (18 anos de idade ou mais): Ribavirina Mylan é indicado, 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 tratados previamente, sem descompensação hepática, com níveis elevados de alanina-aminotransferase (ALT), que são positivos para o ácido ribonucleico do vírus da hepatite C sérico (ARN-VHC sérico) (ver secção 4.4).

População pediátrica (crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes): Ribavirina Mylan é indicado, em terapêutica de associação com o interferão alfa-2b, para o tratamento de crianças e adolescentes com 3 ou mais anos de idade, que têm todos os tipos de hepatite C crónica com excepção do genótipo 1, não tratados previamente, sem descompensação hepática, e que são positivos para o ARN-VHC sérico.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação pode induzir uma inibição do crescimento que pode ser irreversível em alguns doentes. A decisão de tratar deve ser tomada em função de cada caso (ver secção 4.4).

Doentes com insucesso do tratamento prévio

Doentes adultos: Ribavirina Mylan é indicado, em associação com o interferão alfa-2b, para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que responderam previamente (com normalização da ALT no fim do tratamento) à monoterapia com interferão alfa, mas que recidivaram subsequentemente (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 da hepatite C crónica.

A Ribavirina tem de ser utilizada em associação com o interferão alfa-2b.

Consultar também o RCM do interferão alfa-2b para informação sobre prescrição específica desse produto.

Posologia

A dose de Ribavirina Mylan baseia-se no peso corporal do doente (**Tabela 1**). As cápsulas de ribavirina devem ser administradas por via oral todos os dias em duas doses repartidas (de manhã e à noite) com alimentos.

Doentes adultos:

Ribavirina Mylan tem de ser utilizado em associação com o interferão alfa-2b (3 milhões de unidades internacionais [MUI] três vezes por semana).

O regime administrado deve ser seleccionado com base na eficácia e segurança do tratamento de associação previstas para cada doente (ver secção 5.1).

Peso do doente (kg)	Dose diária de Ribavirina Mylan	Número de cápsulas 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 em associação com o interferão alfa-2b:

Com base nos resultados de ensaios clínicos, recomenda-se que os doentes sejam tratados durante pelo menos seis meses. Durante os ensaios clínicos nos quais os doentes foram tratados durante um ano, verificou-se ser improvável que os doentes que não apresentaram uma resposta virológica após seis meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite inferior de deteção), viessem a apresentar uma resposta virológica sustentada (ARN-VHC abaixo do limite inferior de deteção após a suspensão do tratamento).

Duração do tratamento Doentes não submetidos a tratamento prévio

Genótipos não 1: A decisão de prolongar a terapêutica para um ano em doentes com VHC-VIH negativo após seis meses de tratamento deve basear-se noutros fatores prognósticos (ex., idade superior a 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.

- Genótipos não 1: A decisão de prolongar a terapêutica para um ano em doentes com VHC-VIH negativo após seis meses de tratamento deve basear-se noutros fatores prognósticos (ex., idade superior a 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

População pediátrica:

Nota: para doentes que pesam menos de 47 kg, ou que são incapazes de engolir cápsulas, está disponível uma solução oral de ribavirina que deve ser utilizada se apropriado:

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

Dose a ser administrada em terapêutica de associação com interferão alfa-2b em doentes pediátricos. Em estudos clínicos realizados nesta população, a ribavirina e o interferão alfa-2b foram utilizados, respetivamente, nas doses de 15 mg/kg/dia e 3 milhões unidades internacionais (MUI)/m² três vezes por semana (**Tabela 2**).

Peso do doente (kg)	Dose diária de ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 cápsulas ^a
50 - 65	800 mg	4 cápsulas ^b
>65	Consultar a tabela de doses para adultos (Tabela 1)	

^a1 de manhã, 2 à noite

^b2 de manhã, 2 à noite

Duração do tratamento em crianças e adolescentes

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

Alterações posológicas para todos os doentes

No caso de se desenvolverem reações adversas graves ou anomalias laboratoriais durante a terapêutica com Ribavirina Mylan e interferão alfa-2b, as posologias de cada medicamento devem ser alteradas, se apropriado, até ao desaparecimento das reações adversas. Nos ensaios clínicos foram desenvolvidas normas orientadoras para as alterações posológicas (ver Normas orientadoras para as alterações posológicas, **Tabela 3**). Como a adesão pode ser um fator importante para o resultado da terapêutica, a dose deve ser mantida, mais próximo possível da dose padrão recomendada. Não se pode excluir um impacto potencial negativo da diminuição da dose de ribavirina sobre os resultados da eficácia.

Valores laboratoriais	Diminuir apenas a dose diária de Ribavirina Mylan (ver nota 1) se:	Diminuir apenas a dose de interferão alfa-2b (ver nota 2) se:	Suspender a terapêutica combinada quando se registar o valor do teste abaixo:**
Hemoglobina	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Adulto: Hemoglobina em: doentes com antecedentes de doença cardíaca estável Pediátrico: não aplicável (ver secção 4.4).	≥ diminuição de 2 g/dl na hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (diminuição 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	-	Adulto <50 x 10 ⁹ /l Pediátrico <80 x 10 ⁹ /l	Adulto <25 x 10 ⁹ /l Pediátrico <50 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina - direta	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina - indireta	>5 mg/dl	-	Adulto >4 mg/dl Pediátrico >5 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	>2,0 mg/dl
Depuração da creatinina	-	-	Descontinuar a Ribavirina Mylan se a CrCL < 50 ml/minuto
Alanina-aminotransferase (ALT) ou Aspartato-aminotransferase (AST)	-	-	2 x o valor inicial e >10 x LSN** ou 3 x o valor inicial e >10 x LSN**

* Limite superior dos valores normais

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

Nota 1: Em doentes adultos, a primeira diminuição da dose de Ribavirina Mylan é de 200 mg/dia (exceto em doentes a receber 1.400 mg nos quais a diminuição da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a segunda diminuição da dose de Ribavirina Mylan é de mais 200 mg/dia. Os doentes cuja dose de Ribavirina Mylan diminui para 600 mg por dia tomam uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite.

Em doentes pediátricos e adolescentes tratados com Ribavirina Mylan mais interferão alfa-2b, a dose de Ribavirina Mylan deve ser diminuída para 7,5 mg/kg/dia.

Nota 2: Em doentes adultos e em doentes pediátricos e adolescentes tratados com Ribavirina Mylan mais interferão alfa-2b, a dose de interferão alfa-2b deve ser diminuída para metade.

Populações especiais

Utilização em caso de disfunção renal: A farmacocinética da ribavirina está alterada em doentes com disfunção renal devido à diminuição da depuração aparente da creatinina nestes doentes (ver secção 5.2). Recomenda-se, portanto, que a função renal seja avaliada em todos os doentes antes do início do tratamento com Ribavirina Mylan. Os doentes com depuração da creatinina inferior a 50 ml/minuto não devem ser tratados com Ribavirina Mylan (ver secção 4.3). Os indivíduos com função renal comprometida devem ser monitorizados no que respeita ao desenvolvimento de anemia. Se a creatinina sérica aumentar para valores superiores a 2 mg/dl (**Tabela 3**), o tratamento com Ribavirina Mylan e interferão alfa-2b tem de ser suspenso.

Utilização em caso de disfunção hepática: Não parece existir interação farmacocinética entre a ribavirina e a função hepática (ver secção 5.2). Portanto, não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico de Ribavirina Mylan em doentes com disfunção hepática. A utilização da ribavirina está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática grave ou cirrose descompensada (ver secção 4.3).

Utilização em idosos (≥ 65 anos): Não parece existir um efeito significativo relacionado com a idade sobre a farmacocinética da ribavirina. Contudo, como em doentes mais jovens, a função renal tem de ser determinada antes da administração de Ribavirina Mylan (ver secção 5.2).

População pediátrica (doentes com menos de 18 anos): Ribavirina Mylan pode ser utilizado em associação com o interferão alfa-2b em crianças com 3 ou mais anos de idade e em adolescentes. A seleção da formulação baseia-se nas características individuais do doente (ver secção 4.1). Não se avaliou a segurança e a eficácia de Ribavirina Mylan com o interferão peguilado ou com outras formas de interferão (isto é, não alfa-2b) nestes doentes.

Doentes co-infectados por VHC/VIH: Os doentes medicados com um NRTI (análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa) em associação com ribavirina e interferão alfa-2b podem ter um maior risco de toxicidade mitocondrial, acidose láctica e descompensação hepática (ver secção 4.4). Consulte também as informações relevantes relativas aos medicamentos antirretrovirais.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Mulheres grávidas (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3). O tratamento com Ribavirina Mylan só pode ser instituído após ser obtido um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento.
- Lactação.
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4).
- Doentes com situações clínicas graves debilitantes.
- Doentes com insuficiência renal crónica, doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto e/ou sob hemodiálise.
- Compromisso hepático grave (Classificação Child Pugh B ou C) ou cirrose hepática descompensada.
- Hemoglobinopatias (p.ex., talassemia, anemia de células falciformes).
- A iniciação de peginterferão alfa-2b está contraindicada 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 interferão alfa-2b:

- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema Nervoso Central (SNC) e Psiquiátrico:

Têm sido observado em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento associado 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 outras reações 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 deteção 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 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 contraindicada (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.

População pediátrica: Crescimento e desenvolvimento

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. Os dados a longo prazo disponíveis em crianças tratadas com o tratamento combinado de interferão peguilado/ribavirina são indicativos de um atraso substancial do crescimento. Trinta e dois por cento (30/94) dos indivíduos demonstraram diminuição no percentil de altura para a idade >15, 5 anos após completar o tratamento (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 quando comparado com o valor base) em 21% (n=20) das crianças, apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. A altura final em adulto estava disponível em 14 destas crianças e demonstrou que 12 continuaram a ter défices no percentil de altura >15, 10 a 12 anos após o fim do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso:

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado contra os dados de segurança observados 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, que resultou em altura reduzida para alguns doentes..
- 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 (tal como a co-infecção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genotipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade, com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Ainda que os dados sejam limitados, no estudo de seguimento a 5-anos não se notou evidência de 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 Ribavirina não pode ser utilizado isoladamente. A segurança e eficácia desta associação só foram estabelecidas utilizando cápsulas de ribavirina em associação com a solução injetável de peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b.

Foi efetuada 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 atuais 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 diretos, a anemia associada a Ribavirina poderá provocar deterioração da função cardíaca, ou exacerbação dos sintomas de doença coronária, ou ambos. Assim, Ribavirina Mylan tem que ser administrado com precaução a indivíduos com doença cardíaca preexistente (ver secção 4.3). O estado cardíaco tem que ser avaliado antes do início 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 atuais têm que ser mantidos sob cuidadosa vigilância. Recomenda-se a realização de eletrocardiogramas, antes e durante o curso terapêutico, em doentes com alterações cardíacas preexistentes. Embora as arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) respondam geralmente à terapêutica convencional, poderão justificar a suspensão da terapêutica. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

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

Alterações oculares: A ribavirina é utilizada em terapia de associação com interferões alfa. Têm sido notificados casos raros de retinopatia incluindo hemorragias retinianas, exsudados retinianos, edema papilar, neuropatia ótica e oclusão arterial ou venosa da retina, que podem conduzir a perda da visão, em casos de terapêutica de associação 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 doenças oculares pré-existent (ex. retinopatia diabética ou hipertensiva) devem ser submetidos a exames oftálmicos periódicos durante a terapêutica de associação com interferões alfa. A terapêutica de associação com interferões alfa deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam novas ou que sofram agravamento de doenças 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 suscetível de indicar descompensação hepática.

Risco 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 tiroide, 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 tiroide (TSH). Outros 4 %, aproximadamente, 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 tiroide detetada 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 tiroide durante o tratamento com Ribavirina e interferão alfa-2b e durante o tratamento com Ribavirina e peginterferão alfa-2b. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide 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 tiroide (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 análogo nucleosido inibidor da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com a terapêutica de associação interferão alfa-2b/ribavirina. Na população VIH-positiva que recebe um regime 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 Mylan e didanosina devido ao risco de toxicidade mitocondrial (ver secção 4.5).
- a administração concomitante de Ribavirina Mylan 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 tratamento anti-retroviral muito ativo (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 fatores 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 re-avaliado.

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 efetuada a monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos nesta população de doentes (ver secção 4.2 e “Testes laboratoriais” em baixo 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/ μ l. Consequentemente, é necessária precaução no tratamento de indivíduos com contagens CD4 baixas.

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

Afeções dentais e periodontais: Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentição, em doentes que recebem terapêutica de associação 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 vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

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, eletrólitos, 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 Mylan:

- Hemoglobina Adulto: ≥ 12 g/dl (sexo feminino); ≥ 13 g/dl (sexo masculino)
 Crianças e adolescentes: ≥ 11 g/dl (sexo feminino); ≥ 12 g/dl (sexo masculino)
- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Contagem de Neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$

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

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 Mylan devido a hemólise, pelo que se tem que monitorizar cuidadosamente o potencial de desenvolvimento de gota nos doentes com predisposição.

Utilização em doentes com doenças hereditárias raras: Cada cápsula de Ribavirina Mylan contém 15 mg de lactose monohidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência em lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os resultados de estudos *in vitro* utilizando preparações de 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 interações baseadas nas enzimas do citocromo P450.

A ribavirina, sendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de interferão alfa peguilado e 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 interação do 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 interações farmacocinéticas entre o 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 interação não é considerada clinicamente relevante.

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

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

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

Não existem provas de interação da ribavirina com inibidores não nucleosídicos 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

Mulheres em idade fértil/contraceção em homens e mulheres

Doentes do sexo feminino: Ribavirina Mylan não pode ser utilizado por doentes do sexo feminino grávidas (ver secções 4.3, e 5.3). Deve-se ter em conta um cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino (ver secção 5.3). O tratamento com Ribavirina Mylan só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início da terapêutica. Tanto as doentes do sexo feminino em idade fértil como os seus parceiros sexuais 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: Deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com Ribavirina Mylan (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 paterna 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 Mylan 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.

Gravidez:

A utilização de Ribavirina Mylan está contraindicada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a ribavirina é excretada no leite humano. Dado o potencial de reações adversas em lactentes, o aleitamento tem que ser interrompido antes do início do tratamento.

Fertilidade

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 emriocida 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).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ribavirina Mylan 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 cápsulas é avaliada com base nos dados obtidos em quatro ensaios clínicos realizados em doentes não previamente expostos ao interferão (não tratados anteriormente com interferão): dois ensaios estudaram o Ribavirina cápsulas em associação com o interferão alfa-2b e dois ensaios estudaram o Ribavirina cápsulas 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 suscetíveis de apresentar um melhor perfil de segurança que o abaixo descrito.

As reações adversas listadas na **Tabela 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. Na **Tabela 4** são também listadas para referência um certo número de reações adversas, geralmente atribuídas à terapêutica com interferão mas que têm sido notificadas no contexto da terapêutica para a hepatite C (em associação com a ribavirina). Consultar também as reações 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 reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4 Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ou após a comercialização de Ribavirina com interferão alfa 2b peguado ou interferão alfa 2b	
Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção viral, faringite
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sépsis), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias, bronquite, herpes simplex, sinusite, otite média, rinite, infeção do aparelho urinário
Pouco frequentes:	Infeção no local de injeção, infeção das vias aéreas inferiores
Raras:	Pneumonia*
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo 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*
Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia purpúrica trombótica
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Raras:	Sarcoidose*, artrite reumatoide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculite, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Hipotireoidismo, hipertireoidismo
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, insónias
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, libido diminuída, apatia, sonhos anormais, choro
Pouco frequentes:	Tentativas de suicídio, crises de pânico, alucinações
Raras:	Distúrbios bipolares*
Muito raras:	Suicídio*
Desconhecido:	Ideação homicida*, mania*, mudança de estado mental
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas, xerostomia, problemas na concentração
Frequentes:	Amnésia, perda de memória, síncope, enxaqueca, ataxia, parastesia, disfonia, perda de paladar, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, alterações da atenção, tremor, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)*
Muito raras:	Hemorragia vascular cerebral*, isquémia vascular cerebral*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias

Afecções oculares	
Frequentes:	Distúrbios da visão, visão embaçada, conjuntivite, irritação ocular, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco
Raras:	Hemorragias retinianas*, retinopias (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:	Isquemia cardíaca*
Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquemia periférica*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Dispneia, tosse
Frequentes:	Epistaxe, perturbações respiratórias, congestão das vias respiratórias, congestão dos seios perinasais, congestão nasal, rinorreia, aumento da secreção das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltração dos pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
Frequentes:	Estomatite ulcerativa, estomatite, ulceração da boca, colite, dor no quadrante superior direito, dispepsia, refluxo gastroesofágico*, glossite, queilite, distensão abdominal, sangramento gengival, gengivite, fezes moles, alterações dentárias, obstipação, flatulência
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raras:	Colite isquêmica
Muito raras:	Colite ulcerativa*
Desconhecido:	Perturbações periodontais, perturbações dentárias, pigmentação da língua
Afecções hepato-biliares	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, prurido, secura de pele, erupção cutânea
Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores noturnos, hiperidrose, dermatite, acne, furunculose, eritema, urticária, afeção da pele, hematomas, aumento da sudorese, textura de cabelo anormal, afeção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea

Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólise epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Artrite, dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades
Pouco frequentes:	Dor nos ossos, fraqueza muscular
Raras:	Rabdomiolise*, miosite*
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Frequência de micção, poliúria, alterações urinárias
Raras:	Falência renal, insuficiência renal*
Muito raras:	Síndrome nefrótico*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino:</u> amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, dismenorreia, dor mamária, alterações nos ovários, alterações vaginais. <u>Sexo masculino:</u> impotência, prostatite, disfunção erétil Disfunção sexual (não especificada)*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Inflamação no local de injeção, reação no local de injeção, fadiga, rigidez, piroxia, sintomas de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico edema periférico, mal-estar, dor no local de injeção, sensação anormal, sede*
Pouco frequentes:	Edema facial
Raras:	Necrose no local de injeção
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 reações adversas a medicamentos listadas incluídas refletindo a experiência pós-comercialização não permitem a quantificação exata da frequência, a frequência mencionada acima advém de ensaios clínicos em que se utiliza 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). Observaram-se alguns casos de neutropenia mais grave em doentes tratados com Ribavirina cápsulas 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.

Em alguns 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 indireta 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 reações adversas (que não foram notificados em doentes mono-infectados) 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-glutamyltransferase 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:

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/mm³ em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³ em 4 % (8/194) dos doentes a receber Ribavirina cápsulas 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, com 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 co-infectados com contagens das células CD4+ < 200/mm³ (ver secção 4.4).

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

População pediátrica

Em associação com peginterferão alfa-2b

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

No final das 24 semanas de seguimento pós-tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi ainda de 3 percentis e 7 percentis, respetivamente, e 20 % das crianças continuaram a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º percentil).

Das 107 crianças noventa e quatro foram recrutadas para o estudo de seguimento a longo prazo de 5 anos. Os efeitos no crescimento foram menores nas crianças tratadas durante 24 semanas do que nas tratadas durante 48 semanas. De entre as crianças tratadas durante 24 ou 48 semanas, os percentis de

altura por idade diminuíram 1.3 e 9.0 respetivamente, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento a longo prazo. Vinte e quatro por cento das crianças (11/46) tratadas durante 24 semanas e 40% das crianças (19/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição do percentil de altura para a idade > 15 desde o pré-tratamento até ao fim do seguimento de longo prazo de 5 anos em comparação com os percentis de base no pré-tratamento. Observou-se que onze por cento das crianças (5/46) tratadas durante 24 semanas e 13% das crianças (6/48) tratadas durante 48 semanas tiveram uma diminuição no percentil de altura para a idade de base >30 no final dos 5 anos de seguimento a longo prazo. Para o peso, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de peso para a idade diminuiu 1.3 e 5.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. Para o IMC, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de IMC para a idade diminuiu 1.8 e 7.5 nas crianças tratadas durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. A diminuição no percentil de altura médio no primeiro ano de seguimento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleia (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (19 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu a terapêutica devido a uma reação adversa (trombocitopenia). A maior parte das reações adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos, incluindo dor no local de injeção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleia (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reações adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram nesta população de doentes foram nervosismo (8 %), agressividade (3 %), raiva (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotiroidismo (3 %) e 5 indivíduos receberam tratamento com levotiroxina para hipotiroidismo/TSH aumentada.

Em associação com interferão alfa-2b

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes entre os 3 e os 16 anos de idade, tratados com terapêutica de associação de interferão alfa-2b e Ribavirina, 6 % suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma média de altura de percentil 4, o que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua média de altura base (percentil 48). Vinte crianças (21 %) em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura > 30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). A altura final em adulto estava disponível para 14 destas crianças e demonstrou que 12 continuavam a apresentar défices no percentil >15, 10 a 12 anos após o final do tratamento.

Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com interferão alfa-2b e Ribavirina, observou-se inibição do crescimento, que resultou em altura final reduzida em adulto em alguns doentes. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente mais proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

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

As reações adversas notificadas listadas na **Tabela 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 reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 5 Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos em crianças e adolescentes com Ribavirina em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b	
Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção fúngica, infecção bacteriana, infecção por <i>Prion</i> , nasofaringite, faringite estreptocócica, otite média, sinusite, abscesso dentário, influenza, herpes labial, herpes simplex, infecção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Pouco frequentes	Pneumonia, ascaríase, enterobiose, herpes zóster, celulite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas	
Muito frequentes:	Hipotireoidismo
Frequentes:	Hipertireoidismo, virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia, aumento do apetite, diminuição do apetite
Frequentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, instabilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, agressividade, confusão, afeção da confiança, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, alteração de humor, instabilidade psicomotora, nervosismo, perturbação do sono, sonhos invulgares, apatia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, alteração emocional, medo, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Hipercinesia, tremores, disfonia, parestesias, hipostesias, hiperestesias, dificuldade em manter a concentração, sonolência, perturbação na atenção, pouca qualidade no sono
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, hiperatividade psicomotora
Afecções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afeção 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, epistaxis, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, crises esternutatórias, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vômitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite aftosa, dispepsia, queilite, glossite, refluxo gastro-esofágico, doença retal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afecção dentária, desconforto gástrico, dor oral
Pouco frequentes:	Gengivite
Afecções hepatobiliares	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegália
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperhidrose, acne, afecção cutânea, afecção ungueal, descoloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
Pouco frequentes:	Distúrbios de pigmentação, dermatite atópica, exfoliação da pele
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contração muscular
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária, proteinúria
Doença dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Pouco frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, secura no local de injeção, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial, induração no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (redução da altura e/ou do peso para a idade)

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

A maior parte das alterações dos valores laboratoriais no ensaio clínico com 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais atuando diretamente, nucleosidos e nucleotidos excluindo inibidores da transcriptase reversa código ATC: J05A B04.

Mecanismo de acção

A ribavirina (Ribavirina Mylan) é um análogo nucleosido sintético que demonstrou possuir atividade *in vitro* contra alguns vírus ARN e ADN. Desconhece-se o mecanismo através do qual o Ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b exerce os seus efeitos relativamente ao VHC.

Efeitos farmacodinâmicos

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 o 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.

Eficácia e segurança clínicas

População adulta

O uso de Ribavirina num tratamento associado com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b foi avaliado em numerosos ensaios clínicos. Os doentes elegíveis para estes ensaios apresentavam hepatite C crónica confirmada por uma análise por reação de polimerização em cadeia (PCR) positiva

para o ARN-VHC (> 30 UI/ml), uma biópsia hepática consistente com um diagnóstico histológico de hepatite crônica sem qualquer outra causa para hepatite crônica 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 cápsulas ao interferão alfa-2b (41 % vs. 16 %, $p < 0,001$).

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

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

- 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 micrograma/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 infetados com o Genótipo 1. A resposta mantida foi avaliada com base na taxa de resposta registada seis meses após a suspensão do tratamento.

O genótipo do VHC e a carga viral basal são fatores de prognóstico que afetam, reconhecidamente, as taxas de resposta. Contudo, as taxas de resposta neste ensaio demonstraram ser também dependentes da dose de 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 (**Tabela 6**), enquanto que as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de Ribavirina foram ainda mais elevadas.

Tabela 6 Taxas de resposta virológica mantida com Ribavirina + peginterferão alfa-2b (porcentagem de Ribavirina [mg/kg], genótipo e carga viral)				
Genótipo do 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 %
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)			

Num ensaio separado, 224 doentes com genotipo 2 ou 3 receberam peginterferão alfa-2b, 1,5 microgramas/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com ribavirina 800 mg – 1.400 mg por via oral durante 6 meses (com base no peso corporal, apenas três doentes com um peso > 105 kg receberam a dose de 1.400 mg) (**Tabela 7**). Vinte e quatro % tinham fibrose em ponte ou cirrose (3/4 no índice de Knodell).

Tabela 7. Resposta Viroológica no Final do Tratamento, Resposta Viroológica Mantida e Recidiva por Genotipo do VHC e Carga Viral*			
	Ribavirina 800-1.400 mg/dia e peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg uma vez por semana		
	Resposta no Final do Tratamento	Resposta Viroológica Mantida	Recidiva
Todos os Doentes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	85 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	79 % (58/83)	23 % (17/75)

* Qualquer doente com um nível de ARN-VHC não detetável na visita de acompanhamento da semana 12 e sem dados na visita de acompanhamento da semana 24 foi considerado um respondedor com resposta mantida. Qualquer doente sem dados na janela de acompanhamento da semana 12 e após a mesma foi considerado como sendo não-respondedor no acompanhamento da semana 24.

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

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

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

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de peginterferão alfa-2b/ Ribavirina [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg por via subcutânea uma vez por semana ambos em associação com Ribavirina 800 a 1.400 mg, p.o. por dia (dividido em duas doses)] e peginterferão alfa-2a 180 µg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg p.o. diariamente (dividido em duas doses) em 3.070 doentes adultos não previamente submetidos a tratamento, com o genotipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao tratamento foi medida pela Resposta Viroológica Mantida (SVR) que é definida por ARN-VHC indetetável na semana 24 após tratamento (ver **Tabela 8**).

Tabela 8 Resposta virológica na Semana 12 de tratamento, resposta no final do tratamento, taxa de recidiva* e Resposta Virológica Mantida (SRV)

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirina	peginterferão alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirina	peginterferão alfa-2a 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetectável na Semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.060)	45 (466/1.035)
Resposta no final do tratamento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SRV em doentes com ARN-VHC indetectável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* doseamento de ARN-VHC por PCR, com limite mínimo de quantificação de 27 UI/ml. Falta de resposta virológica precoce na semana 12 de tratamento (ARN-VHC detectável com redução do valor base <2log₁₀) foi um critério para suspender o tratamento.

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

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

A resposta virológica na semana 2, é definida como uma diminuição na carga viral de pelo menos 2-log ou níveis indetectáveis de ARN-VHC. Resposta virológica na semana 4, definida como uma diminuição na carga viral de pelo menos 1-log ou níveis de ARN-VHC indetectáveis. Estes pontos no tempo (Semana 4 de tratamento e semana 12 de tratamento) têm demonstrado ser predictivos da resposta mantida (Tabela 9).

Tabela 9 Valor predictivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em terapêutica combinada de peginterferão 1,5 µg/kg/ Ribavirina 800-1.400 mg						
	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem Resposta mantida	Valor predictivo negativo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor predictivo positivo
Genotipo 1*						
Na semana 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga viral > 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)

Na semana 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga viral > 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
Genotipo 2,3**						
Na semana 12 (n=215)						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga viral > 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas

** Genotipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas

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

[†] Os seguintes critérios foram usados no protocolo: Os doentes devem suspender o tratamento de ARN-VHC na Semana 12 se positivo e diminuição do valor basal é < 2log₁₀. Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na Semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é ≥ 2log₁₀ e re-análise de ARN-VHC na Semana 24 positiva.

*reflecte os doentes com dados disponíveis da Semana 12

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 na **Tabela 10**. 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.

Tabela 10 Resposta virológica mantida com base no genotipo após Ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b em doentes co-infectados com VHC/VIH

	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	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 ^c µg/seman a)	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
Genotipo 1,	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

4						
Genotipo 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.

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

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

Resposta histológica

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

Doentes submetidos previamente a tratamento

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

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

Os doentes que eram negativos para ARN-VHC na semana 12 de Tratamento mantiveram o tratamento durante 48 semanas e foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. A resposta à semana 12 foi definida como ARN-VHC não detetável após 12 semanas de tratamento. A Resposta Viroológica Mantida (RVM) é definida como ARN-VHC não detetável às 24 semanas pós-tratamento (Tabela 11).

Tabela 11 Taxas de Resposta à Repetição do Tratamento em Falências Prévias ao Tratamento

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

Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	78,4 (19/67) 41,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	47,1 (43/78) 43,2; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,1 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga viral basal					
CVE (>600 000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
CVB (≤600 000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

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

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

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

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

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

- Retratamento de doentes com recidiva ao tratamento associado de Ribavirina e interferão alfa 2b
Em dois ensaios foi investigado o uso do tratamento associado 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 de associação 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 fatores de prognóstico padrão de resposta ao interferão alfa-2b, nomeadamente nível viral, genotipo 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) respetivamente. O objetivo 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 respetivamente. Doze dos 492 doentes com resposta mantida, sofreram recaída e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram recaída respetivamente durante os estudos.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos é de 97 % (95 % IC: 95-99 %) para doentes que receberam interferão alfa-2b não-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 infeção hepática e a “cura” clínica da VHC crónica. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

População pediátrica

Ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b

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

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

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

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

c: Doentes com genotipo 3 carga viral baixa (< 600,000 IU/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento enquanto que aqueles com genotipo 3 e carga viral elevada (≥ 600,000 IU/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

Ribavirina em associação com interferon alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 15 mg/kg por dia de Ribavirina mais 3 MUI/m² 3 vezes por semana de interferon alfa-2b durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57 % do sexo masculino, 80 % Caucasianos e 78 % do genotipo 1, 64 % com idade ≤ 12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. 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 interferon alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 13**.

Tabela 13	Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia
	Ribavirina 15 mg/kg/dia + interferon alfa-2b 3 MUI/m² 3 vezes por semana
Resposta Global ^a (n = 118)	54 (46 %)
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipos 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Número (%) de doentes

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

Dados de eficácia a longo prazo – População pediátrica

Ribavirina em associação com peginterferon alfa-2b

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

Ribavirina em associação com interferon alfa-2b

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única ($T_{\text{máx}}$ 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, respetivamente). 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 $AUC_{0-\infty}$ após a administração de doses únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 l. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

Distribuição

O transporte da ribavirina em compartimentos não plasmáticos foi objeto de estudos exaustivos em eritrócitos, tendo-se concluído que se processa essencialmente através de um transportador nucleosido 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 nucleotídeos de ribavirina sequestrados nos eritrócitos.

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

Transferência para o líquido seminal:

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

Efeito dos alimentos: A biodisponibilidade de uma dose oral única de ribavirina aumentou devido à administração concomitante de uma refeição com elevado teor em gorduras (tanto a $AUC_{0-\infty}$ como a $C_{\text{máx}}$ 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 AUC₀₋₁₂ e da C_{max}) 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 fator chave de variação da cinética da ribavirina; o fator determinante é a função renal.

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

População pediátrica

Ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b

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

Ribavirina em associação com interferão alfa-2b

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla das cápsulas de Ribavirina e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 14**. As propriedades farmacocinéticas de Ribavirina e do interferão alfa-2b (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2doses repartidas (n = 17)	Interferão alfa-2b 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/hr/kg	0,27 (27)	Não determinada

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Celulose microcristalina,

Lactose mono-hidratada,
Croscarmelose sódica,
Povidona.

Invólucro da cápsula:

Gelatina,
Dióxido de titânio (E171)

Impressão da cápsula:

Goma laca,
Propilenoglicol,
Solução de amônia, concentrada,
Óxido de ferro amarelo (E172),
Indigotina (E132),
Dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frascos – 36 meses

Blisters - 36 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos - Não conservar acima de 30°C.

Blisters – Não são necessárias precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ribavirina Mylan cápsulas é acondicionado em:

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de rosca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Embalagens de 84, 112, 140 e 168 cápsulas.

Blisters:

Caixa de cartão contendo 56 ou 168 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Aclar – Alumínio

Blisters perfurados:

Caixa de cartão contendo 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados de dose unitária de PVC/Aclar – Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generics [UK] Limited,

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 10 junho 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Ireland

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

- **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

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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

RPSs

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

Não aplicável

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ribavirina Mylan 200 mg cápsulas
Ribavirina

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

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56x1 cápsulas
84x1 cápsulas
112x1 cápsulas
140x1 cápsulas
168x1 cápsulas
84 cápsulas
112 cápsulas
140 cápsulas
168 cápsulas

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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantém fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos - Não conservar acima de 30°C.

Blisters – Não são necessárias precauções especiais de conservação

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rinaxirina mylan cápsulas genérico

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina Mylan 200 mg cápsulas
Ribavirina

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

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 cápsulas
112 cápsulas
140 cápsulas
168 cápsulas

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 DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

5 ANOS

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

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

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

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

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

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

Medicamento já não autorizado

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

Blister de PVC/Aclar - Alumínio

1. NOME DO MEDIACMENTO

Ribavirina Mylan 200 mg cápsulas
Ribavirina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generics [UK] Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Ribavirina Mylan 200 mg cápsulas ribavirina

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ribavirina Mylan e para que é utilizado

Ribavirina Mylan contém a substância ativa ribavirina. Ribavirina Mylan para a multiplicação de muitos tipos de vírus, incluindo a do vírus da hepatite C. Ribavirina Mylan não deve ser utilizado sem interferão alfa-2b, isto é Ribavirina Mylan não deve ser utilizado isoladamente.

Doentes não tratados previamente:

A associação de Ribavirina Mylan com interferão alfa-2b é utilizada para tratar doentes com 3 e mais anos de idade e em adolescentes que têm uma infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC). Existe uma formulação em solução para crianças e adolescentes com um peso inferior a 47 kg.

Doentes tratados previamente:

A associação de Ribavirina Mylan com interferão alfa-2b é utilizada para tratar doentes adultos com hepatite C crónica, incluindo doentes co-infectados pelo VIH clinicamente estável, que responderam anteriormente ao tratamento apenas com um interferão alfa, mas cuja doença sofreu uma recidiva (re-apareceu).

Não existe informação sobre a segurança ou a eficácia da utilização de Ribavirina Mylan com interferão peguivado ou com outras formas de interferão (isto é, não alfa-2b).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ribavirina Mylan

Não tome Ribavirina Mylan

Se algum das situações seguintes se aplicar a si ou à criança por quem está responsável, **não tome** Ribavirina Mylan e **informe o seu médico** se:

- Tem **alergia** (hipersensibilidade) à ribavirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- estiver **grávida** ou **planear ficar grávida** (ver secção “Gravidez e aleitamento e fertilidade”).
- estiver a **amamentar**.
- teve algum problema do **coração** nos últimos 6 meses.
- sofrer de qualquer doença grave que o deixa muito fraco.
- sofre de **doença renal** grave e/ou faz hemodiálise.
- tiver problemas graves de **fígado** para além de hepatite C crónica.

- sofrer de qualquer **doença do sangue**, como anemia (contagem baixa de células do sangue), talassemia, anemia das células falciformes.
- sofrer de hepatite autoimune ou de qualquer outro problema com o seu **sistema imunitário**.
- está a tomar medicamentos que suprimem o seu sistema imunitário (que lhe confere proteção contra a infeção e algumas doenças).

Crianças e adolescentes não podem tomar a terapêutica associada de Ribavirina Mylan e interferão alfa quando existirem ou possuam história de existirem problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave, pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Não utilize” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ribavirina Mylan.

Procure ajuda médica **imediatamente** se desenvolver sintomas de uma reação 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 cápsulas não é recomendada. Para crianças com 5 ou mais anos de idade ou adolescentes que pesam menos de 47 kg, está disponível uma solução oral.

Deve **informar o seu médico** se você ou a criança por quem está responsável:

- for um adulto que tem ou teve uma **perturbação nervosa ou mental grave**, confusão, inconsciência, ou teve **pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio**, ou se tem **antecedentes de abuso de substâncias** (por ex. álcool ou drogas).
- alguma vez teve **depressão** ou desenvolveu sintomas associados a depressão (p.ex. sentimentos de tristeza, desânimo, etc.) durante o tratamento com este medicamento (ver secção 4. “Efeitos secundários possíveis”).
- for uma mulher em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento e fertilidade”).
- for um **homem** e a sua parceira tiver em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento e fertilidade”).
- já teve perturbações **cardíacas** graves anteriores ou tem doença cardíaca, tem mais de **65 anos** de idade ou se tem **problemas renais**.
- tem ou teve alguma **doença grave**.
- tem problemas na **tireoide**.

Durante o tratamento com Ribavirina Mylan numa terapêutica combinada 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** suscetível de danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com Ribavirina Mylan 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 **vomit**. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Durante o tratamento com Ribavirina Mylan 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.

Crianças e adolescentes

A utilização de Ribavirina Mylan não é recomendada em doentes com idade inferior a 3 anos. Está disponível uma forma de solução oral de Ribavirina para utilização em crianças com 3 ou mais anos de idade e em adolescentes com peso corporal inferior a 47 Kg.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Advertências e precauções” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento combinado.

Outros medicamentos e Ribavirina Mylan

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

- se está infetado simultaneamente pelo **Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-positivo)**, **Vírus da Hepatite C (VHC)** e se está a ser tratado com um medicamento(s) anti-VIH [nucleósido inibidor da transcriptase reversa (**NITR**) e/ou com a terapia anti-retroviral de alta atividade (**HAART**)]:
 - Tomar Ribavirina Mylan 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 infeções e células de coagulação do sangue chamadas plaquetas).
Com **zidovudina** ou **estavudina**, o Ribavirina Mylan poderá alterar o modo de ação destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infeção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com Ribavirina Mylan deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes tratados com **ribavirina** e **zidovudina** em associação com interferões alfa poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos). Por isso, a combinação de zidovudina e ribavirina em combinação com interferões alfa não é recomendada.
 - Devido ao risco de acidose láctica (acumulação de ácido láctico no organismo) e pancreatite, não se recomenda o uso de **ribavirina** e **didanosina** e o uso de **ribavirina** e **estavudina** deve ser evitado.
 - Doentes co-infetados com doença no fígado avançada a receber terapia HAART podem ter um risco aumentado de agravar a função do fígado. Adicionar o tratamento com um interferão alfa isolado ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco já existente nestes doentes.

Lembrar: Por favor, leia também a secção “Outros medicamentos e Ribavirina Mylan” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b antes de iniciar o tratamento combinado com Ribavirina Mylan.

Ribavirina Mylan com alimentos e bebidas

Ribavirina Mylan deve ser administrada com alimentos. Ver secção 3.

Gravidez, aleitamento e fertilidade

Gravidez

Se está grávida não pode tomar Ribavirina Mylan. Ribavirina Mylan pode prejudicar gravemente o seu bebé antes do nascimento (embrião).

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

- **Rapariga** ou **mulher** em idade fértil:
Terá que obter resultados negativos nos testes de gravidez efetuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico.

– **Homens:**

Não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher.

Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas estiver em idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento.

Tanto você como a sua parceira sexual do sexo feminino terão que utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com Ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico (ver secção “Não Tome Ribavirina Mylan”).

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ribavirina Mylan não afeta a capacidade de condução e utilização de máquinas; contudo, a interferência alfa-2b poderão afetar a sua capacidade de condução e utilização de máquinas. Portanto, não conduza nem utilize máquinas se sentir cansado, com sono ou confuso com este tratamento.

Ribavirina Mylan contém lactose

Cada cápsula de Ribavirina Mylan contém uma pequena quantidade de lactose.

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

3. Como utilizar Ribavirina Mylan

Informação geral sobre a toma de Ribavirina Mylan:

Não administre se a criança por quem está responsável tiver **menos de 3 anos de idade**.

Tome este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. 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 indicará-lhe a qual a dose correta que deve tomar de Ribavirina Mylan com base no seu peso ou no peso da criança pela qual está responsável.

Serão efetuadas **análises ao sangue** para avaliar o seu sangue e funções renal e do fígado.

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

A **dose recomendada**, 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 cápsulas 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 Mylan cápsulas para uso oral – dose baseada no peso corporal		
Se o adulto pesar (kg)	Dose diária comum de Ribavirina Mylan	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	2 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite
65 – 80	1.000 mg	2 cápsulas de manhã e 3 cápsulas à noite
81 - 105	1.200 mg	3 cápsulas de manhã e 3 cápsulas à noite
> 105	1.400 mg	3 cápsulas de manhã e 4 cápsulas à noite
Se a criança/adolescente pesar (kg)	Dose diária comum de Ribavirina Mylan	Número de cápsulas de 200 mg
47 – 49	600 mg	1 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite
50 – 65	800 mg	2 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite
> 65	<i>Veja a dose de adulto e o número correspondente de cápsulas</i>	

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

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

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

Se tomar mais Ribavirina Mylan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Ribavirina Mylan

Se estiver a autoadministrar o tratamento ou se for o responsável pela criança que está a tomar Ribavirina Mylan 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.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Por favor, leia também a secção “Efeitos secundários possíveis” do Folheto Informativo relativo ao interferão alfa-2b.

Como todos os medicamentos, este medicamento utilizado em associação com um produto de interferão alfa pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos indesejados ocorram, poderão requerer cuidados médicos se ocorrerem.

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 propensas ao desenvolvimento de depressão quando tratadas com Ribavirina 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 combinado com interferão alfa-2b, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam peso como seria esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada no período de 1-12 anos após completarem o tratamento.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos secundários durante o tratamento em associação com um produto de interferão alfa:

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

Os efeitos secundários seguintes foram notificados com a associação das cápsulas de Ribavirina Mylan e de um produto de interferão alfa **em adultos**:

Muito frequentes: pode afectar mais de 1 em 10 pessoas:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue (que pode causar fadiga, falta de ar ou tonturas), diminuição de neutrófilos (que o torna mais suscetível a diferentes infeções),
- 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, fadiga (dor de garganta),
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, náuseas, arrepios, infeção viral, vômitos, fraqueza,
- perda de apetite, perda de peso, dores de estômago,
- pele seca, irritação, dor ou vermelhidão no local da injeção, perda de cabelo, comichão, dores musculares e ósseas, moinhas musculares, dor nas articulações, erupção cutânea.

Frequentes: pode afectar até 1 em 10 pessoas:

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas, diminuição de certos glóbulos brancos do sangue chamados linfócitos que ajudam a combater infeções, diminuição da atividade da glândula da tiroide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas), excesso de açúcar ou ácido úrico (como na gota) no sangue, baixos níveis de cálcio no sangue, anemia grave,
- infeções 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 embaçada ou alterada, dor ou infeção ou irritação nos olhos, olhos secos ou chorosos, alterações na audição ou voz, zumbidos nos ouvidos, infeção 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, infeções respiratórias, sinusite, sangramento do nariz, tosse seca, respiração rápida ou dificuldade em respirar, nariz entupido ou com corrimento, sede, alterações nos dentes,
- murmúrio cardíaco (alteração dos sons dos batimentos do coração), dor ou desconforto no peito, sentir-se a desmaiar, sensação de mal-estar, afrontamentos, aumento da transpiração, intolerância ao calor e transpiração excessiva, pressão arterial baixa ou elevada, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos do coração elevada
- inchaço, obstipação, indigestão, gases intestinais (flatulência), aumento do apetite, cólon irritado, irritação da próstata, itericia (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, infeção do trato urinário, urina alterada,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, menstruação dolorosa, problema afetando os ovários ou vagina, dor na mama, problemas de ereção,
- alteração da textura do cabelo, acne, artrite, nódulos negros, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), urticária, redução ou aumento da sensibilidade ao tato, afeções nas unhas, espasmos musculares, sensação de dormência ou formigueiro, dor nos membros, dor no local da injeção, 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 afeção da pele, cara inchada, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), músculos trancos, tumor (não especificado), dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

Pouco frequentes: pode afectar até 1 em 100 pessoas:

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

Raros: pode afectar até 1 em 1000 pessoas:

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

Muito raros: pode afectar até 1 em 10000 pessoas:

- suicídio.
- Acidente vascular cerebral (eventos cerebrovasculares)

Desconhecida: frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

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

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários seguintes têm ocorrido com a associação de Ribavirina Mylan com um produto interferão alfa-2b em **crianças e adolescentes**:

Muito frequentes: pode afectar mais de 1 em 10 pessoas:

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

Frequentes: pode afectar até 1 em 10 pessoas:

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas (que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas),
- excesso de triglicéridos no sangue, excesso de ácido úrico (como na gota) no sangue, aumento da atividade da glândula da tiroide (o que pode causar nervosismo, intolerância ao calor e transpiração excessiva, perda de peso, palpitações, tremors),
- agitação, raiva, comportamento agressivo, distúrbios comportamentais, dificuldade de concentração, instabilidade emocional, desmaios, sensação de ansiedade e nervosismo, sensação de frio, sentir-se confuso, sentimento de inquietação, sentir-se com sono, falta de atenção ou interesse, alterações de humor, dor, pouca qualidade de sono, sonambulismo, tentativa de suicídio, dificuldades em dormir, sonhos anormais, desejo ferir-se a si próprio,
- infeções bacterianas, constipação vulgar, infeções fúngicas, visão anormal, olhos secos ou lacrimejantes, infeção do ouvido, dor ou injeção 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, infeções respiratórias, lábios secos e cortes nos cantos da boca, falta de ar, sinusite, espirros, dor na boca, dor na língua, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta, dor de dentes, abscesso dentário, distúrbios nos dentes, vertigens (sensação de andar-à-roda), fraqueza,
- dores no peito, afonamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos cardíacos elevada,
- função hepática normal,
- refluxo gástrico, dor nas costas, urinar na cama, obstipação, distúrbios retais ou gastroesofágicos, incontinência, apetite aumentado, inflamação da membrana do estômago e do intestino, mal estar do estômago, fezes moles,
- distúrbios urinários, infeções do trato urinário,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, alterações vaginais, inflamações vaginais, dor nos testículos, desenvolvimento de traços corporais masculinos,
- acne, hematomas, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), sensibilidade ao toque aumentada ou diminuída, aumento da transpiração, aumento da atividade muscular, músculos tensos, irritação ou comichão no local de injeção, 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).

Pouco frequentes: pode afectar até 1 em 100 pessoas:

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

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

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

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

Os efeitos secundários seguintes também foram notificados com a associação de Ribavirina Mylan e um produto interferão alfa:

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

Ribavirina Mylan em associação com interferão alfa-2b pode também causar:

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

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

Para doentes co-infectados com VHC/VIH a receber Ribavirina Mylan em associação com peginterferão alfa-2b existe um risco aumentado de acidose láctica, falência hepática e alterações

sanguíneas (diminuição nas células vermelhas e brancas que combatem a infecção, e de células de coagulação do sangue denominadas plaquetas).

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais ocorreram em doentes co-infectados com VHC/VIH a receber Ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b: candidíase oral, alterações na quantidade e distribuição do tecido gordo, redução no número de glóbulos brancos, diminuição do apetite, aumento da gama-glutamyltransferase (uma enzima produzida pelo fígado, associada a danos iniciais nas células hepáticas), dor de costas, aumento da quantidade de amilase (uma enzima presente no sangue) e ácido láctico, hepatite, aumento da lipase (enzima necessária para a absorção e digestão dos nutrientes no intestino) e dor dos membros.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice 1](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ribavirina Mylan

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco ou no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar os frascos acima de 30°C.

Para as cápsulas acondicionadas em blisters não são necessárias precauções especiais de conservação

Não utilize este medicamento se detetar qualquer alteração no aspeto das cápsulas.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ribavirina Mylan

- A substância ativa é a ribavirina 200 mg. Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.
- Os outros componentes são croscarmelose sódica, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, povidona. O invólucro da cápsula contém gelatina e dióxido de titânio (E171). A impressão do invólucro da cápsula contém goma-laca, propilenoglicol, solução forte de amónia, agentes corantes (E172, E132, E171).

Qual o aspeto de Ribavirina Mylan e conteúdo da embalagem

A cápsula de Ribavirina Mylan é uma cápsula opaca, branca impressa com tinta verde.

Ribavirina Mylan está disponível em diferentes apresentações:

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho com rosca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças. Embalagens de 84, 112, 140 e 168 cápsulas.

Blisters:

Caixas contendo 56 ou 168 cápsulas em blister de PVC/Aclar – Alumínio

Blisters unidose:

Caixas contendo 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados de dose unitária PVC/Aclar – Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O seu médico receitará a apresentação que é melhor para si.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Ireland

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Ceska republika

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

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

Anexo IV

Conclusões científicas e base de recomendação de alteração aos termos da autorização de introdução no mercado

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o RPS dos medicamentos que contêm Ribavirina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Esta Avaliação Única de RPS (PSUSA) cobre o período anual com *Data lock point* de 24 de julho de 2013.

Durante o período do RPS, o Titular de AIM submeteu a avaliação de um sinal sobre hiperpigmentação da língua conforme solicitado no RPS anterior de Ribavirina. O número de casos de pigmentação da língua notificados até à data com ribavirina e/ou peginterferão 2-b foi significativo, ainda que alguns destes estejam documentados de forma insuficiente. Em casos recolhidos da literatura, foi em geral notificado um *dechallenge* positivo (resolução de um efeito adverso após interrupção da terapêutica), com resolução lenta dos sintomas, ao interromper o tratamento anti-vírico, que substancia a causalidade com o medicamento. Esta avaliação levou à conclusão de que o tratamento duplo com ribavirina e peginterferão pode induzir pigmentação da língua. Desta forma o PRAC recomenda a inclusão desta reação adversa na seção 4.8 do RCM das formas farmacêuticas orais dos medicamentos que contêm ribavirina. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Adicionalmente, identificou-se que as seguintes reações adversas deviam ser incluídas nos textos de informação do produto, para todos os medicamentos que contêm ribavirina: cefaleias, hipotensão, vasculite e isquémia cerebral. Desta forma, o PRAC recomenda que estas reações adversas ao medicamento sejam incluídas nos textos de informação do produto para os medicamentos que ainda não as incluem.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Base de recomendação de alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nestas conclusões científicas para os medicamentos contendo Ribavirina, o CHMP é da opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm a ribavirina como substância ativa é favorável, quando sujeita às alterações propostas na informação do produto.

O CHMP recomenda que os termos da Autorização de Introdução no Mercado devem ser alterados.