

**Medicamento já não autorizado**

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Ribavirina Teva Pharma B.V. contém 200 mg de ribavirina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Cor de rosa claro a cor de rosa, (gravado com “93” de um lado e “7232” do outro).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

A Ribavirina Teva Pharma B.V. tem de ser utilizada em terapêutica de associação conforme descrito na secção 4.1.

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

Os comprimidos de Ribavirina Teva Pharma B.V. devem ser administrados por via oral, diariamente, em duas doses repartidas (de manhã e à noite) em conjunto com os alimentos.

#### *Adultos*

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

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

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

#### *População pediátrica*

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

Nota: Para doentes com peso < 47 kg ou que não conseguem engolir comprimidos, a solução oral de ribavirina está disponível e deve ser utilizada se apropriado.

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

<b>Tabela 1</b> Dose de ribavirina com base no peso corporal quando usado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em doentes pediátricos		
Peso do doente (kg)	Dose diária de Ribavirina Teva Pharma B.V.	Número de comprimidos de 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg comprimidos <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 x 200 mg comprimidos <sup>b</sup>
> 65	Consultar as recomendações da dose em adultos	

a: 1 de manhã, 2 à noite

b: 2 de manhã, 2 à noite

#### *Alterações posológicas em reações adversas*

#### *Alterações posológicas em adultos*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Alterações posológicas em doentes pediátricos*

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

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

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

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

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

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

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

A ribavirina pode ser utilizada em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b (ver secção 4.4). A escolha da formulação de ribavirina baseia-se nas características individuais do doente. A segurança e eficácia da ribavirina utilizada em associação com antivíricos de ação direta nesta população não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com a ribavirina para mais recomendações sobre posologia na administração concomitante.

##### *Compromisso renal*

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

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

### *Compromisso hepático*

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

### Método de administração:

Ribavirina Teva Pharma B.V. deve ser administrado por via oral com alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

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

Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V. para contraindicações específicas para estes medicamentos.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A ribavirina tem de ser utilizada em associação com outros medicamentos (ver secção 5.1).

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

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

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

### População pediátrica

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

### Hemólise

Foi observada, em ensaios clínicos, uma descida dos níveis de hemoglobina para valores < 10 g/dl em até 14 % dos doentes adultos e 7 % das crianças e dos adolescentes tratados com 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 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

cl 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 ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

#### Risco teratogénico

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

#### Hipersensibilidade aguda

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

#### Função hepática

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

#### Compromisso renal

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

Durante o tratamento devem ser monitorizadas cuidadosamente as concentrações de hemoglobina, e devem ser tomadas medidas corretivas se necessário (ver secção 4.2).

#### Potencial para exacerbar a imunossupressão

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

#### Coinfeção com o VHC/VIH

Toxicidade mitocondrial e acidose láctica:

Devem ser tomadas precauções em doentes VIH-positivos coinfectados com VHC, tratados com um inibidor nucleósido da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com a terapêutica combinada interferão alfa/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. Para informação adicional, ver secção 4.5.

*Descompensação hepática em doentes coinfectados com o VHC/VIH com cirrose avançada:*

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

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

*Alterações hematológicas em doentes coinfectados com o VHC/VIH:*

Doentes coinfectados com o VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b, ribavirina e cART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes 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 e secção 4.8).

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

*Doentes com contagens CD4 baixas:*

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

Por favor consulte os respetivos RCM 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 a ribavirina.

Exames laboratoriais

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

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

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

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

Excipiente(s)

*Sódio*

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os resultados de estudos *in vitro* utilizando preparações de microsomas hepáticos humanos e do rato não revelaram a existência de qualquer metabolismo 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, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de peginterferões alfa 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 fármacos (ver secção 4.4).

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

Num estudo de farmacocinética de doses múltiplas, não se observaram interações farmacocinéticas entre o 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 nucleósidos*

A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante de ribavirina 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 regímen 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 antirretroviral (ARV) combinado, se este regímen já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

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

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

Na literatura, são reportados resultados contraditórios sobre a administração concomitante de abacavir e ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes coinfectados com HIV/HCV e que recebem terapêutica

antiretroviral com abacavir, podem estar em risco de uma menor taxa de resposta ao interferão peguillado/ribavirina. Deve-se ter cuidado quando ambos os medicamentos são coadministrados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

###### *Doentes do sexo feminino*

Ribavirina 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 só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento. Doentes do sexo feminino em idade fértil têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 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 (ver secção 4.4).

###### *Doentes do sexo masculino e suas parceiras sexuais*

Deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com ribavirina (ver secções 4.3, 4.4 e 5.3). A ribavirina acumula-se a nível intracelular e é eliminada muito lentamente do organismo. Desconhece-se se a ribavirina contida no esperma exercerá os seus potenciais efeitos teratogénicos ou genotóxicos no embrião/feto humanos. Embora os dados em aproximadamente 300 gravidezes com exposição paternal à ribavirina acompanhadas prospectivamente não tivessem demonstrado um risco aumentado de malformação em comparação com a população em geral, nem qualquer padrão específico de malformação, os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais em idade fértil têm que ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento com ribavirina e no período de sete meses após terminar o mesmo. Durante este período devem ser efetuados mensalmente testes de gravidez de rotina. 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 está contraindicada durante a gravidez. Em estudos pré-clínicos, a ribavirina demonstrou ser teratogénica e genotóxica (ver secções 4.4 e 5.3).

###### Amamentação

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

###### Fertilidade

###### *Dados pré-clínicos:*

- Fertilidade: Em estudos animais, a ribavirina produziu efeitos reversíveis sobre a espermatogénese (ver secção 5.3).

- Teratogenicidade: Foi demonstrado um potencial teratogénico e/ou embriocida significativo da ribavirina em todas as espécies animais em que foram realizados estudos adequados, com doses de apenas um vinte avos da dose recomendada para o homem (ver secção 5.3).

- Genotoxicidade: A ribavirina induz genotoxicidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

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

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

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

### *Adultos*

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

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

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

### Resumo tabular das reações adversas em adultos

As reações adversas listadas na **Tabela 5** são baseadas na experiência obtida através de ensaios clínicos em doentes adultos não submetidos previamente a tratamento, tratados durante 1 ano, e na utilização pós-comercialização. Na **Tabela 5** são também listadas para referência um certo número de reações adversas, geralmente atribuídas 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 ao interferão 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. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Tabela 5</b> Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ou após a comercialização de ribavirina com interferão alfa-2b peguilado ou interferão alfa-2b injetável	
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes:	Infeção viral, faringite
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sépsis), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias, bronquite, herpes simplex, sinusite, otite média, infeção do trato urinário
Pouco frequente:	Infeção das vias aéreas inferiores
Raras:	Pneumonia*
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	

Muito frequentes:	Anemia, neutropénia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Muito raras:	Anemia aplástica*
Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia púrpura trombótica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade ao medicamento
Muito raras:	Sarcoidose*, artrite reumatoide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lúpus eritematoso sistémico, vasculite, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia
<b>Doenças endócrinas</b>	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, desidratação, aumento de apetite, sede
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertriglicemia*
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade, labilidade emocional, insónia
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, 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
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas, xerostomia, problemas na concentração
Frequentes:	Amnésia, perda de memória, síncope, enxaqueca, ataxia, parestesia, disfonia, perda de paladar, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, distúrbios de atenção, tremores, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)*
Muito raras:	Hemorragia cerebrovascular*, isquémia cerebrovascular*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes:	Distúrbios da visão, visão enevoada, conjuntivite, irritação, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco
Raras:	Hemorragias retiniana*, retinopatias (incluindo edema macular)*, oclusão arterial da retina*, oclusão venosa da retina*, neurite ótica*, edema

	papilar*, perda de acuidade visual ou campo visual*, exsudado retiniano*
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Frequentes:	Vertigens, dificuldades auditivas ou perda auditiva, acufeno, dor de ouvido
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raras:	Cardiomiopatia*, arritmia*
Muito raras:	Isquemia cardíaca*
Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, síncope, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquemia periférica*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito frequentes:	Dispneia, tosse
Frequentes:	Epistaxe, perturbações respiratórias, congestão das vias respiratórias, congestão dos seios perinasais, congestão nasal, rinorreia, aumento da secreção das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltrados pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
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
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>	
Muito frequentes:	Alopécia, prurido, secura de pele, erupção cutânea
Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reação de fotosensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores noturnos, hiperidrose dermatite, acne, furunculos*, eritema, urticária, afeção da pele, hematomas, aumento da sudação, textura de cabelo anormal, afeção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea
Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrose epidérmica tóxica*, eritema polimorfo*
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética

Frequentes:	Artrite, dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades
Raras:	Rabdomiolise*, miosite*
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes:	Frequência de micção, poliúria, alterações urinárias
Raras:	Falência renal*, insuficiência renal*
Muito raras:	Síndrome nefrótico*
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
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)*
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, sintomas de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, mal-estar/sensação anormal, sede*
Pouco frequentes:	Edema facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Diminuição de peso
Frequentes:	Murmúrio cardíaco

\* Uma vez que a ribavirina tem sido 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).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

Nalguns doentes tratados com ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b em ensaios clínicos, foi observado um aumento nos valores de ácido úrico e bilirrubina 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 coinfectados com o VHC/VIH*

Para os doentes coinfectados com o 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

lático 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 coinfeção por VHC (ver secção 4.4).

#### *Valores laboratoriais para os doentes coinfectados com o VHC/VIH*

Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorram mais frequentemente em doentes coinfectados com o VHC/VIH, a maioria pode ser controlada pela alteração da dose e raramente foi necessária a suspensão prematura do tratamento (ver secção 4.4). As alterações hematológicas foram notificadas mais frequentemente em doentes a receber ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b, em comparação com os doentes a receber ribavirina em associação com o interferão alfa-2b. No Estudo 1 (ver secção 5.1), foi observada uma diminuição na contagem absoluta dos níveis de neutrófilos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> em 4 % (8/194) dos doentes a receber ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 12 % (23/194) dos doentes tratados com ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b.

#### *Diminuição dos linfócitos CD4*

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

Por favor consulte os respetivos RCMs 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 outros medicamentos.

#### População pediátrica

##### *Em associação com peginterferão alfa-2b*

Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de peginterferão alfa-2b e 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 acompanhamento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleia (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu 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 %), fúria (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 com idades entre os 3 e os 16 anos tratados com terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina, 6 % suspenderam a terapêutica devido a acontecimentos adversos. De uma forma geral, o perfil de acontecimentos adversos 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 do percentil da velocidade de crescimento de 9 percentis) e percentil de peso (redução média do percentil de 13percentis) No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma média de altura de percentil 44, o que está abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua média de altura base (percentil 48). Entre crianças (21 %) em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 16 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, 6 a 6 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, não havendo a certeza da sua reversibilidade. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente mais proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

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

### Lista tabular de reações adversas na população pediátrica

As reações adversas notificadas listadas na **Tabela 6** são baseadas na experiência de dois ensaios clínicos multicêntricos com crianças e adolescentes utilizando 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.

<b>Tabela 6</b> Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos de ribavirina em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças e adolescentes	
<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção fúngica, infecção bacteriana, infecção pulmonar, otite média, abscesso dentário, gripe, herpes labial, infecção do trato urinário, vaginite, proctite
Pouco frequentes:	Pneumonia, ascariase, enterite e herpes zóster, celulite
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
<b>Doenças endócrinas</b>	
Muito frequentes:	Hipotireoidismo
Frequentes:	Hipertireoidismo, virilismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Anorexia, aumento do apetite, diminuição do apetite
Frequentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, labilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos invulgares, apatia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, alteração emocional, medo, pesadelos
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Hipercinesia, tremores, disfonia, parestesias, hipostesias, hiperestesias, dificuldade em manter a concentração, sonolência
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, hiperatividade psicomotora
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afeção da glândula lacrimal
Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Frequentes:	Vetigens
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes:	Taquicardia, palpitações
<b>Vasculopatias</b>	

Frequentes:	Rubor, palidez
Pouco frequentes:	Hipotensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros, dor faringolaríngea
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vômitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite, dor no quadrante superior direito, dispepsia, glossite, refluxo gastro-esofágico, doença retal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afeção dentária
Pouco frequentes:	Gengivite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegália
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes:	Alopécia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperhidrose, acne, afeção cutânea, afeção unguear, alteração da coloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contractura muscular
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes:	Edemese, perturbação da micção, incontinência urinária
<b>Doença dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Pouco frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : dismenorreia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
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
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
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 sobre ribavirina utilizado em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b, a sobredosagem máxima notificada correspondeu a uma dose total de 10 g de ribavirina (50 comprimidos revestidos por película 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 urgências, sem que fossem detetados, durante esse período, quaisquer reações adversas resultantes da sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, antivirais para o tratamento de infeções por VHC, código ATC: J05AB04.

#### Mecanismo de ação

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

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

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

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

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

O uso de ribavirina num tratamento combinado com o interferão alfa-2b foi avaliado em numerosos ensaios clínicos. Os doentes elegíveis para estes ensaios apresentavam hepatite C crónica confirmada por uma análise por reação de polimerização em cadeia (PCR) positiva para o ARN-VHC (> 20 UI/ml), uma biópsia hepática consistente com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para hepatite crónica e níveis séricos alterados de ALT.

#### *Doentes não submetidos previamente a tratamento*

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

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

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

- Ribavirina (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 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 7), enquanto que as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda mais elevadas.

**Tabela 7** Taxas de resposta virológica mantida com ribavirina + peginterferão alfa-2b (por dose de ribavirina [mg/kg], genótipo e carga viral)

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

<b>Tabela 8</b> Resposta Viroológica no Final do Tratamento, Resposta Viroológica Mantida e Recidiva por Genótipo do VHC e Carga Vírica *			
	Ribavirin 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
<b>Todos os Doentes</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>VHC 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>VHC 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	14 % (7/91)
> 600 000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

Num ensaio não comparativo, 235 doentes com genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml) receberam peginterferão alfa 2-b, 1,5 micrograma/Kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com uma dose de 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 de tratamento. Neste subgrupo, houve uma taxa de resposta virológica mantida de 92 % (89/97). A elevada taxa de resposta mantida neste subgrupo de doentes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospectivamente (n=48).

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

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de peginterferão alfa-2b/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 genótipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao tratamento foi medida pela Resposta Viroológica Mantida (RVM) que é definida por ARN-VHC indetetável na semana 24 após tratamento (ver **Tabela 9**).

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

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2b 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetetável na Semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)

Resposta no final do tratamento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVM*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVM em doentes com ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

Falta de resposta virológica precoce na semana 12 de tratamento (ARN-VHC detetável com redução do valor base < 2log<sub>10</sub>) foi um critério para suspender o tratamento.

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

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

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

<b>Tabela 10</b> Valor preditivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em tratamento combinado de peginterferão 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg						
	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem resposta mantida	Valor preditivo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor preditivo
<b>Genótipo 1*</b>						
<b>Na semana 4*** (n=950)</b>						
ARN-VHC negativo	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica ≥ 1 log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Na semana 12*** (n=915)</b>						
ARN-VHC negativo	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
ARN-VHC negativo ou Diminuição na carga vírica ≥ 2 log	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)

Genótipo 2,3***						
Na semana 12*** (n=215)						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica $\geq 2$ log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

\* Genótipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas

\*\* Genótipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas

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

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

\*reflete os doentes com dados disponíveis da semana 12

#### Doentes coinfectados com o VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com o VIH e o VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada na **Tabela 11**. O Estudo 1 (RIBAVIC, P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam coinfectados com HIV. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800 mg/dia) mais peginterferão alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ) 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 coinfectados com o VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais peginterferão alfa-2b (100 ou 150  $\mu\text{g}/\text{semana}$  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 exclusão dos doentes infetados pelos génotipos 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 11** Resposta virológica mantida com base no genótipo após ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b em doentes coinfectados com o VHC/VIH

	Estudo 1 <sup>1</sup>			Estudo 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirina (800 mg/day) + peginterferão alfa-2b (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ )	Ribavirina (800 mg/day) + interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p <sup>a</sup>	Ribavirina (800-1,200 mg/day) d + peginterferão alfa-2b (100 ou 150 $\mu\text{g}/\text{semana}$ )	Ribavirina (800-1,200 mg/day) d + Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p <sup>b</sup>
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Genótipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Genótipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

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

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

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

c: indivíduos  $< 75$  kg receberam 100  $\mu\text{g}/\text{semana}$  de peginterferão alfa-2b e indivíduos  $\geq 75$  kg receberam 150  $\mu\text{g}/\text{semana}$  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.

*Resposta histológica*

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

*Doentes submetidos a tratamento prévio*

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

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

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

<b>Tabela 12</b> Taxas de resposta à repetição do tratamento em falências ao tratamento prévio					
Doentes com ARN-VHC não detetável na semana 12 de tratamento e RVM após repetição do tratamento					
	interferão alfa/ribavirina		peginterferão alfa/ribavirina		População Global*
	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	RVM % (n/N) 99% IC
Global	38,5 (349/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Resposta prévia					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genótipos 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0

Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (111/653) 14,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,2; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga vírica basal					
CVE (> 600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	25,5 (57/223)	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.

ARN-VHC plasmático na semana 12 do tratamento, determinado por um teste investigacional (limite de deteção 125 UI/ml). Neste subgrupo havia uma taxa de resposta virológica mantida de 56 % (463/823). Para os doentes com falência ao tratamento prévio com interferão não peguilado ou interferão peguilado negativos à semana 12, as taxas de resposta mantidas foram respetivamente de 59 % e 50 %. Entre 190 doentes com redução > 2 log na carga vírica mas vírus detetáveis na semana 12, no total 188 doentes continuaram o tratamento. Nesses doentes a RVM foi 12 %.

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

#### *Retratamento de doentes com recidiva ao tratamento combinado de ribavirina e interferão alfa-2b*

Em dois ensaios foi investigado o uso do tratamento combinado de ribavirina + interferão alfa-2b em doentes com recaída (C95-144 e I95-145); trataram-se 345 doentes com hepatite crónica que tinham sofrido recaída após um tratamento prévio com interferão durante um período de seis meses com um período de acompanhamento de seis meses. A terapêutica combinada de ribavirina + interferão alfa-2b resultou numa resposta virológica mantida dez vezes superior à registada com interferão alfa-2b isoladamente (49 % vs. 5 %,  $p < 0,0001$ ). Este benefício persistiu independentemente dos fatores de

prognóstico padrão de resposta ao interferão alfa-2b, nomeadamente nível viral, genótipo de VHC e estadio histológico.

#### Dados de eficácia a longo prazo - Adultos

Após tratamento em estudos prévios, foram incluídos 1.071 doentes e 567 doentes, em dois grandes estudos de acompanhamento, com interferão alfa-2b não peguilado (com ou sem ribavirina) e interferão alfa-2b peguilado (com ou sem ribavirina) 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 reincidência e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram reincidência respetivamente durante os estudos.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos é de 97,6 % (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

##### Eficácia e segurança clínicas

##### 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/ml2 uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga vírica basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % eram do sexo feminino, 89 % eram caucasianos, 57 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação 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 13.

	<b>24 semanas</b>	<b>48 semanas</b>
Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 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 UI/ml.

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

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

##### Ribavirina em associação com interferão alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC 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/ m<sup>2</sup> 3 vezes por semana de interferão alfa-2b durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57 % do sexo masculino, 80 % Caucasianos e 78 % do genótipo 1, 64 % com idade ≤ 12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados nestes dois estudos multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 14**.

<b>Tabela 14.</b> Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	<b>Ribavirina 15 mg/kg/day + interferão alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 vezes por semana</b>
Resposta Global <sup>1</sup> (n=118)	54 (46 %)
Genótipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\*Número (%) de doentes

1. Definida como ARN do VHC abaixo do limite de deteção utilizado num ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

#### Dados de eficácia a longo prazo

##### *Ribavirina Teva Pharma B.V. em associação com peginterferão 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 peginterferão alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram os ensaio. Nenhum doente pediátrico com RVM recaiu durante os 5 anos de seguimento.

##### *Ribavirina Teva Pharma B.V. em associação com interferão alfa-2b*

Um estudo observacional, de seguimento a longo prazo de 5 anos, envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em dois ensaios multicêntricos mencionados anteriormente. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75 % (42/68) 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 tinham uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98 % [IC 95 % IC: 95 %, 100 %] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98 % (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM, após tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguilado e ribavirina, resultou numa depuração do vírus a longo prazo, originando a resolução da infeção 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

Os comprimidos revestidos por película e a solução oral demonstraram equivalência num estudo cruzado de ribavirina em dose única em indivíduos adultos saudáveis.

### Absorção

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única ( $T_{máx}$  média = 1,5 horas) seguida de uma distribuição rápida e de fases de eliminação prolongadas (as semividas de absorção de doses únicas, distribuição e eliminação são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respetivamente). A absorção é extensa, sendo excretada nas fezes cerca de 10 % de uma dose 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 administração de doses únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 l. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

### Eliminação

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

### *Transferência para o líquido seminal*

Foi estudada a transferência da 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  $AUC_{0-t}$  como a  $C_{máx}$  aumentaram 70 %). É possível que o aumento da biodisponibilidade observado neste estudo seja devido a um atraso na circulação de ribavirina ou a uma alteração do valor pH. Desconhece-se qual a relevância clínica dos resultados obtidos neste estudo de doses únicas. No ensaio pivot sobre a eficácia clínica os doentes foram instruídos para tomar a ribavirina em conjunto com alimentos a fim de se atingir a concentração plasmática máxima de ribavirina.

#### *Função renal*

Com base em dados publicados, a farmacocinética de doses únicas de ribavirina foi alterada (aumento da  $AUC_{0-t}$  e da  $C_{máx}$ ) em doentes com disfunção renal em comparação com os indivíduos de controlo (depuração de creatinina > 90 ml/minuto). A  $AUC_{0-t}$  média foi 3 vezes maior em indivíduos com depuração da creatinina entre 10 e 30 ml/min, comparado com indivíduos de controlo. Para indivíduos com uma depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/minuto, a  $AUC_{0-t}$  foi duas vezes maior comparado com indivíduos de controlo. Esta parece ser devida a uma redução da depuração aparente nestes doentes. As concentrações de ribavirina mantêm-se essencialmente inalteradas por hemodialise.

#### *Função hepática*

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

#### *Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)*

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

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

#### População pediátrica

##### *Ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b*

As propriedades farmacocinéticas de 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 à superfície corporal, de 60 µg/m<sup>2</sup>/semana, prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %), superior à observada em adultos que recebem 1,5 µg/kg/semana. A farmacocinética da ribavirina (dose normalizada) neste ensaio foi similar à reportada num ensaio anterior com ribavirina em associação com interferão alfa-2b em crianças e doentes adolescentes e em doentes adultos.

##### *Ribavirina em associação com interferão alfa-2b*

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de ribavirina e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 estão resumidas na **Tabela 15**. As propriedades farmacocinéticas de ribavirina e do interferão alfa-2b (dose normalizada) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

<b>Tabela 15.</b> Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o interferão alfa-2b e ribavirina quando administrados a doentes pediátricos com hepatite C crónica
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	Interferão alfa-2b 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 vezes por semana (n = 54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/hr/kg	0,27 (27)	Não determinado

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) para ribavirina; AUC<sub>0-24</sub> (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 2 e 5 meses, efetuados no ratinho, para investigar os efeitos testiculares e espermáticos induzidos pela ribavirina, foram detetadas alterações do esperma, com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg. Estas doses administradas em animais correspondem a exposições sistémicas muito inferiores às atingidas no homem com doses terapêuticas. Após interrupção do tratamento, verificou-se uma recuperação praticamente total da toxicidade testicular induzida pela ribavirina decorridos um ou dois ciclos de espermatogénese (ver secção 4.6).

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

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

#### Ribavirina mais interferão

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Hdrogenofosfato de cálcio

Croscarmelose sódica

Povidona

Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Opadry II 85F23470

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado

Macrogol

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro vermelho

Óxido de ferro amarelo

Óxido de ferro preto

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Ribavirina Teva Pharma B.V. são acondicionadas em embalagens com blisters de alumínio com cloreto de polivinilo (PVC)/polietileno (PE)/acetato de polivinilo (PVAc).

Embalagens de 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/09/527/001 - 14 comprimidos  
EU/1/09/527/002 - 28 comprimidos  
EU/1/09/527/003 - 42 comprimidos  
EU/1/09/527/004 - 56 comprimidos  
EU/1/09/527/005 - 84 comprimidos  
EU/1/09/527/006 - 112 comprimidos  
EU/1/09/527/007 - 140 comprimidos  
EU/1/09/527/008 - 168 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 01 de julho de 2009  
Data da última renovação: 16 de janeiro de 2014

**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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Ribavirina Teva Pharma B.V. contém 400 mg de ribavirina.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.  
Cor de rosa claro a cor de rosa, (gravado com “R” de um lado e “400” do outro).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

A Ribavirina Teva Pharma B.V. tem de ser utilizada em terapêutica de associação conforme descrito na secção 4.1.

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

Os comprimidos de Ribavirina Teva Pharma B.V. devem ser administrados por via oral, diariamente, em duas doses repartidas (de manhã e à noite) em conjunto com os alimentos.

#### *Adultos*

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

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

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

#### *População pediátrica*

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

Nota: Para doentes com peso < 47 kg ou que não conseguem engolir comprimidos, a solução oral de ribavirina está disponível e deve ser utilizada se apropriado.

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

<b>Tabela 1</b> Dose de ribavirina com base no peso corporal quando usado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em doentes pediátricos		
Peso do doente (kg)	Dose diária de Ribavirina Teva Pharma B.V.	Número de comprimidos de 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg comprimidos <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 x 200 mg comprimidos <sup>b</sup>
> 65	Consultar as recomendações da dose em adultos	

a: 1 de manhã, 2 à noite

b: 2 de manhã, 2 à noite

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg Comprimidos

\*Nota: para as doses diárias de 800 mg, 2 comprimidos x 200 mg podem ser substituídos por 1 comprimido x 400 mg.

#### Alterações posológicas em reações adversas

##### Alterações posológicas em adultos

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

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

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

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

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

Para doentes a receber uma dose de 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) ou 1.400 mg (> 105 kg), a 1ª redução da dose de ribavirina é de 200 mg/dia (exceto em doentes que recebem 1.400 mg, em que a redução da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a 2ª redução da

dose de ribavirina é de 200 mg/dia adicionais. Os doentes cuja dose de ribavirina seja reduzida para 600 mg por dia recebem um comprimido de 200 mg de manhã e dois comprimidos de 200 mg à noite.

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

#### *Alterações posológicas em doentes pediátricos*

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

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

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

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

#### Populações especiais

##### *Idosos (≥ 65 anos de idade)*

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

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

A ribavirina pode ser utilizada em associação com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b (ver secção 4.4). A escolha da formação de ribavirina baseia-se nas características individuais do doente. A segurança e eficácia da ribavirina utilizada em associação com antivíricos de ação direta nesta população não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com a ribavirina para mais recomendações sobre posologia na administração concomitante.

##### *Compromisso renal*

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

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### Método de administração:

Ribavirina Teva Pharma B.V. deve ser administrado por via oral com alimentos.

#### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3). Em mulheres em idade fértil, o tratamento com ribavirina só pode ser instituído após ser obtido um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento.
- Amamentação
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.2)
- Hemoglobinopatias (p.ex., talassemia, anemia de células falciformes).

Por favor consulte o respetivo RCM dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V. para contraindicações específicas para estes medicamentos.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A ribavirina tem de ser utilizada em associação com outros medicamentos (ver secção 5.1). Por favor, consulte o RCM do (peg)interferão alfa para mais informação sobre recomendações na monitorização e gestão das reações adversas listadas em baixo, antes de iniciar o tratamento, ou outras precauções associadas ao (peg)interferão alfa.

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

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

#### População pediátrica

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

#### Hemólise

Foi observada, em ensaios clínicos, uma descida dos níveis de hemoglobina para valores < 10 g/dl em até 14 % dos doentes adultos e 7 % das crianças e dos adolescentes tratados com 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 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 ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

#### Risco teratogénico

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

#### Hipersensibilidade aguda

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

#### Função hepática

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

#### Compromisso renal

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

Durante o tratamento devem ser monitorizadas cuidadosamente as concentrações de hemoglobina, e devem ser tomadas medidas corretivas se necessário (ver secção 4.2).

#### Potencial para exacerbar a imunossupressão

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

#### Coinfeção com o VHC/VIH

Toxicidade mitocondrial e acidose láctica:

Devem ser tomadas precauções em doentes VIH-positivos coinfectados com VHC, tratados com um inibidor nucleósido da transcriptase reversa (NRTI) (especialmente ddI e d4T) em associação com a

terapêutica combinada interferon alfa/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. Para informação adicional, ver secção 4.5.

*Descompensação hepática em doentes coinfectados com o VHC/VIH com cirrose avançada:*

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

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

*Alterações hematológicas em doentes coinfectados com o VHC/VIH:*

Doentes coinfectados com o VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferon alfa-2b/ribavirina e cART 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 4.7 e “Testes laboratoriais” em baixo e secção 4.8).

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

*Doentes com contagens CD4 baixas:*

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

Por favor consulte os respetivos RCM 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 a ribavirina.

Exames laboratoriais

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

Hemoglobina

Adulto:  $\geq 12$  g/dl (sexo feminino);  $\geq 13$  g/dl (sexo masculino)

Crianças e adolescentes:  $\geq 11$  g/dl (sexo feminino);  $\geq 12$  g/dl (sexo masculino)

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

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

## Excipiente(s)

### *Sódio*

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os resultados de estudos *in vitro* utilizando preparações de 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, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de peginterferões alfa e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração da 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 fármacos (ver secção 4.4).

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

Num estudo de farmacocinética de doses múltiplas, não se observaram interações farmacocinéticas entre o 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  $AUC_{0-t}$  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 nucleósidos*

A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante de ribavirina 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 régimen 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 antirretroviral (ARV) combinado, se este régimen já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

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

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

Na literatura, são reportados resultados contraditórios sobre a administração concomitante de abacavir e ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes coinfectados com HIV/HCV e que recebem terapêutica antiretroviral com abacavir, podem estar em risco de uma menor taxa de resposta ao interferão peguila/ribavirina. Deve-se ter cuidado quando ambos os medicamentos são coadministrados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

###### *Doentes do sexo feminino*

Ribavirina não pode ser utilizada 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 só pode ser instituído após se obter um resultado negativo num teste de gravidez imediatamente antes do início do tratamento. Doentes do sexo feminino em idade fértil têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 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 (ver secção 4.4).

###### *Doentes do sexo masculino e suas parceiras sexuais*

Deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que estejam a ser tratados com ribavirina (ver secções 4.3, 4.4 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 e no período de sete meses após terminar o mesmo. Durante este período devem ser efetuados mensalmente testes de gravidez de rotina. Os homens cujas parceiras estiverem grávidas têm que receber indicações para utilizarem preservativos a fim de reduzir ao mínimo o risco de libertação de ribavirina na parceira.

###### Gravidez

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

###### Amamentação

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

###### Fertilidade

###### *Dados pré-clínicos:*

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

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

##### *Adultos*

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

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

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

##### Resumo tabular das reações adversas em adultos

As reações adversas listadas na **Tabela 5** são baseadas na experiência obtida através de ensaios clínicos em doentes adultos não submetidos previamente a tratamento, tratados durante 1 ano, e na utilização pós-comercialização. Na **Tabela 5** são também listadas para referência um certo número de reações adversas, geralmente atribuídas 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 ao interferão 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. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Tabela 5</b> Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos ou após a comercialização de ribavirina com interferão alfa-2b peguilado ou interferão alfa-2b injetável	
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes:	Infeção viral, faringite
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sépsis), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias,

	bronquite, herpes simplex, sinusite, otite média, infecção do trato urinário
Pouco frequente:	Infeção das vias aéreas inferiores
Raras:	Pneumonia*
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes:	Anemia, neutropénia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Muito raras:	Anemia aplástica*
Desconhecido:	Aplasia eritrocitária pura, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia púrpura trombocitária
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade ao medicamento
Muito raras:	Sarcoidose*, artrite reumatoide (nova ou agravada)
Desconhecido:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lúpus eritematoso sistémico, vasculite, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia
<b>Doenças endócrinas</b>	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, desidratação, aumento de apetite, sede
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertriglicémia*
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade, labilidade emocional, insónia
Frequentes:	Ideação suicida, psicose, comportamento agressivo, confusão, agitação, fúria, alteração do humor, alteração do comportamento, nervosismo, distúrbio do sono, 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
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas, xerostomia, problemas na concentração
Frequentes:	Amnésia, perda de memória, síncope, enxaqueca, ataxia, parestesia, disfonia, perda de paladar, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, distúrbios de atenção, tremores, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raras:	Ataque (convulsão)*
Muito raras:	Hemorragia cerebrovascular*, isquémia cerebrovascular*, encefalopatia*, polineuropatia*
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes:	Distúrbios da visão, visão embaçada, conjuntivite, irritação, dor ocular, visão anormal, distúrbio da glândula lacrimal, olho seco

Raras:	Hemorragias retiniana*, retinopatias (incluindo edema macular)*, oclusão arterial da retina*, oclusão venosa da retina*, neurite ótica*, edema papilar*, perda de acuidade visual ou campo visual*, exsudado retiniano*
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Frequentes:	Vertigens, dificuldades auditivas ou perda auditiva, acufeno, dor de ouvido
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raras:	Cardiomiopatia*, arritmia*
Muito raras:	Isquemia cardíaca*
Desconhecido:	Derrame pericárdico*, pericardite*
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, síncope, rubor
Raras:	Vasculite
Muito raras:	Isquemia periférica*
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
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 faringolaringea, tosse não produtiva
Muito raras:	Infiltrados pulmonares*, pneumonia*, pneumonia intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
Frequentes:	Estomatite ulcerativa, estomatite, ulceração da boca, colite, dor no quadrante superior direito, dyspepsia, refluxo gastroesofágico*, glossite, queilite, distensão abdominal, sangramento gengival, gengivite, fezes moles, alterações dentárias, obstipação, flatulência
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raras:	Colite isquêmica
Muito raras:	Colite ulcerativa*
Desconhecido:	Perturbações periodontais, perturbações dentárias, pigmentação da língua
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes:	Hepatomegalia, icterícia, hiperbilirrubinemia*
Muito raras:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>	
Muito frequentes:	Alopécia, prurido, secura de pele, erupção cutânea
Frequentes:	Psoríase, psoríase agravada, eczema, reação de fotosensibilidade, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea eritematosa, suores noturnos, hiperidrose dermatite, acne, furunculos*, eritema, urticária, afeção da pele, hematomas, aumento da sudorese, textura de cabelo anormal, afeção ungueal*
Raras:	Sarcoidose cutânea
Muito raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrose epidérmica tóxica*, eritema polimorfo*
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética

Frequentes:	Artrite, dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades
Raras:	Rabdomiolise*, miosite*
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes:	Frequência de micção, poliúria, alterações urinárias
Raras:	Falência renal*, insuficiência renal*
Muito raras:	Síndrome nefrótico*
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
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)*
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, sintomas de tipo gripal, astenia, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, edema periférico, mal-estar, sensação anormal, sede*
Pouco frequentes:	Edema facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes:	Diminuição de peso
Frequentes:	Murmúrio cardíaco

\* Uma vez que a ribavirina tem sido 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).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

Nalguns doentes tratados com ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b em ensaios clínicos, foi observado um aumento nos valores de ácido úrico e bilirrubina indireta associada 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 coinfectados com o VHC/VIH*

Para os doentes coinfectados com o 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 coinfeção por VHC (ver secção 4.4).

#### *Valores laboratoriais para os doentes coinfectados com o VHC/VIH*

Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorram mais frequentemente em doentes coinfectados com o VHC/VIH, a maioria pode ser controlada pela alteração da dose e raramente foi necessária a suspensão prematura do tratamento (ver secção 4.4). As alterações hematológicas foram notificadas mais frequentemente em doentes a receber ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b, em comparação com os doentes a receber ribavirina em associação com o interferão alfa-2b. No Estudo 1 (ver secção 5.1), foi observada uma diminuição na contagem absoluta dos níveis de neutrófilos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> em 4 % (8/194) dos doentes a receber ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 11 % (23/194) dos doentes tratados com ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b.

#### *Diminuição dos linfócitos CD4*

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

Por favor consulte os respetivos RCMs dos medicamentos anti-retrovirais que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o ribavirina e outros medicamentos.

#### População pediátrica

##### *Em associação com peginterferão alfa-2b*

Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de peginterferão alfa-2b e 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 acompanhamento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleia (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu 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 %), fúria (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotireoidismo (3 %) e 5 indivíduos receberam tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo/TSH aumentada.

#### *Em associação com interferão alfa-2b*

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos tratados com terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina, 16 % suspenderam a terapêutica devido a acontecimentos adversos. De uma forma geral, o perfil de acontecimentos adversos 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 do percentil da velocidade de crescimento de 9 percentis) e percentil de peso (redução média do percentil de 13percentis) No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma média de altura de percentil 44, o que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua média de altura base (percentil 48). Vinte crianças (21 %) em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura > 15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura > 30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). A altura final em adulto estava disponível para 14 das 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, não havendo a certeza da sua reversibilidade. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente mais proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

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

#### Lista tabular de reações adversas na população pediátrica

As reações adversas notificadas listadas na **Tabela 6** são baseadas na experiência de dois ensaios clínicos multicêntricos com crianças e adolescentes utilizando 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.

<b>Tabela 6</b> Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente e pouco frequentemente durante ensaios clínicos de ribavirina em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças e adolescentes	
<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes:	Infeção vírica, faringite
Frequentes:	Infeção fúngica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, otite média, abscesso dentário, gripe, herpes labial, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Pouco frequentes:	Pneumonia, ascariase, enterobíase, herpes zoster, celulite
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>	
Frequentes:	Neoplasia não especificada
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfopenia
<b>Doenças endócrinas</b>	
Muito frequentes:	Hipotiroidismo
Frequentes:	Hipertiroidismo, virilismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Anorexia, aumento do apetite, diminuição do apetite
Frequentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Muito frequentes:	Depressão, insónia, labilidade emocional
Frequentes:	Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação do comportamento, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos invulgares, apatia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, alteração emocional, medo, pesadelos
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Hipercinesia, tremores, disфонia, parestesias, hipostesias, hiperestesias, dificuldade em manter a concentração, sonolência
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, hiperatividade psicomotora
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, visão alterada, afeção da glândula lacrimal
Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Frequentes:	Vetigens
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes:	Taquicardia, palpitações
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Rubor, palidez
Pouco frequentes:	Hipotensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	

Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros, dor faringolaríngea
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal superior, vômitos, diarreia, náuseas
Frequentes:	Ulceração da boca, estomatite ulcerativa, estomatite, dor no quadrante superior direito, dispepsia, glossite, refluxo gastro-esofágico, doença retal, doença gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor dentária, afeção dentária
Pouco frequentes:	Gengivite
<b>Afeções hepáticas</b>	
Frequentes:	Função hepática alterada
Pouco frequentes:	Hepatomegália
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes:	Alopécia, erupção cutânea
Frequentes:	Prurido, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, eczema, hiperhidrose, acne, afeção cutânea, afeção ungueal, alteração da coloração cutânea, pele seca, eritema, hematomas
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Frequentes:	Dor nas extremidades, dor de costas, contractura muscular
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
<b>Doença dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, doença vaginal, <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Pouco frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : dismenorreia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Fadiga, rigidez, pirexia, doença de tipo gripal, astenia, mal-estar, irritabilidade
Frequentes:	Dor torácica, edema, dor, sensação de frio
Pouco frequentes:	Desconforto torácico, dor facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
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
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
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 sobre ribavirina utilizado em associação com o peginterferão alfa-2b ou o interferão alfa-2b, a sobredosagem máxima notificada correspondeu a uma dose total de 10 g de ribavirina (50 revestidos por película 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 deitados, durante esse período, quaisquer reações adversas resultantes da sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, antivirais para tratamento de infeções por VHC, código ATC: J05AB04.

#### Mecanismo de ação

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

#### Eficácia e segurança clínicas

Ribavirina em associação com Antiviricos de Ação Direta (DAA):

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

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

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

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

*Doentes não submetidos previamente a tratamento*

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

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

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

- Ribavirina (800 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) + peginterferão alfa-2b (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 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 7), enquanto que as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda mais elevadas.

**Tabela 7** Taxas de resposta virológica mantida com ribavirina + peginterferão alfa-2b (por dose de ribavirina [mg/kg], genótipo e carga viral)

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

<b>Tabela 8</b> Resposta Viroológica no Final do Tratamento, Resposta Viroológica Mantida e Recidiva por Genótipo do VHC e Carga Vírica *			
	Ribavirin 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
<b>Todos os Doentes</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>VHC 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>VHC 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	14 % (7/91)
> 600 000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

Num ensaio não comparativo, 235 doentes com genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml) receberam peginterferão alfa 2-b, 1,5 micrograma/Kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com uma dose de 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 de tratamento. Neste subgrupo, houve uma taxa de resposta virológica mantida de 92% (89/97). A elevada taxa de resposta mantida neste subgrupo de doentes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospectivamente (n=48).

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

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de peginterferão alfa-2b/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 genótipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao tratamento foi medida pela Resposta Viroológica Mantida (RVM) que é definida por ARN-VHC indetectável na semana 24 após tratamento (ver **Tabela 9**).

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

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2b 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetectável na Semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)

Resposta no final do tratamento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVM*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVM em doentes com ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

Falta de resposta virológica precoce na semana 12 de tratamento (ARN-VHC detetável com redução do valor base  $< 2\log_{10}$ ) foi um critério para suspender o tratamento.

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

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

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

<b>Tabela 10</b> Valor preditivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em tratamento combinado de peginterferão 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg						
	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem resposta mantida	Valor preditivo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor preditivo
<b>Genótipo 1*</b>						
<b>Na semana 4*** (n=950)</b>						
ARN-VHC negativo	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica $\geq 1$ log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Na semana 12*** (n=915)</b>						
ARN-VHC negativo	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
ARN-VHC negativo ou Diminuição na carga vírica $\geq 2$ log	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)

Genótipo 2,3***						
Na semana 12*** (n=215)						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica $\geq 2$ log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

\* Genótipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas

\*\* Genótipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas

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

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

\*reflete os doentes com dados disponíveis da semana 12

### Doentes coinfectados com o VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com o VIH e o VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada na **Tabela 11**. O Estudo 1 (RIBAVIC, P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam coinfectados com HIV. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800 mg/dia) mais peginterferão alfa-2b (1,5  $\mu$ g/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 coinfectados com o VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) mais peginterferão alfa-2b (100 ou 150  $\mu$ g/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 exclusão dos doentes infetados pelos génotipos 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 11** Resposta virológica mantida com base no genótipo após ribavirina em associação com o peginterferão alfa-2b em doentes coinfectados com o VHC/VIH

	Estudo 1 <sup>1</sup>			Estudo 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirina (800 mg/day) + peginterferão alfa-2b (1.5 $\mu$ g/kg/semana)	Ribavirina (800 mg/day) + interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p <sup>a</sup>	Ribavirina (800-1,200 mg/day) d + peginterferão alfa-2b (100 ou 150 $\mu$ g/semana)	Ribavirina (800-1,200 mg/day) d + Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana)	Valor de p <sup>b</sup>
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Genótipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Genótipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

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

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

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

c: indivíduos  $< 75$  kg receberam 100  $\mu$ g/semana de peginterferão alfa-2b e indivíduos  $\geq 75$  kg receberam 150  $\mu$ g/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.

### Resposta histológica

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

### Doentes submetidos a tratamento prévio

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

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

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

	Doentes com ARN-VHC não detetável na semana 12 de tratamento e RVM após repetição do tratamento				População Global*
	interferão alfa/ribavirina		peginterferão alfa/ribavirina		
	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	38,5 (849/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Resposta prévia					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genótipos 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0

Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (111/653) 14,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,2; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga vírica basal					
CVE (> 600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	25,5 (57/223)	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.

ARN-VHC plasmático na semana 12 do tratamento, determinado por um teste investigacional (limite de deteção 125 UI/ml). Neste subgrupo havia uma taxa de resposta virológica mantida de 56 % (463/823). Para os doentes com falência ao tratamento prévio com interferão não peguilado ou interferão peguilado negativos à semana 12, as taxas de resposta mantidas foram respetivamente de 59 % e 50 %. Entre 190 doentes com redução > 2 log na carga vírica mas vírus detetáveis na semana 12, ao todo 188 doentes continuaram o tratamento. Nesses doentes a RVM foi 12 %.

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

#### *Retratamento de doentes com recidiva ao tratamento combinado de ribavirina e interferão alfa-2b*

Em dois ensaios foi investigado o uso do tratamento combinado de ribavirina + interferão alfa-2b em doentes com recaída (C95-144 e I95-145); trataram-se 345 doentes com hepatite crónica que tinham sofrido recaída após um tratamento prévio com interferão durante um período de seis meses com um período de acompanhamento de seis meses. A terapêutica combinada de ribavirina + interferão alfa-2b resultou numa resposta virológica mantida dez vezes superior à registada com interferão alfa-2b isoladamente (49 % vs. 5 %,  $p < 0,0001$ ). Este benefício persistiu independentemente dos fatores de

prognóstico padrão de resposta ao interferão alfa-2b, nomeadamente nível viral, genótipo de VHC e estadió histológico.

#### Dados de eficácia a longo prazo - Adultos

Após tratamento em estudos prévios, foram incluídos 1.071 doentes e 567 doentes, em dois grandes estudos de 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 reincidência e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram reincidência 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

##### Eficácia e segurança clínicas

##### 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/m<sup>2</sup> uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga vírica basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % eram do sexo feminino, 89 % eram caucasianos, 67 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação 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 13.

	<b>24 semanas</b>	<b>48 semanas</b>
Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 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 UI/ml.

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

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

##### Ribavirina em associação com interferão alfa-2b

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN do VHC 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/ m<sup>2</sup> 3 vezes por semana de interferão alfa-2b durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57 % do sexo masculino, 80 % Caucasianos e 78 % do genótipo 1, 64 % com idade ≤ 12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados nestes dois estudos multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 14**.

<b>Tabela 14.</b> Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	<b>Ribavirina 15 mg/kg/day + interferão alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 vezes por semana</b>
Resposta Global <sup>1</sup> (n=118)	54 (46 %)
Genótipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\*Número (%) de doentes

1. 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

##### *Ribavirina Teva Pharma B.V. em associação com peginterferão 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 peginterferão alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram os ensaio. Nenhum doente pediátrico com RVM reagiu durante os 5 anos de seguimento.

##### *Ribavirina Teva Pharma B.V. em associação com interferão alfa-2b*

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

A RVM, após tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguilado e ribavirina, resultou numa depuração do vírus a longo prazo, originando a resolução da infeção 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

Os comprimidos revestidos por película e a solução oral demonstraram equivalência num estudo cruzado de ribavirina em dose única em indivíduos adultos saudáveis.

### Absorção

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única ( $T_{m\acute{a}x}$  média = 1,5 horas) seguida de uma distribuição rápida e de fases de eliminação prolongadas (as semividas de absorção de doses únicas, distribuição e eliminação são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respetivamente). A absorção é extensa, sendo excretada nas fezes cerca de 10 % de uma dose 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 administração de doses únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 l. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

### Eliminação

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

### *Transferência para o líquido seminal*

Foi estudada a transferência da 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  $AUC_{0-t}$  como a  $C_{máx}$  aumentaram 70 %). É possível que o aumento da biodisponibilidade observado neste estudo seja devido a um atraso na circulação de ribavirina ou a uma alteração do valor pH. Desconhece-se qual a relevância clínica dos resultados obtidos neste estudo de doses únicas. No ensaio pivot sobre a eficácia clínica os doentes foram instruídos para tomar a ribavirina em conjunto com alimentos a fim de se atingir a concentração plasmática máxima de ribavirina.

#### *Função renal*

Com base em dados publicados, a farmacocinética de doses únicas de ribavirina foi alterada (aumento da  $AUC_{0-t}$  e da  $C_{máx}$ ) em doentes com disfunção renal em comparação com os indivíduos de controlo (depuração de creatinina > 90 ml/minuto). A  $AUC_{0-t}$  média foi 3 vezes maior em indivíduos com depuração da creatinina entre 10 e 30 ml/min, comparado com indivíduos de controlo. Para indivíduos com uma depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/minuto, a  $AUC_{0-t}$  foi duas vezes maior comparado com indivíduos de controlo. Esta parece ser devida a uma redução da depuração aparente nestes doentes. As concentrações de ribavirina mantêm-se essencialmente inalteradas por hemodialise.

#### *Função hepática*

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

#### *Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)*

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

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

#### População pediátrica

##### *Ribavirina em associação com peginterferão alfa-2b*

As propriedades farmacocinéticas de 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 à superfície corporal, de 60 µg/m<sup>2</sup>/semana, prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %), superior à observada em adultos que recebem 1,5 µg/kg/semana. A farmacocinética da ribavirina (dose normalizada) neste ensaio foi semelhante reportada num ensaio anterior com ribavirina em associação com interferão alfa-2b em crianças e doentes adolescentes e em doentes adultos.

##### *Ribavirina em associação com interferão alfa-2b*

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de ribavirina e do interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 estão resumidas na **Tabela 15**. As propriedades farmacocinéticas de ribavirina e do interferão alfa-2b (dose normalizada) são semelhantes em adultos e em crianças ou adolescentes.

<b>Tabela 15.</b> Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o interferão alfa-2b e ribavirina quando administrados a doentes pediátricos com hepatite C crónica
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	Interferão alfa-2b 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 vezes por semana (n = 54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/hr/kg	0,27 (27)	Não determinado

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) para ribavirina; AUC<sub>0-24</sub> (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 2 e 5 meses, efetuados no ratinho, para investigar os efeitos testiculares e espermáticos induzidos pela ribavirina, foram detetadas alterações do esperma, com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg. Estas doses administradas em animais correspondem a exposições sistémicas muito inferiores às atingidas no homem com doses terapêuticas. Após interrupção do tratamento, verificou-se uma recuperação praticamente total da toxicidade testicular induzida pela ribavirina decorridos um ou dois ciclos de espermatogénese (ver secção 4.6).

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

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

#### Ribavirina mais interferão

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Hdrogenofosfato de cálcio

Croscarmelose sódica

Povidona

Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Opadry II 85F23470

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado

Macrogol

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro vermelho

Óxido de ferro amarelo

Óxido de ferro preto

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos de Ribavirina Teva Pharma B.V. são acondicionadas em embalagens com blisters de alumínio com cloreto de polivinilo (PVC)/polietileno (PE)/acetato de polivinilo (PVAc).

Embalagens de 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/09/527/009 - 14 comprimidos  
EU/1/09/527/010 - 28 comprimidos  
EU/1/09/527/011 - 42 comprimidos  
EU/1/09/527/012 - 56 comprimidos  
EU/1/09/527/013 - 84 comprimidos  
EU/1/09/527/014 - 112 comprimidos  
EU/1/09/527/015 - 140 comprimidos  
EU/1/09/527/016 - 168 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 01 de julho de 2009  
Data da última renovação: 16 de janeiro de 2014

**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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
H-4042 Debrecen  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Holanda

Teva Pharma SLU  
C/ C, nº 4, Polígono Industrial Malpica,  
50016 Zaragoza  
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**Medicamento já não autorizado**

**Medicamento já não autorizado**

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Cartonagem

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos revestidos por película  
ribavirina

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

Cada comprimido contém 200 mg de ribavirina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
42 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
112 comprimidos revestidos por película  
140 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Mantiver fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/09/527/001 (14 comprimidos)  
EU/1/09/527/002 (28 comprimidos)  
EU/1/09/527/003 (42 comprimidos)  
EU/1/09/527/004 (56 comprimidos)  
EU/1/09/527/005 (84 comprimidos)  
EU/1/09/527/006 (112 comprimidos)  
EU/1/09/527/007 (140 comprimidos)  
EU/1/09/527/008 (168 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**Medicamento já não autorizado**

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

**Acondicionamento primário (Folha de alumínio)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos revestidos por película  
ribavirina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Cartonagem

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos revestidos por película  
ribavirina

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

Cada comprimido contém 400 mg de ribavirina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
42 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
112 comprimidos revestidos por película  
140 comprimidos revestidos por película  
168 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Mantiver fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/09/527/009 (14 comprimidos)  
EU/1/09/527/010 (28 comprimidos)  
EU/1/09/527/011 (42 comprimidos)  
EU/1/09/527/012 (56 comprimidos)  
EU/1/09/527/013 (84 comprimidos)  
EU/1/09/527/014 (112 comprimidos)  
EU/1/09/527/015 (140 comprimidos)  
EU/1/09/527/016 (168 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**Medicamento já não autorizado**

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

**Acondicionamento primário (Folha de alumínio)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos revestidos por película  
ribavirina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Medicamento já não autorizado**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos revestidos por película Ribavirina

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Ribavirina Teva Pharma B.V. e para que é utilizado**

Ribavirina Teva Pharma B.V. contém a substância ativa ribavirina. Este medicamento inibe a multiplicação do vírus da hepatite C. Ribavirina Teva Pharma B.V. não deve ser utilizada isoladamente.

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

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

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

Para crianças e adolescentes com peso inferior a 47 Kg encontra-se disponível uma formulação em solução.

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

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Ribavirina Teva Pharma B.V.**

##### **Não tome Ribavirina Teva Pharma B.V.**

Não tome Ribavirina Teva Pharma B.V. se algum das situações seguintes se aplicar a si ou à criança por quem está responsável.

**Fale com o seu médico ou farmacêutico** antes de tomar Ribavirina Teva Pharma B.V. 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”).
- está a **amamentar**.
- teve algum problema grave do **coração** nos últimos 6 meses.
- sofrer de qualquer **doença do sangue**, como anemia (contagem baixa das células do sangue), talassemia, anemia das células falciformes.

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

### Advertências e precauções

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

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

### População pediátrica

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

Adicionalmente, os seguintes acontecimentos ocorreram com doentes a tomar Ribavirina Teva Pharma B.V.:

**Hemólise:** Ribavirina Teva Pharma B.V. pode causar destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, causando anemia que pode prejudicar o funcionamento do seu coração ou agravar os sintomas de doença cardíaca.

**Pancitopenia:** Ribavirina Teva Pharma B.V. pode causar uma diminuição do seu número de plaquetas e de glóbulos brancos e vermelhos do sangue, quando utilizado em associação com peginterferão.

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

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

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

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

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

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

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

### Utilização em crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Ribavirina Teva Pharma B.V.

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

- azatioprina, que é um medicamento supressor do sistema imunitário. Ao utilizar este medicamento em combinação com a ribavirina pode aumentar o risco de desenvolver problemas graves do sangue.
- medicamentos anti- Vírus da Imunodeficiência Humana – [inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTI), e/ou terapêutica antiretroviral combinada (cART):
  - Tomar este medicamento, em associação com um interferão alfa e um medicamento anti VIH, pode aumentar o risco de acidose láctica, falência hepática e desenvolvimento de alterações sanguíneas (redução do número de células vermelhas do sangue que transportam o oxigénio, certas células brancas do sangue que combatem as infeções e as células coagulantes do sangue designadas plaquetas).
  - Com **zidovudina** ou **estavudina**, ainda não é certo se este medicamento altera a forma como estes medicamentos funcionam. Por isso, o seu sangue será analisado regularmente para garantir que a infeção por VIH não se agravou. Se se agravar, o seu médico irá decidir se o tratamento com Ribavirina Teva Pharma B.V. deverá ou não ser alterado. Adicionalmente, doentes administrados com **zidovudina** e **ribavirina** em associação com o **interferão alfa** podem ter um risco aumentado de desenvolver anemia (redução do número de células vermelhas do sangue). Desta forma, a utilização de zidovudina e ribavirina em associação com o interferão alfa não é recomendada.
  - Devido ao risco de acidose láctica (acumulação de ácido láctico no organismo) e pancreatite, a utilização de **ribavirina** e **didanosina** não é recomendada e o uso de **ribavirina** e **estavudina** deve ser evitado.
  - Doentes coinfectados com doença de fígado avançada a receber (cART) podem apresentar risco aumentado de agravar a sua função hepática. Adicionar tratamento com um interferão alfa isolado ou em associação com a ribavirina pode aumentar o risco neste doente.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Outros medicamentos ,” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V. antes de iniciar o tratamento combinado.

### Gravidez e aleitamento

Se está grávida não deve tomar este medicamento. Este medicamento, pode causar muitos danos para o seu bebé que ainda não nasceu (embrião).

Ambos doentes masculino e feminino devem tomar **precauções especiais** na sua atividade sexual se existir a possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- **Mulher ou jovem** em idade fértil:

Deve ter um teste de gravidez negativo antes do tratamento, mensalmente durante o tratamento e até ao 4º mês após interrupção do tratamento. Deve falar este assunto com o seu médico.

- **Homem**

Não tenha sexo com uma mulher grávida exceto se **utilizar preservativo**. Isto reduz a possibilidade da ribavirina passar para o organismo da mulher.

Se a sua parceira não está grávida mas está em idade fértil, ela deve efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e até ao 7º mês após interrupção do tratamento. Você ou a sua parceira deverão utilizar um contraceptivo eficaz durante o tempo que estiver a tomar este medicamento e até ao 7º mês após interrupção do tratamento. Deve falar este assunto com o seu médico (ver secção “Não tomar Ribavirina Teva Pharma B.V.”).

Se está a **amamentar** não deve tomar este medicamento. Interrompa a amamentação antes de iniciar a administração de Ribavirina Teva Pharma B.V..

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Ribavirina Teva Pharma B.V. contém sódio**

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

## **3. Como utilizar Ribavirina Teva Pharma B.V.**

### Informação geral sobre a toma deste medicamento:

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

Não tome mais do que a dose recomendada e tome o medicamento durante o tempo para o qual lhe foi prescrito.

O seu médico determinará qual a dose de Ribavirina Teva Pharma B.V. adequada para si, baseada no seu peso ou no peso da criança pela qual está responsável.

### **Adultos**

A dose e duração recomendadas de Ribavirina Teva Pharma B.V. dependem do peso do doente e dos medicamentos que são utilizados em associação.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

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

Tome a sua dose prescrita pela boca e durante a sua refeição. Não mastigue os comprimidos revestidos por película. Está disponível uma solução oral de ribavirina para crianças ou adolescentes que não conseguem engolir um comprimido revestido por película.

Lembrar: Este medicamento é para ser usado apenas em combinação com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da hepatite C. Para ter toda a informação, leia a secção “Como usar” do Folheto Informativo dos outros medicamento utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V.

#### **Se tomar mais Ribavirina Teva Pharma B.V do que deveria**

Informe o seu médico ou farmacêutico, o mais breve possível.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ribavirina Teva Pharma B.V**

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

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Leia a secção “Efeitos secundários possíveis” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V..

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

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

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

Os efeitos secundários seguintes foram notificados com a associação deste medicamento e interferão alfa **em adultos**:

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

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

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

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas, diminuição de certos glóbulos brancos do sangue chamados linfócitos que ajudam a combater 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 intrusivos, 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-rodar),
- visão enevoada 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, obstrução, indigestão, gases intestinais (flatulência), aumento do apetite, cólon irritado, irritação da próstata, icterícia (pele amarela), fezes moles, dor do lado direito em volta das costelas, fígado aumentado, mal-estar do estômago, necessidade frequente de urinar, urinar mais que o habitual, 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 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 tensos, tumor (não especificado), dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

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

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

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

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

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

- suicídio
- enfarte (evento vascular cerebral)

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

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

#### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

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

*Efeitos secundários notificados muito frequentemente (podem afetar 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 infecções),
- 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, infecções virais, febre,
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, diminuição da taxa de crescimento (peso e altura), dor no lado direito das costelas, faringite (dor na garganta), arrepios, dor de estômago e vômitos, pele seca, perda de cabelo, irritação, comichão, dores nos músculos, dores musculares, dor nas articulações e músculos, erupção cutânea.

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

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas (que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas),
- excesso de triglicéridos no sangue, excesso de ácido úrico (como na gota) no sangue, aumento da atividade da glândula da tiroide (o que pode causar nervosismo, intolerância ao calor e transpiração excessiva, perda de peso, palpitações, tremores),
- agitação, raiva, comportamento agressivo, distúrbios comportamentais, dificuldade de concentração, instabilidade emocional, desmaios, sensação de ansiedade e nervosismo, sensação de frio, sentir-se confuso, sentimento de inquietação, sentir-se com sono, falta de atenção ou interesse,

- alterações de humor, dor, pouca qualidade de sono, sonambulismo, tentativa de suicídio, dificuldades em dormir, desejar ferir-se a si próprio,
- infecções bacterianas, constipação vulgar, infecções fúngicas, visão anormal, olhos secos ou lacrimejantes, infecção do ouvido, dor ou infecção ou irritação nos olhos, alterações do paladar, alterações na voz, herpes labial, tosse, gengivas inflamadas, perda de sangue pelo nariz, irritação no nariz, dor na boca, faringite (dor na garganta), respiração rápida, infecções respiratórias, lábios secos e cortes nos cantos da boca, falta de ar, sinusite, espirros, dor na boca, dor na língua, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta, dor de dentes, abscesso dentário, distúrbios dentífricos, vertigens (sensação andar-à-roda), fraqueza,
  - dores no peito, afrontamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos cardíacos elevada, função hepática anormal,
  - refluxo gástrico, dor nas costas, urinar na cama, obstipação, distúrbios retais ou gastroesofágicos, incontinência, apetite aumentado, inflamação da membrana do estômago e do intestino, mal estar do estômago, fezes moles,
  - distúrbios urinários, infecções do trato urinário,
  - período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, alterações vaginais, inflamações vaginais, dor nos testículos, desenvolvimento de traços corporais masculinos,
  - acne, hematomas, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secreção com possíveis lesões com secreção), sensibilidade ao toque aumentada ou diminuída, aumento da transpiração, aumento da atividade muscular, músculos tensos, dor nos membros, distúrbio das 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 retenção de água em excesso, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), tremores, tumor (não especificado).

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

- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos,
- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, visão turva, sonolência, intolerância à luz, comichão nos olhos, dor facial, gengivas inflamadas,
- desconforto no peito, dificuldade em respirar, infecção pulmonar, desconforto nasal, pneumonia, sibilos respiratórios,
- pressão arterial baixa,
- fígado aumentado,
- menstruação dolorosa,
- comichão na zona an (as áreas 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.

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

- anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas); esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço invulgar e falta de energia,
- delírios, infecção das vias aéreas superiores e inferiores,
- inflamação do pâncreas,
- erupções cutâneas graves que poderão estar associadas a bolhas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas (eritema polimorfo, 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 deste medicamento e um produto interferão alfa:

- pensamentos invulgares, ver ou ouvir coisas que não estão presentes, estado mental alterado, desorientação,

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

Este medicamento é um produto de peginterferão alfa-2b ou interferão alfa também pode causar:

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

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

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

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

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

#### **Comunicação de efeitos secundários**

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

#### **5. Como conservar Ribavirina Teva Pharma B.V.**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer alteração no aspeto dos comprimidos.

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 Teva Pharma B.V.**

A substância ativa é ribavirina. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de ribavirina.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: hidrogenofosfato de cálcio, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido: Opadry II 85F23470, álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado, macrogol, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro negro.

### **Qual o aspeto de Ribavirina Teva Pharma B.V. e conteúdo da embalagem**

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg comprimidos revestidos por película são cor de rosa claro a cor de rosa, (gravado com “93” de um lado e “7232” do outro).

Ribavirina Teva Pharma B.V. está disponível em diferentes tamanhos de embalagem contendo 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Baixos

**Fabricante**  
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Balogi út 13  
Debrecen H-4042  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

Teva Pharma SLU  
C/ C, nº 4, Polígono Industrial Malpica,

50016 Zaragoza  
Espanha

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma S.L.  
Tel: +34 913871280

**France**

Teva Santé  
Tel: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finland  
Sími: +358 201805900

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

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

**Outras fontes de informação**

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

**Medicamento já não autorizado**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos revestidos por película Ribavirina

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Ribavirina Teva Pharma B.V. e para que é utilizado**

Ribavirina Teva Pharma B.V. contém a substância ativa ribavirina. Este medicamento inibe a multiplicação do vírus da hepatite C. Ribavirina Teva Pharma B.V. não deve ser utilizada isoladamente.

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

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

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

Para crianças e adolescentes com peso inferior a 47 Kg encontra-se disponível uma formulação em solução.

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

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Ribavirina Teva Pharma B.V.**

##### **Não tome Ribavirina Teva Pharma B.V.**

Não tome Ribavirina Teva Pharma B.V. se alguma das situações seguintes se aplicar a si ou à criança por quem está responsável.

**Fale com o seu médico ou farmacêutico** antes de tomar Ribavirina Teva Pharma B.V. 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”).
- está a **amamentar**.
- teve algum problema grave do **coração** nos últimos 6 meses.
- sofrer de qualquer **doença do sangue**, como anemia (contagem baixa das células do sangue), talassemia, anemia das células falciformes.

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

### Advertências e precauções

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

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

### População pediátrica

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

Adicionalmente, os seguintes acontecimentos ocorreram com doentes a tomar Ribavirina Teva Pharma B.V.:

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

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

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

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

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

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

- for uma mulher em **idade fértil** (ver secção “Gravidez e aleitamento”).
- for um **homem** e a sua parceira estiver em idade fértil (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

- já teve perturbações **cardíacas** anteriores ou tem doença cardíaca.
- tem outro problema no **fígado** além da infeção pelo vírus da hepatite C.
- tem problemas **renais**.
- tem o **VIH** (vírus da imunodeficiência humana) ou teve anteriormente algum problema com o seu sistema imunitário.

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

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

### Utilização em crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Ribavirina Teva Pharma B.V.

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

- azatioprina, que é um medicamento supressor do seu sistema imunitário. Ao utilizar este medicamento em combinação com a ribavirina pode aumentar o risco de desenvolver problemas graves do sangue.
- medicamentos anti- Vírus da Imunodeficiência Humana – [inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTI), e/ou terapêutica antirretroviral combinada (cART):
  - Tomar este medicamento, em associação com um interferão alfa e um medicamento anti VIH, pode aumentar o risco de acidose láctica, falência hepática e desenvolvimento de alterações sanguíneas (redução do número de células vermelhas do sangue que transportam o oxigénio, certas células brancas do sangue que combatem as infeções e as células coagulantes do sangue designadas plaquetas).
  - Com **zidovudina** ou **estavudina**, ainda não é certo se este medicamento altera a forma como estes medicamentos funcionam. Por isso, o seu sangue será analisado regularmente para garantir que a infeção por VIH não se agravou. Se se agravar, o seu médico irá decidir se o tratamento com Ribavirina Teva Pharma B.V. deverá ou não ser alterado. Adicionalmente, doentes administrados com **zidovudina** e **ribavirina** em associação com o **interferão alfa** podem ter um risco aumentado de desenvolver anemia (redução do número de células vermelhas do sangue). Desta forma, a utilização de zidovudina e ribavirina em associação com o interferão alfa não é recomendada.
  - Devido ao risco de acidose láctica (acumulação de ácido láctico no organismo) e pancreatite, a utilização de **ribavirina** e **didanosina** não é recomendada e o uso de **ribavirina** e **estavudina** deve ser evitado.
  - Doentes coinfectados com doença de fígado avançada a receber (cART) podem apresentar risco aumentado de agravar a sua função hepática. Adicionar tratamento com um interferão alfa isolado ou em associação com a ribavirina pode aumentar o risco neste doente.

Lembrar: Por favor leia também a secção “Outros medicamentos ,” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V. antes de iniciar o tratamento combinado.

### Gravidez e aleitamento

Se está grávida não deve tomar este medicamento. Este medicamento, pode causar muitos danos para o seu bebé que ainda não nasceu (embrião).

Ambos doentes masculino e feminino devem tomar **precauções especiais** na sua atividade sexual se existir a possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- **Mulher ou jovem** em idade fértil:

Deve ter um teste de gravidez negativo antes do tratamento, mensalmente durante o tratamento e até ao 4º mês após interrupção do tratamento. Deve falar este assunto com o seu médico.

- **Homem**

Não tenha sexo com uma mulher grávida exceto se **utilizar preservativo**. Isto reduz a possibilidade da ribavirina passar para o organismo da mulher.

Se a sua parceira não está grávida mas está em idade fértil, ela deve efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e até ao 7º mês após interrupção do tratamento. Você ou a sua parceira deverão utilizar um contraceptivo eficaz durante o tempo que estiver a tomar este medicamento e até ao 7º mês após interrupção do tratamento. Deve falar este assunto com o seu médico (ver seção “Não tomar Ribavirina Teva Pharma B.V.”).

Se está a **amamentar** não deve tomar este medicamento. Interrompa a amamentação antes de iniciar a administração de Ribavirina Teva Pharma B.V..

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Ribavirina Teva Pharma B.V. contém sódio**

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

## **3. Como utilizar Ribavirina Teva Pharma B.V.**

### Informação geral sobre a toma deste medicamento:

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

Não tome mais do que a dose recomendada e tome o medicamento durante o tempo para o qual lhe foi prescrito.

O seu médico determinou qual a dose de Ribavirina Teva Pharma B.V. adequada para si, baseada no seu peso ou no peso da criança pela qual está responsável.

### **Adultos**

A dose e duração recomendadas de Ribavirina Teva Pharma B.V. dependem do peso do doente e dos medicamentos que são utilizados em associação.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

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

Dose de Ribavirina Teva Pharma B.V. baseada no peso corporal quando utilizado em associação com interferão alfa-2b ou peginterferão alfa-2b em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes		
Se a <b>criança/adolescente</b> pesa (kg)	Dose habitual de Ribavirina Teva Pharma B.V. por dia	Número de comprimidos de 200 mg
47 - 49	600 mg	1 comprimido de manhã e 2 comprimidos à noite
50 - 65	800 mg	2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite ou 1 (400 mg) comprimido de manhã e 1 (400 mg) comprimido à noite
> 65	Ver dose de adulto	

Tome a sua dose prescrita pela boca e durante a sua refeição. Não mastigue os comprimidos revestidos por película. Está disponível uma solução oral de ribavirina para crianças ou adolescentes que não conseguem engolir um comprimido revestido por película.

Lembrar: Este medicamento é para ser usado apenas em combinação com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da hepatite C. Para ter toda a informação, leia a secção “Como usar” do Folheto Informativo dos outros medicamento utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V.

#### **Se tomar mais Ribavirina Teva Pharma B.V do que deveria**

Informe o seu médico ou farmacêutico, o mais breve possível.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ribavirina Teva Pharma B.V**

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

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Leia a secção “Efeitos secundários possíveis” do Folheto Informativo dos medicamentos utilizados em associação com Ribavirina Teva Pharma B.V..

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

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

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

- febre ou calafrios algumas semanas após o início do tratamento,
- problemas de visão ou audição,
- erupção ou vermelhidão graves na pele.

Os efeitos secundários seguintes foram notificados com a associação deste medicamento e interferirão alfa **em adultos**:

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

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

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

- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de hematomas e hemorragias espontâneas, diminuição de certos glóbulos brancos do sangue chamados linfócitos que ajudam a combater 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-rodas),
- visão enevoada ou alterada, dor ou infeção ou irritação nos olhos, olhos secos ou chorosos, alterações na audição ou voz, tumores 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, icterícia (pele amarela), fezes moles, dor do lado direito em volta das costelas, fígado aumentado, mal-estar do estômago, necessidade frequente de urinar, urinar mais que o habitual, 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, nódos negros, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), urticária, redução ou aumento da sensibilidade ao tato, afeções nas unhas, espasmos musculares, sensação de dormência ou formigueiro, dor nos membros, dor nas articulações, mãos 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 tensos, tumor (não especificado), dificuldade em manter o equilíbrio ao andar, desidratação.

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

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

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

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

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

- suicídio
- enfarte (evento vascular cerebral)

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

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

#### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com a associação deste medicamento e e interferão alfa-2b em **crianças e adolescentes**.

*Efeitos secundários notificados muito frequentemente (podem afetar 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 infecções),
- 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, infecções virais, fraqueza,
- diarreia, tonturas, febre, sintomas tipo gripe, dor de cabeça, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, diminuição da taxa de crescimento (peso e altura), dor no lado direito das costelas, faringite (dor na garganta), arrepios, dor de estômago e vômitos,
- pele seca, perda de cabelo, irritação, comichão, dores nos músculos, dores musculares, dor nas articulações e músculos, erupção cutânea.

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

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

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

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

- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos,
- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, visão turva, sonolência, intolerância à luz, comichão nos olhos, dor facial, gengivas inflamadas,
- desconforto no peito, dificuldade em respirar, infecção pulmonar, desconforto nasal, pneumonia, sibilos respiratórios,
- pressão arterial baixa,
- fígado aumentado,
- menstruação dolorosa,
- comichão no zoster (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 dentes, crianças e adolescentes tem sido também notificada a tentativa de se ferir a si próprio.

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

- anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas); esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço 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 polimorfo, 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 deste medicamento e um produto interferão alfa:

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

Este medicamento e um produto de peginterferão alfa-2b ou interferão alfa também pode causar:

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

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

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

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

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

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## 5. Como conservar Ribavirina Teva Pharma B.V.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer alteração no aspeto dos comprimidos.

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 Teva Pharma B.V.

A substância ativa é ribavirina. Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de ribavirina.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: hidrogenofosfato de cálcio, croscarmellose sódica, povidona, estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido: Opadry II 85F23470, álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado, macrogol, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro negro.

### Qual o aspeto de Ribavirina Teva Pharma B.V. e conteúdo da embalagem

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg comprimidos revestidos por película são cor de rosa claro a cor de rosa, (gravado com “R” de um lado e “400” do outro).

Ribavirina Teva Pharma B.V. está disponível em diferentes tamanhos de embalagem contendo 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Baixos

### Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Hungria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem

Holanda

Teva Pharma SLU  
C/ C, nº 4, Polígono Industrial Malpica,  
50016 Zaragoza  
Espanha

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Cr.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Ireland  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.F.  
Τηλ: +30 21 188 05000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Espana**

Teva Pharma, S.L.U  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel:+385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

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

**Outras fontes de informação**

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

Medicamento já não autorizado