

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin BioPartners 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de Ribavirin BioPartners conține ribavirină 200 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ribavirin BioPartners este indicat în tratamentul infecției cu virusul hepatitei cronice C (HCV) la adulți, copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți și trebuie utilizat numai în asociere cu interferon alfa-2b. Nu trebuie să se administreze Ribavirin în monoterapie.

Nu există informații privind siguranța sau eficacitatea utilizării Ribavirin împreună cu alte forme de interferon (adică alt interferon decât alfa-2b).

Pacienți netratați anterior

Adulți: Ribavirin BioPartners este indicat, în asociere cu interferon alfa-2b, în tratamentul pacienților adulți care prezintă toate tipurile de hepatită cronică C cu excepția genotipului 1, netratați anterior, care nu prezintă decompensare hepatică, au valori crescute de alanin-aminotransferază (ALT) și care sunt pozitivi pentru acidul ribonucleic al virusului hepatitei C, ARN-VHC (vezi pct. 4.4).

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți: Ribavirin BioPartners este destinat utilizării, în asociere cu interferon alfa-2b, pentru tratamentul tuturor tipurilor de hepatită cronică C cu excepția genotipului 1, la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care prezintă ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu întârzia tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii. Reversibilitatea inhibării creșterii este nesigură. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior

Adulți: Ribavirin BioPartners este indicat, în asociere cu interferon alfa-2b, în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care au răspuns în prealabil la monoterapia cu interferon alfa (cu normalizarea ALT la sfârșitul tratamentului), dar care au prezentat ulterior recădere. (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei cronice C.

Ribavirin BioPartners trebuie utilizat în asociere cu interferon alfa-2b.

Pentru informații speciale privind acest medicament, vă rugăm să consultați, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru interferon alfa-2b.

Doza care trebuie administrată

Doza de Ribavirin BioPartners se calculează pe baza greutății corporale a pacientului. Ribavirin BioPartners comprimate se administrează zilnic, oral, fracționat în două prize (dimineața și seara), cu alimente.

Adulți:

Doza de Ribavirin BioPartners se calculează pe baza greutății corporale a pacientului (**Tabelul 1**). Ribavirin BioPartners trebuie utilizat în asociere cu interferon alfa-2b (3 milioane unități internaționale [MUI] de trei ori pe săptămână). Alegerea regimului combinat se bazează pe caracteristicile pacientului. Doza administrată trebuie să fie stabilită pe baza eficacității și siguranței anticipate a terapiei combinate pentru un anumit pacient (vezi pct. 5.1).

Tabelul 1 Doza de Ribavirin BioPartners în funcție de greutatea corporală		
Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza zilnică de Ribavirin BioPartners	Număr de comprimate filmate a 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1000 mg	5 ^b
81 - 105	1200 mg	6 ^c
> 105	1400 mg	7 ^d

a: 2 dimineața, 2 seara

b: 2 dimineața, 3 seara

c: 3 dimineața, 3 seara

d: 3 dimineața, 4 seara

Ribavirin BioPartners comprimate filmate în asociere cu interferon alfa-2b:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament cel puțin șase luni. În cursul acelor studii clinice în care pacienții au fost tratați un an, pacienții care nu au avut un răspuns virologic după șase luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară a detectării) a fost puțin probabil să dezvolte răspunsuri virologice susținute (ARNVHC sub limita inferioară a detectării la șase luni după întreruperea tratamentului).

Durata tratamentului – Pacienți netratați anterior

- **Genotip Non-1:** Decizia de prelungire a tratamentului până la un an la pacienții cu ARN-VHC negativ după șase luni de tratament trebuie să se facă în funcție de alți factori prognostici (vârsta > 40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Durata tratamentului – Reinițierea tratamentului

- **Genotip 1:** Tratamentul trebuie continuat pentru încă șase luni (adică în total un an) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ după 6 luni de tratament.
- **Genotip Non-1:** Decizia de prelungire a tratamentului până la un an la pacienții cu ARN-VHC negativ după șase luni de tratament trebuie să se facă în funcție de alți factori prognostici (vârsta > 40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Copii cu vârsta de 3 ani și peste, și adolescenți:

Notă: Pentru pacienți cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți comprimate este disponibilă ribavirină soluție orală și, dacă este necesar, trebuie utilizată.

Doza de Ribavirin BioPartners pentru copii și adolescenți se calculează pe baza greutății corporale și doza de interferon alfa-2b pe baza ariei suprafeței corporale.

Doza care trebuie administrată pentru tratamentul în asociere cu interferon alfa-2b:

În studiile clinice efectuate la această categorie de pacienți ribavirina și interferon alfa-2b au fost administrate în doze de 15 mg/kg și zi, respectiv de 3 milioane unități internaționale (MUI)/m² de trei ori pe săptămână (**Tabelul 2**).

Tabelul 2 Doza de Ribavirin BioPartners în funcție de greutatea corporală în cazul utilizării în asociere cu interferon alfa-2b la copii și adolescenți		
Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza zilnică de Ribavirin BioPartners	Număr de comprimate filmate a 200 mg
47 - 49	600 mg	3 comprimate ^a
50 - 65	800 mg	4 comprimate ^b
> 65	Vezi tabelul de dozaj pentru adulți (Tabelul 1)	

^a: 1 dimineața, 2 seara

^b: 2 dimineața, 2 seara

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 2 sau 3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Modificări ale dozelor pentru toți pacienții

Dacă în timpul tratamentului cu ribavirină și interferon alfa-2b apar reacții adverse severe sau valori anormale ale testelor de laborator, dacă este cazul, se modifică dozele fiecărui medicament, până la remiterea reacțiilor adverse. În studiile clinice au fost stabilite recomandări pentru modificarea dozelor (vezi Recomandări pentru modificarea dozelor, **Tabelul 3**). Având în vedere că aderența ar putea juca un rol important în ceea ce privește rezultatul tratamentului, doza ar trebui menținută cât mai aproape de doza standard recomandată. Nu poate fi exclus potențialul impact negativ al reducerii dozei de ribavirină asupra eficacității.

Tabelul 3 Recomandări pentru modificarea dozelor pe baza parametrilor de laborator			
Valori ale testelor de laborator	Se reduce numai doza zilnică de Ribavirin BioPartners (vezi nota 1), dacă:	Se reduce numai doza de interferon alfa-2b (vezi nota 2), dacă:	Se întrerupe administrarea asocierii terapeutice, când se raportează valoarea analizei de mai jos: **
Hemoglobină	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adulți: Hemoglobina la pacienții cu antecedente de cardiopatie stabilă Copii și adolescenți: Nu este cazul (vezi pct. 4.4)	scade hemoglobina ≥ 2 g/dl, în timpul oricărei perioade de 4 săptămâni de tratament (reducere permanentă a dozelor)		< 12 g/dl după 4 săptămâni de la reducerea dozelor
Leucocite	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocite	-	< $50 \times 10^9/l$ (adulți) < $70 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)	< $25 \times 10^9/l$ (adulți) < $50 \times 10^9/l$ (copii și adolescenți)
Bilirubină directă	-	-	$2,5 \times \text{LSVN}^*$
Bilirubină indirectă	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adulți) > 5 mg/dl (timp de > 4 săptămâni) (copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b),
Creatinină serică	-	-	> 2,0 mg/dl

Clearance-ul la creatinină			Se întrerupe tratamentul cu Ribavirin BioPartners dacă ClCr < 50 ml/minut
Alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST)	-	-	2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN* sau 2 x valoarea inițială și > 10 x LSVN*

* Limita superioară a valorilor normale

** A se consulta RCP pentru i interferon afa-2b în vederea modificării și întreruperii dozei.

Nota 1: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de Ribavirin BioPartners este cu 200 mg/zi (cu excepția pacienților tratați cu 1400 mg, la care reducerea dozei trebuie să se efectueze cu 400 mg pe zi). Dacă este necesar, o a doua reducere a dozei de Ribavirin BioPartners se va face cu încă 200 mg pe zi. La pacienții la care doza de Ribavirin BioPartners este redusă la 600 mg zilnic, se va administra un comprimat de 200 mg dimineața și două comprimate de 200 mg seara.

La copiii și adolescenții tratați cu Ribavirin BioPartners și interferon alfa-2b, reduceți doza de ribavirină la 7,5 mg/kg și zi.

Nota 2: La pacienții adulți, copii și adolescenți tratați cu Ribavirin BioPartners și interferon alfa-2b, reduceți doza de interferon alfa-2b la jumătate.

Grupuri speciale de populație

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală: Farmacocinetica ribavirinei este modificată la pacienții cu disfuncție renală din cauza reducerii clearance-ului aparent la creatinină (vezi pct. 5.2). De aceea, se recomandă ca înaintea începerii tratamentului cu ribavirină, să fie evaluată funcția renală la toți pacienții. Pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut nu trebuie tratați cu ribavirină (vezi pct. 4.3). Subiecții cu insuficiență renală ar trebui monitorizați cu mai mare atenție având în vedere posibilitatea apariției anemiei. Dacă creatinina plasmatică crește > 2,0 mg/dl (**Tabelul 3**), administrarea de Ribavirin BioPartners și interferon alfa-2b trebuie întreruptă.

Utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică: Funcția hepatică nu influențează farmacocinetica ribavirinei (vezi pct. 5.2). De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei de ribavirină. Utilizarea ribavirinei este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau ciroză hepatică decompensată (vezi pct. 4.3).

Utilizare la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Vârsta nu pare să influențeze semnificativ farmacocinetica ribavirinei. Cu toate acestea, la fel ca și în cazul pacienților mai tineri, funcția renală trebuie controlată înaintea administrării de Ribavirin (vezi pct. 5.2).

Utilizare la pacienții cu vârstă sub 18 ani: Ribavirina poate fi utilizată în asociere cu interferon alfa-2b la copiii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți. Alegerea formei farmaceutice potrivite se va face în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului (vezi pct. 4.1). La acești pacienți nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea ribavirinei în asociere cu alt tip de interferon (adică non alfa-2b).

Pacienți infectați concomitent cu VHC/HIV: Pacienții tratați cu un inhibitor nucleozidic al revers transcriptazei (INRT) în asociere cu ribavirină și interferon alfa-2b pot prezenta un risc crescut de toxicitate mitocondrială, acidoză lactică și decompensare hepatică (vezi pct. 4.4). Consultați și informațiile referitoare la medicamentele antiretrovirale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3). Tratamentul cu Ribavirin BioPartners nu trebuie întrerupt dacă nu există un test de sarcină negativ, efectuat imediat înainte.
- Alăptare.
- Afecțiuni cardiace severe în antecedente, inclusiv cardiopatie instabilă sau necontrolată, în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu afecțiuni medicale severe, debilitante.
- Pacienți cu insuficiență renală cronică sau cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut și/sau hemodializă.
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh B sau C) sau ciroză hepatică decompensată.
- Hemoglobinopatii (de exemplu: talasemie, siclemie).
- Inițierea tratamentului cu peginterferon alfa-2b este contraindicată în cazul pacienților cu VHC/HIV cu ciroză și un scor Child-Pugh ≥ 6 .

Copii și adolescenți:

- Afecțiuni psihice severe, în prezent sau în antecedente, îndeosebi depresie severă, idei suicidare sau tentativă de suicid.

Datorită administrării concomitente cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b:

- Hepatită autoimună sau antecedente de afecțiune autoimună.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC):

În cursul administrării asocierii terapeutice ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b și chiar după întreruperea tratamentului, mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, idei suicidare și tentativă de suicid. Ideile suicidare sau tentativele de suicid au fost raportate mai frecvent printre pacienții copii și adolescenți comparativ cu cei adulți (2,4 % față de 1 %), în timpul tratamentului cu ribavirină asociat cu interferon alfa-2b și a celor 6 luni de urmărire după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au prezentat alte reacții adverse psihice (de exemplu: depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, manifestate prin comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideea de omucidere), boală bipolară, manie, stare de confuzie și alterări ale statusului mental, au fost observate la pacienții cărora li s-au administrat interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea oricărui semn sau simptom de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele psihice persistă sau se agravează sau se semnalează idei suicidare, se recomandă întreruperea administrării asocierii terapeutice Ribavirin și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric, după cum este cazul.

Pacienții cu boală psihică severă prezentă sau în antecedente: Dacă tratamentul cu Ribavirin în asocierie cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienții adulți cu boală psihică severă prezentă sau în antecedente, acesta trebuie inițiat numai după ce au fost asigurate un diagnostic individual și o abordare terapeutică adecvate ale bolii psihice. Este contraindicată utilizarea Ribavirin și a interferonului alfa-2b sau a peginterferonului alfa-2b la copii și adolescenți cu boală psihică severă prezentă sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

Pacienți care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool etilic, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata sau urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul

tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibarea creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentilă a percentilei înălțimii comparativ cu valorile de referință) la 21 % dintre copii, deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani.

Evaluarea raportului beneficiu/risc în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1).

- Este important să fie luat în considerare că tratamentul în asociere induce o inhibare a creșterii, a cărei reversibilitate este nesigură.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt datele evidente de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, utilizarea ribavirinei în monoterapie nu este eficientă și Ribavirin nu trebuie utilizat singur. Siguranța și eficacitatea asocierii au fost stabilite numai folosind ribavirină împreună cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b soluție injectabilă.

Tuturor pacienților din studiile selectate privind hepatita cronică C, li s-a efectuat biopsie hepatică înainte de includere, dar în anumite cazuri (de exemplu pacienți cu genotip 2 și 3), tratamentul poate fi făcut fără o confirmare histologică. Ghidurile actuale de tratament trebuie consultate pentru a stabili dacă este necesară o biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Hemoliză: În studiile clinice, scăderea valorilor hemoglobinei la < 10 g/dl a fost observată la o proporție de până la 14 % dintre pacienții adulți și 7 % dintre pacienții copii și adolescenți tratați cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. Deși ribavirina nu are efecte cardiovasculare directe, anemia asociată cu utilizarea de ribavirină poate determina deteriorarea funcției cardiace, exacerbară simptomelor unei boli coronariene sau ambele. De aceea, ribavirina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boli cardiace preexistente (vezi pct. 4.3). Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și supravegheată pe parcursul acestuia; dacă apar tulburări, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiovasculare: Pacienții adulți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau cu aritmii în antecedente sau manifeste trebuie monitorizați cu atenție. Se recomandă ca la pacienții cu tulburări cardiace preexistente să se efectueze electrocardiografe înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special cele supraventriculare) răspund, de regulă, la terapia uzuală, dar pot impune întreruperea tratamentului. Nu există date referitoare la pacienții copii sau adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipersensibilitate acută: În cazul apariției unei reacții acute de hipersensibilitate (de exemplu: urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie), tratamentul cu Ribavirin trebuie întrerupt imediat și se instituie tratamentul medical adecvat. Erupțiile cutanate trecătoare nu necesită întreruperea tratamentului.

Modificări oculare: Ribavirina este utilizată în terapie asociată împreună cu interferoni alfa. În rare cazuri, în cadrul terapiei asociate cu interferoni alfa s-au raportat retinopatie, inclusiv hemoragii retiniene, exsudate retiniene, edem papilar, neuropatie optică și ocluzia venei sau arterei retiniene care

poate duce la pierderea vederii. La toți pacienții trebuie să se efectueze inițial un examen oftalmologic. Orice pacient care acuză scăderea acuității vizuale sau pierderea vederii trebuie supus imediat unei examinări oftalmologice complete. La pacienții cu afecțiuni oftalmologice preexistente (de exemplu retinopatie diabetică sau hipertensivă) trebuie să se efectueze examinări oftalmologice periodice în timpul terapiei asociate cu interferoni alfa. Terapia asociată cu interferoni alfa trebuie întreruptă la pacienții la care apar tulburări oftalmologice sau se agravează tulburările oftalmologice preexistente.

Funcție hepatică: Orice pacient care în timpul tratamentului prezintă tulburări semnificative ale funcției hepatice trebuie monitorizat cu atenție. Se întrerupe tratamentul în cazul pacienților la care se înregistrează prelungirea markerilor de coagulare, ceea ce ar putea indica o decompensare hepatică.

Potențial de exacerbare a imunosupresiei: În literatura de specialitate, a fost raportată apariția pancitopeniei și supresia măduvei osoase, în decurs de 3 până la 7 săptămâni după administrarea peginterferonului și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. Această mielotoxicitate a fost reversibilă în decurs de 4 până la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului antiviral al HVC și a tratamentului concomitent cu azatioprină și nu a revenit după reintroducerea niciunui dintre tratamente în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți:

Aproximativ 12 până la 21 % din copiii tratați cu ribavirină și interferon alfa-2b (pegilat și non-pegilat) prezintă creșteri ale hormonului stimulant tiroidian (TSH). Alți aproximativ 4 % au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorii normale. Înainte de inițierea tratamentului cu interferon alfa-2b, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia uzuală. Tratamentul cu interferon alfa-2b (pegilat și non-pegilat) poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Au fost observate disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu ribavirină și interferon alfa-2b și în timpul tratamentului cu ribavirină și peginterferon alfa-2b. Dacă se depistează modificări la nivel tiroidian, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă cu VHC/HIV:

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică:

Trebuie luate precauții speciale în cazul pacienților HIV-pozitiv infectați concomitent cu VHC tratați cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT) (mai ales ddI și d4T) asociat cu interferon alfa-2b sau ribavirină. În cazul pacienților HIV-pozitiv care sunt tratați cu INRT, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție markerii de toxicitate mitocondrială și acidoza lactică atunci când este asociată și ribavirina. În mod special:

- nu este recomandată administrarea concomitentă de Ribavirin BioPartners și didanozină, datorită riscului de toxicitate mitocondrială (vezi pct. 4.5).
- trebuie evitată administrarea concomitentă de Ribavirin BioPartners și stavudină pentru a limita riscul de exacerbare a toxicității mitocondriale.

Decompensarea hepatică în cazul pacienților infectați concomitent cu VHC/HIV cu ciroză avansată: Pacienții infectați concomitent cu ciroză avansată, cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală foarte activă (HAART), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Adăugarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirina poate crește riscul la această categorie de pacienți. Alți factori inițiali, care se pot asocia cu un risc mai mare de decompensare hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă, sunt tratamentul cu didanozină și concentrația plasmatică crescută de bilirubină.

Pacienții cu infecție concomitentă care primesc atât tratament antiretroviral (ARV), cât și tratament antihepatitic, trebuie monitorizați atent, prin evaluarea scorului Child-Pugh pe durata tratamentului. La pacienții care evoluează către decompensare hepatică tratamentul antihepatitic trebuie întrerupt imediat, iar tratamentul ARV trebuie reevaluat.

Anomalii hematologice la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV:

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li se administrează tratament cu peginterferon alfa-2b/ribavirină și HAART pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anomalii hematologice (cum

sunt neutropenie, trombocitopenie și anemie) în comparație cu pacienții infectați numai cu HCV. Deși majoritatea acestor reacții pot fi controlate prin reducerea dozelor, în cazul acestui grup de pacienți trebuie urmat un protocol de urmărire a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.2, precum și mai jos “Investigații de laborator” și pct. 4.8).

Pacienții tratați cu ribavirină și zidovudină prezintă un risc mai mare de a dezvolta anemie; de aceea nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei și zidovudinei (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu număr mic de celule CD4:

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV, sunt disponibile date limitate (N = 25) în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în cazul subiecților cu CD4 sub 200 celule/μl. Se recomandă astfel prudență la administrarea tratamentului în cazul pacienților cu număr mic de celule CD4.

Vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al celorlalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia VHC, pentru atenționări privind toxicitatea specifică, precum și abordarea terapeutică a toxicității specifice fiecărui medicament, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale Ribavirin BioPartners în asociere cu peginterferon alfa-2b.

Tulburări dentare și paradentare: Tulburările dentare și paradentare care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat asocierea terapeutică ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. În plus, uscăciunea cavității bucale poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului de lungă durată cu asocierea ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. Pacienții trebuie să se spele cu grijă pe dinți de două ori pe zi și să facă examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, trebuie sfătuiți să-și clătească bine cavitatea bucală după episod.

Teste de laborator: Înaintea începerii tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se efectueze teste hematologice și teste sanguine biochimice standard (hemogramă completă [CBC] și diferențială, numărătoarea trombocitelor, electroliți, creatinină serică, teste funcționale hepatice, acid uric). Înaintea începerii tratamentului cu Ribavirin pot fi considerate ca valori inițiale acceptabile:

- Hemoglobină Adulți: ≥ 12 g/dl (sex feminin); ≥ 13 g/dl (sex masculin)
Copii și adolescenți: ≥ 11 g/dl (sex feminin); ≥ 12 g/dl (sex masculin)
- Trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$

Testele de laborator trebuie efectuate la 2 și 4 săptămâni de tratament, apoi periodic, în funcție de necesitățile clinice. Valorile ARN-VHC trebuie măsurate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Femei aflate la vârstă fertilă: Pe parcursul tratamentului și patru luni după întreruperea acestuia, pacientele trebuie să efectueze lunar un test de sarcină uzual. Partenerii pacienților trebuie să efectueze lunar un test de sarcină în cursul tratamentului acestora și timp de 7 luni post-tratament (vezi pct. 4.6).

Datorită hemolizei, ribavirina poate crește concentrația de acid uric; de aceea, la pacienții cu predispoziție trebuie monitorizat cu atenție potențialul de a dezvolta gută.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele studiilor *in vitro* care au utilizat preparate microzomale hepatice umane și de șobolan au indicat că metabolizarea ribavirinei nu este mediată de citocromul P450. Ribavirina nu inhibă enzimele citocromului P450. Studii de toxicitate nu au evidențiat un efect de inducție a enzimelor hepatice de către ribavirină. De aceea, potențialul de interacțiuni dependente de citocromul P450 este minim.

Ribavirina, prin efectul său inhibitor asupra inozin-monofosfat dehidrogenazei, poate interfera cu metabolizarea azatioprinei ducând posibil la acumularea 6-metilinozinei monofosfat (6-MTIMP), care a fost asociată cu mielotoxicitate la pacienții tratați cu azatioprină. Trebuie evitată administrarea interferonilor alfa pegilați și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. În cazurile individuale în care beneficiul administrării ribavirinei concomitent cu azatioprina depășește riscul potențial, se recomandă ca monitorizarea hematologică atentă să fie realizată în timpul administrării concomitente de azatioprină, pentru a identifica semnele de mielotoxicitate, moment în care tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile ribavirinei cu alte medicamente, exceptând peginterferonul alfa-2b, interferonul alfa-2b și antiacidele.

Interferon alfa-2b: Într-un studiu farmacocinetic în care s-au administrat doze multiple, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b.

Antiacide: Biodisponibilitatea ribavirinei 600 mg a fost diminuată prin administrarea concomitentă a unui antiacid conținând magneziu, aluminiu și simeticonă; ASC_{tf} a scăzut la 14 %. Este posibil ca biodisponibilitatea scăzută semnalată în acest studiu să fi fost determinată de tranzitul întârziat al ribavirinei sau de pH-ul modificat. Această interacțiune nu este considerată ca relevantă clinic.

Analogi nucleozidici: Utilizarea analogilor nucleozidici în monoterapie sau în asociere cu alte nucleozide determină acidoză lactică. Farmacologic, ribavirina determină creșterea metaboliților fosforilați ai purinelor nucleozidice *in vitro*. Această acțiune poate crește riscul de acidoză lactică indusă de analogii nucleozidici purinici (de exemplu: didanozină sau abacavir). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Ribavirin BioPartners și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori fatale (vezi pct. 4.4). A fost raportată exacerbarea anemiei determinate de ribavirină, atunci când zidovudina face parte din regimul terapeutic al HIV, deși mecanismele exacte rămân încă neelucidate. Utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudina nu este recomandată datorită unui risc crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei într-un tratament combinat antiretroviral (TAR), dacă acesta a fost stabilit deja. Acest fapt este important în special în cazul pacienților cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Datorită timpului de înjumătățire îndelungat posibilitatea interacțiunilor medicamentoase poate persista până la două luni (de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică pentru ribavirină) după oprirea tratamentului cu ribavirină (vezi pct. 5.2).

Nu există dovezi că ribavirina interacționează cu inhibitorii de revers transcriptază nonnucleozidici sau inhibitorii de protează.

În literatura de specialitate sunt prezentate date discordante în ceea ce privește administrarea concomitentă de abacavir și ribavirină. Unele date sugerează că pacienții cu infecții concomitente HIV/HCV, cărora li se administrează TAR care cuprinde abacavir, pot prezenta risc pentru o rată scăzută de răspuns la terapia cu interferon pegilat/ribavirină. Se impune precauție atunci când cele două medicamente se administrează în asociere.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea Ribavirin BioPartners este contraindicată în timpul sarcinii.

Date preclinice:

- Fertilitate: În studiile la animale, ribavirina a produs efecte reversibile asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3).
- Teratogenicitatea: La toate speciile de animale la care au fost efectuate studii adecvate s-a demonstrat că ribavirina are potențial teratogen și/sau embriocid semnificativ, la doze de douăzeci de ori mai mici decât cele recomandate la om (vezi pct. 5.3).
- Genotoxicitatea: Ribavirina induce genotoxicitate (vezi pct. 5.3).

Paciente: Ribavirin nu trebuie utilizat de femeia gravidă (vezi pct. 4.3 și 5.3). Se recomandă grijă extremă pentru a evita sarcina la paciente (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu Ribavirin nu trebuie început până nu se obține imediat înainte un test de sarcină negativ. În timpul tratamentului și patru luni după terminarea acestuia, femeile cu potențial fertil lor trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace; în această perioadă trebuie efectuate lunar, de rutină, teste de sarcină. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului sau al celor patru luni după oprirea acestuia, pacienta trebuie prevenită asupra riscului teratogen semnificativ al ribavirinei asupra fătului.

Pacienți și partenerele: Este necesară o grijă extremă din partea pacienților bărbați tratați cu Ribavirin pentru a evita sarcina la partener (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3). Ribavirina se acumulează intracelular și se elimină foarte lent din organism. Nu se știe dacă ribavirina care este prezentă în spermă exercită efectele teratogene potențiale sau genotoxice asupra embrionului sau fătului uman. Deși datele de la aproximativ 300 nașteri urmărite prospectiv care prezentau expunere paternă la ribavirină nu au arătat un risc crescut de malformații congenitale comparativ cu populația generală și nici un tip specific de malformație congenitală, fie pacienții sau partenerele lor aflați la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului cu Ribavirin și timp de șapte luni după tratament. Bărbații ale căror partener (e) sunt gravide trebuie instruiți să folosească prezervativul pentru a minimiza pătrunderea de ribavirină la partener.

Alăptarea: Nu se știe dacă ribavirina se excretă în laptele uman. Datorită riscului de reacții adverse la sugarii alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă înaintea începerii tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ribavirin nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b utilizat în asociere cu ribavirina pot avea un efect. De aceea, pacienții care prezintă oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Pacienți adulți:

Siguranța administrării ribavirinei a fost evaluată din datele furnizate de patru studii clinice efectuate la pacienți care nu au fost expuși anterior la interferon (pacienți cărora nu li s-a administrat interferon): în două studii s-a evaluat ribavirina administrată în asociere cu interferon alfa-2b, iar în alte două studii s-a analizat ribavirina în asociere cu peginterferon alfa-2b.

În cazul pacienților care sunt tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină după o recădere anterioară după administrarea unei terapii cu interferon sau a celor care primesc tratament o perioadă mai scurtă de timp există o mai mare probabilitate să se obțină un profil de siguranță mai bun decât cel descris mai jos.

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 4** se bazează pe experiența din studiile clinice la pacienți adulți, cărora nu li s-a administrat anterior tratament, tratați timp de un an și pe utilizarea după punere pe piață. O parte din reacțiile adverse, atribuite, în general, terapiei cu interferon dar care au fost raportate în contextul tratamentului hepatitei C (în asociere cu ribavirina) sunt, de asemenea, enumerate pentru referință în **Tabelul 4**. Pentru reacțiile adverse atribuite monoterapiei cu interferoni vă rugăm să consultați RCP-urile peginterferon alfa-2b și interferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după punerea pe piață, privind Ribavirina cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții virale, faringită
Frecvente:	Infecție bacteriană (incluzând septicemie), infecție fungică, gripă, infecția tractului respirator, bronșită, herpes simplex, sinuzită, otită medie, rinită, infecție de tract urinar
Mai puțin frecvente:	Infecție la locul injectării, infecția tractului respirator inferior
Rare:	Pneumonie*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie
Foarte rare:	Anemie aplastică*
Cu frecvență necunoscută:	Aplazie exclusivă a liniei eritrocitare, purpură trombocitopenică idiopatică, purpură trombotică trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicament
Rare:	Sarcoidoză*, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematos sistemic, vasculită, reacții acute de hipersensibilitate incluzând urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hipertiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie, hiperuricemie, hipocalcemie, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente:	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie*
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, anxietate, labilitate emoțională, insomnie
Frecvente:	Ideație suicidară, psihoză, comportament agresiv, confuzie, agitație, furie, tulburări ale dispoziției, comportament anormal, nervozitate, tulburări de somn, scăderea libidoului, apatie, vise anormale, plâns
Mai puțin frecvente:	Tentative de suicid, atacuri de panică, halucinații
Rare:	Boală bipolară*
Foarte rare:	Sinucidere*
Cu frecvență necunoscută:	Ideație de omucidere*, manie*, tulburări ale statusului mental
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli, uscăciunea mucoasei bucale, tulburări de concentrare
Frecvente:	Amnezie, afectarea memoriei, sincopă, migrenă, ataxie, parestezii, disfonie, pierderea gustului, hipoestezii, hiperestezii, hipertonie, somnolență, afectarea atenției, tremor, disgeuzie

Mai puțin frecvente:	Neuropatie, neuropatie periferică
Rare:	Convulsii*
Foarte rare:	Hemoragie cerebrovasculară*, ischemie cerebrovasculară*, encefalopatie*, polineuropatie*
Cu frecvență necunoscută:	Pareză facială, neuropatii (incluzând mononeuropatii)
Tulburări oculare	
Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, conjunctivită, iritație oculară, durere oculară, tulburări ale glandei lacrimale, uscăciune oculară
Rare:	Hemoragii retiniene*, retinopatii (incluzând edem macular)*, ocluzia arterei retiniene*, ocluzia venei retiniene*, nevrîtă optică*, edem papilar*, pierderea acuității vizuale sau defecte de câmp vizual*, exsudate retiniene
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij, afectarea/pierderea auzului, tinitus, otalgie
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
Rare:	Cardiomiopatie*, aritmii*
Foarte rare:	Ischemie cardiacă*
Cu frecvență necunoscută:	Exsudat pericardic, pericardită*
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, eritem facial
Rare:	Vasculită
Foarte rare:	Ischemie periferică*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Dispnee, tuse
Frecvente:	Epistaxis, tulburări respiratorii, congestia tractului respirator, congestie sinuzală, congestie nazală, rinoree, secreții abundente în căile aeriene superioare, durere faringo-laringiană, tuse neproductivă
Foarte rare:	Infiltrate pulmonare*, pneumonită*, pneumonită interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
Frecvente:	Stomatită ulcerativă, stomatită, ulcerații bucale, colită, durere la nivelul cadrului superior drept, dispepsie, reflux gastroesofagian*, glosită, cheilită, distensie abdominală, sângerări gingivale, gingivită, scaune moi, afecțiuni ale dinților, constipație, meteorism
Mai puțin frecvente:	Pancreatită, dureri bucale
Rare:	Colită ischemică
Foarte rare:	Colită ulcerativă*
Cu frecvență necunoscută:	Tulburări periodontale, afecțiuni dentare
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hepatomegalie, icter, hiperbilirubinemie*
Foarte rare:	Hepatotoxicitate (inclusiv fatală)*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit, uscăciunea pielii, erupție cutanată tranzitorie

Frecvente:	Psoriazis, agravarea psoriazisului, eczeme, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, erupție eritematoasă, transpirații nocturne, hiperhidroză, dermatită, acnee, furuncule, eritem, afecțiuni ale pielii, echimoze, hipersudorație, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor*
Rare:	Sarcoidoză cutanată
Foarte rare:	Sindrom Stevens Johnson*, necroliză epidermică toxică*, eritem polimorf*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, durere musculoscheletică
Frecvente:	Artrită, durere de spate, spasm muscular, dureri ale extremităților
Mai puțin frecvente:	Durere osoasă, slăbiciune musculară
Rare:	Rabdomioliză*, miozită*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente, poliuria, anomalii ale urinei
Rare:	Disfuncție renală, insuficiență renală*
Foarte rare:	Sindrom nefrotic*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, dismenoree, mastodinie, tulburări ovariene, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : impotență, prostatită, disfuncție erectilă Disfuncție sexuală (neprecizată)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, pirexie, afecțiuni pseudo-gripale, astenie, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, edeme periferice, stare de rău, durere la locul injectării, senzație de anormalitate, sete
Mai puțin frecvente:	Edem facial
Rare:	Necroză la locul injectării
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate
Frecvente:	Murmur cardiac

* Deoarece ribavirina este prescrisă întotdeauna cu un interferon alfa și reacțiile adverse medicamentoase enumerate inclusiv cele din experiența după punerea pe piață nu permit cuantificarea exactă a frecvenței, frecvența raportată mai sus provine din studiile clinice care au utilizat ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b (pegilat sau non-pegilat)

La 30 % din pacienții tratați cu ribavirină și peginterferon alfa-2b și la 37 % din cei tratați cu ribavirină și interferon alfa-2b s-a observat o scădere a concentrației de hemoglobină cu > 4 g/dl. Valorile hemoglobinei au scăzut sub 10 g/dl la o proporție de până la 14 % din pacienții adulți și 7 % din copii și adolescenții tratați cu ribavirină asociat fie cu peginterferon alfa-2b, fie cu interferon alfa-2b.

Cele mai multe cazuri de anemie, neutropenie și trombocitopenie au fost ușoare (OMS gradele 1 sau 2). Au existat câteva cazuri de neutropenie mai severă la pacienții tratați cu ribavirină asociată cu peginterferon alfa-2b (OMS gradul 3: 39 din 186 [21 %]; și OMS gradul 4: 13 din 186 [7 %]; leucopenie gradul 3 OMS a fost raportată, de asemenea, la 7 % dintre pacienții din acest grup de tratament).

La unii pacienți tratați cu ribavirină utilizată în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b în studiile clinice, s-a observat o creștere a valorilor acidului uric și bilirubinei indirecte asociate cu hemoliză, dar s-a revenit la valorile inițiale la patru săptămâni după terminarea tratamentului. Printre acești pacienți cu valori ridicate ale acidului uric, numai câțiva pacienți care au primit tratamentul

combinat au dezvoltat bună, niciunul necesitând modificarea tratamentului sau retragerea din studiile clinice.

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV:

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li se administrează tratament cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b, alte reacții adverse (care nu au fost raportate în cadrul grupului de pacienți cu mono-infecție) care au fost raportate în studii cu o frecvență > 5 % au fost: candidoza orală (14 %), lipodistrofia dobândită (13 %), scăderea numărului de limfocite CD4 (8 %), inapetență (8 %), creșterea gama-glutamil transferazei (9 %), dursalgie (5 %), creșterea amilazemiei (6 %), creșterea valorii acidului lactic în sânge (5 %), citoliză hepatică (6 %), creșterea lipazei (6 %) și dureri la nivelul membrelor (6 %).

Toxicitate mitocondrială:

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică au fost raportate în cazul pacienților HIV-pozitivi cărora li s-a administrat regim INRT în asociere cu ribavirină pentru infecția concomitentă cu VHC (vezi pct. 4.4).

Valori ale parametrilor de laborator la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV:

Deși efectele toxice hematologice cum sunt neutropenia, trombocitopenia și anemia au apărut mai frecvent în rândul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV, majoritatea au putut fi controlate prin modificarea dozelor și rar au necesitat o întrerupere prematură a tratamentului (vezi pct. 4.4). Anomaliile hematologice au fost raportate mai frecvent printre pacienții cărora li s-a administrat ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b, în comparație cu cei cărora li s-a administrat ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b. În Studiul 1 (vezi pct. 5.1), scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm³ a fost observată la 4 % (8/194) din pacienți și scăderea numărului de trombocite sub 50000 celule/mm³ a fost observată la 4 % (8/194) din pacienții cărora li s-a administrat ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b. Anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) a fost raportată la 12 % (23/194) din pacienții tratați cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b.

Scăderea numărului limfocitelor CD4:

Tratamentul cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b a fost asociat cu scăderea numărului absolut de celule CD4+ în primele 4 săptămâni, fără a fi însoțit și de o scădere a procentului de celule CD4+. Scăderea numărului absolut de celule CD4+ a fost reversibilă în urma reducerii dozelor sau întreruperii tratamentului. Utilizarea ribavirinei în asociere cu peginterferon alfa-2b nu a avut un impact negativ observabil asupra controlului viremiei HIV pe perioada tratamentului sau a urmăririi după tratament. Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește siguranța (N = 25) în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu număr de celule CD4+ < 200/μl (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al celorlalte medicamente antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia pentru VHC, pentru atenționări privind toxicitatea specifică, precum și abordarea terapeutică a toxicității specifice fiecărui medicament, cât și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale ribavirinei în asociere cu peginterferon alfa-2b.

Copii și adolescenți:

În asociere cu peginterferon alfa-2b

Într-un studiu clinic cu 107 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) cărora li s-a administrat tratament în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, au fost necesare modificări ale dozei la 25 % dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza anemiei, neutropeniei și scăderii în greutate. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii. În timpul tratamentului în asociere cu ribavirină și interferon pegilat alfa-2b pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, a cărei reversibilitate este nesigură (vezi pct. 4.4). Scăderea în greutate și inhibarea creșterii au fost observate foarte frecvent în timpul tratamentului (la terminarea tratamentului, scădere medie față de debut a percentilelor greutății și înălțimii au fost de 15 percentile, respectiv de 8 percentile) iar viteza de creștere a fost inhibată (< 3 percentile la 70 % dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 de săptămâni post-tratament, scăderea medie față de debut a centilelor greutate și înălțimii a continuat să existe, cu 3 centile și, respectiv, cu 7 centile, iar la 20 % dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Pe baza datelor interimare din etapa de urmărire pe termen lung a acestui studiu, 22 % (16/74) dintre copii au avut o scădere > 15 centile a ratei de creștere în înălțime, din care 3 (4 %) dintre copii au avut o scădere > 30 centile, deși tratamentul se terminase de mai mult de 1 an. În special, scăderea valorii medii a centilei creșterii în înălțime la 1 an din perioada de urmărire pe termen lung a fost mai proeminentă la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În acest studiu, cele mai frecvente reacții adverse la toți subiecții au fost pirexia (80 %), cefaleea, (62 %), neutropenia (33 %), oboseala (30 %), anorexia (29 %) și eritemul la locul injectării (29 %). Numai 1 subiect a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenia). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse severe au fost raportate la 7 % (8/107) din toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1 %), durere în extremități (1 %), cefalee (1 %), neutropenie (1 %) și pirexie (4 %). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8 %), agresivitatea (3 %), mânia (2 %), depresia/starea depresivă (4 %) și hipotiroidismul (3 %) și 5 subiecți au fost tratați cu levotiroxină pentru hipotiroidism/valori crescute ale TSH.

În asociere cu interferon alfa-2b

În studii clinice din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 16 ani, cărora li s-a administrat tratament în asociere cu interferon alfa-2b și ribavirină, 6 % au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația de copii și adolescenți limitată studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitor la inhibarea creșterii, cum sunt stagnarea centilei înălțimii (scădere medie a centilei de 9) și a centilei greutății (scădere medie a centilei de 13), care au fost observate pe durata tratamentului. În perioada de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o creștere medie a înălțimii de 44 centile, care este sub media populației standard și mai puțin decât creșterea inițială medie (48 centile). Douăzeci și unu (21 %) din 97 de copii au avut o scădere > 15 centile a ratei de creștere în înălțime, dintre care, 10 din 20 de copii au avut o scădere > 30 centile a ratei de creștere în înălțime de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Pe durata tratamentului de asociere cu interferon alfa-2b și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, a cărei reversibilitate este nesigură. În special, scăderea valorii medii a centilei de creștere în înălțime de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire a fost mai proeminentă la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideile suicidare sau tentativa de suicid au fost raportate mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4 % față de 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu: depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, pirexia, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 5** se bazează pe experiența din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți, utilizând ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții virale, faringită
Frecvente:	Infecție fungică, infecții bacteriene, infecții pulmonare, rinofaringită, faringită streptococică, otită medie, sinuzită, abcese dentare, gripă, herpes oral, herpes simplex, infecții de tract urinar, vaginită, gastroenterită
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, ascaridioză, enterobiază, herpes zoster, celulită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente:	Hipotiroidism
Frecvente:	Hipertiroidism, virilism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie, creșterea apetitului alimentar, scăderea apetitului alimentar
Frecvente:	Hipertrigliceridemie, hiperuricemie
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, insomnie, labilitate emoțională
Frecvente:	Ideație suicidară, agresivitate, confuzie, tulburări de afect, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, alterarea dispoziției, neliniște, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Mai puțin frecvente:	Comportament anormal, stare depresivă, tulburări emoționale, frică, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezii, hipoestezii, hiperestezii, tulburări de concentrare, somnolență, tulburări ale atenției, calitate slabă a somnului
Mai puțin frecvente:	Nevralgie, letargie, hiperactivitate psihomotorie
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale
Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, keratită, încrețșarea vederii, fotofobie
Tulburări ale auzului și de echilibru	
Frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Paloare, eritem facial
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	

Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut, durere faringolaringiană
Mai puțin frecvente:	Wheezing, disconfort nazal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, dureri abdominale superioare, vărsături, diaree, greață
Frecvente:	Ulceratii bucale, stomatită ulcerativă, stomatită, stomatită aftoasă, dispepsie, cheiloză, glosită, reflux gastroesofagian, tulburări rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, durere de dinți, afecțiuni dentare, disconfort gastric, durere orală
Mai puțin frecvente:	Gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Prurit, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, eczeme, hiperhidroză, acnee, afecțiuni ale pielii, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare ale pielii, piele uscată, eritem, echimoze
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare, dermatită atopică, exfolierea tegumentului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, durere musculoscheletică
Frecvente:	Dureri la extremități, dureri de spate, contractură musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Enurezis, tulburări micționale, incontinență urinară, proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : durere testiculară
Mai puțin frecvente:	<u>Femei</u> : dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, eritem la locul injectării, durere la locul injectării, oboseală, frisoane, pirexie, boală pseudo-gripală, astenie, stare generală de rău, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, edeme, durere, prurit la locul injectării, erupții cutanate la locul injectării, uscăciune la locul injectării, senzație de frig
Mai puțin frecvente:	Disconfort toracic, durere facială, indurație la locul injectării
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scăderea vitezei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzută pentru vârstă)
Frecvente:	Creșterea nivelului sanguin al hormonului stimulant tiroidian, creșterea tiroglobulinei
Mai puțin frecvente:	Valori pozitive ale anticorpilor antitiroidieni
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	

Frecvente:	Lacerații cutanate
Mai puțin frecvente:	Contuzii

Cele mai multe dintre modificările valorilor de laborator în studiile clinice cu ribavirină/peginterferon alfa-2b au fost ușoare sau moderate. Scăderea valorilor hemoglobinei, a celulelor albe, plachetelor sanguine, neutrofilelor și creșterea bilirubinei pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). În timp ce modificări ale valorilor de laborator au fost observate la anumiți pacienți tratați cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b în studiile clinice, acestea au revenit la valorile inițiale în câteva săptămâni de la terminarea tratamentului.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice efectuate cu ribavirină utilizată în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b, supradoza maximă raportată a fost de 10 g ribavirină (50 x 200 mg) și 39 milioane UI de interferon alfa-2b (13 injecții subcutanate a câte 3 milioane UI fiecare), administrată într-o singură zi, de către un pacient într-o tentativă suicidală. Pacientul a fost ținut sub observație timp de două zile în serviciul de urgență, timp în care nu a fost semnalat nicio reacție adversă datorat supradozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide (exclusiv inhibitori de revers transcriptază), codul ATC: J05AB04.

Ribavirina este un analog nucleozidic de sinteză care a demonstrat activitate *in vitro* împotriva unor virusuri ARN și ADN. Nu se cunoaște mecanismul prin care ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b își exercită efectele împotriva VHC. În cadrul mai multor studii clinice, preparatele orale de ribavirină administrate în monoterapie au fost investigate în tratarea hepatitei cronice C. Rezultatele acestor studii au arătat că monoterapia cu ribavirină nu a avut efect asupra eliminării virusului hepatitei (ARN-VHC) sau nu a produs ameliorarea histologiei hepatice după 6 până la 12 luni de tratament și 6 luni de urmărire consecutivă.

Studii clinice cu ribavirină la adulți

Utilizarea asocierii terapeutice ribavirină și interferon alfa-2b a fost evaluată într-un număr de studii clinice. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C confirmată printr-o valoare pozitivă la testul reacției în lanț a polimerazei ARN-VHC (PCR) (> 30 UI/ml), o biopsie hepatică care concorda cu un diagnostic histologic de hepatită cronică, în absența unei alte cauze pentru hepatita cronică, și prezentau valori serice anormale ale ALT.

Pacienți netratați anterior

Într-un număr de trei studii s-a analizat utilizarea interferonului la pacienții netratați anterior, două dintre acestea s-au referit la ribavirină + interferon alfa-2b (C95-132 și I95-143), iar cel de-al treilea la ribavirină + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). În toate cazurile, tratamentul a avut o durată de un an, urmat de o perioadă de urmărire a pacienților de șase luni. Răspunsul susținut la sfârșitul perioadei de urmărire a fost semnificativ mai mare prin asocierea ribavirinei la tratamentul cu interferon alfa-2b (41 % față de 16 %, $p < 0,001$).

În studiile clinice C95-132 și I95-143, asocierea terapeutică ribavirină + interferon alfa-2b s-a dovedit semnificativ mai eficace decât monoterapia cu interferon alfa-2b (o dublare a răspunsului susținut). Terapia asociată a diminuat, totodată, rata recăderii.

În studiul clinic C/I98-580 au fost tratați 1530 pacienți netratați anterior timp de un an cu una din următoarele scheme terapeutice:

- Ribavirină (800 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână) (n = 511).
- Ribavirină (1000/1200 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână, timp de o lună, urmate de 0,5 micrograme/kg și săptămână, timp de 11 luni) (n = 514).
- Ribavirină (1000/1200 mg pe zi) + interferon alfa-2b (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) (n = 505).

În acest studiu, asocierea terapeutică ribavirină și peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână) a fost mai eficace decât asocierea terapeutică ribavirină + interferon alfa-2b, în special în cazul pacienților infectați cu Genotip 1. Răspunsul susținut a fost evaluat prin rata de răspuns la șase luni după terminarea tratamentului.

Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori de prognostic cunoscuți care afectează ratele de răspuns. Totuși, ratele de răspuns în acest studiu au fost dependente și de doza de ribavirină asociată cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. La acei pacienți care au fost tratați cu > 10,6 mg/kg ribavirină (800 mg pentru un pacient de 75 kg), indiferent de genotip sau încărcătura virală, ratele de răspuns au fost semnificativ mai mari decât la pacienții tratați cu ≤ 10,6 mg/kg ribavirină (**Tabelul 6**), în timp ce ratele de răspuns la pacienții care au fost tratați cu > 13,2 mg/kg ribavirină au fost chiar mai mari.

Tabel 6 Ratele de răspuns susținut cu Ribavirin + peginterferon alfa-2b (în funcție de doza de ribavirină [mg/kg], genotipul și încărcătura virală)				
Genotip VHC	Doza de Ribavirin (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Toate genotipurile	Toate	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	Toate	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600000 UI/ml	Toate	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600000 UI/ml	Toate	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	Toate	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg)

P0,5/R Ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 la 0,5 micrograme/kg)

I/R Ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milioane UI)

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC și HIV. Răspunsul la tratament în ambele studii este prezentat în **Tabelul 7**. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, în care au fost înrolați 412 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ribavirină (800 mg pe zi) plus peginterferon alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână), iar ceilalți cu ribavirină (800 mg pe zi) plus interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) timp de 48 săptămâni, cu o perioadă de urmărire după tratament de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, monocentric, în care au fost înrolați 95 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleator, unii fiind tratați cu ribavirină (800-1200 mg pe zi în funcție de greutate) plus peginterferon alfa-2b (100 sau 150 μg pe săptămână în funcție de greutate), iar ceilalți cu ribavirină (800-1200 mg pe zi, în funcție de greutate)

plus interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână). Tratamentul a durat 48 săptămâni, iar perioada de urmărire după tratament a fost de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și cu încărcătură virală < 800000 UI/ml (Amplivir) cărora li s-a administrat tratament timp de 24 săptămâni și au avut o perioadă de urmărire după tratament de 6 luni.

Tabelul 7 Răspunsul virologic susținut, în funcție de genotip, după administrarea de ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

	Studiul 1 ¹			Studiul 2 ²		
	Ribavirină (800 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână)	Ribavirină (800 mg pe zi) + interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)	Valoarea p ^a	Ribavirină (800-1200 mg pe zi) ^d + peginterferon alfa-2b (100 sau 150 ^c µg pe săptămână)	Ribavirină (800-1200 mg pe zi) ^d + interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)	Valoarea p ^b
Toate genotipurile	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Milioane UI = milioane unități internaționale.

a: valoarea p calculată pe baza testului Chi pătrat al lui Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p calculată pe baza testului chi-pătrat.

c: subiecții < 75 kg au fost tratați cu 100 µg pe săptămână peginterferon alfa-2b și pacienții ≥ 75 kg au fost tratați cu 150 µg pe săptămână peginterferon alfa-2b.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg pentru pacienții < 60 kg, 1000 mg pentru pacienții între 60-75 kg și 1200 mg pentru pacienții > 75 kg.

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

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

Răspunsul histologic

Au fost obținute biopsii hepatice înainte și după tratament în Studiul 1 și au fost disponibile pentru 210 din cei 412 subiecți (51 %). Atât scorul Metavir, cât și gradul Ishak au scăzut printre subiecții cărora li s-a administrat tratament cu ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b. Această scădere a fost semnificativă printre cei care au răspuns la tratament (-0,3 pentru Metavir și -1,2 pentru Ishak) și stabilă (-0,1 pentru Metavir și -0,2 pentru Ishak) printre cei care nu au răspuns la tratament. În termeni de activitate, aproximativ o treime dintre cei care au prezentat un răspuns susținut au arătat o îmbunătățire și nici unul dintre pacienți nu a arătat un regres al bolii. Nu s-a observat o ameliorare a fibrozei în acest studiu.

Steatoza s-a ameliorat semnificativ în cazul pacienților infectați cu VHC genotipul 3.

Retratamentul pacienților cu recădere, cu ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b

În două studii a fost examinată utilizarea asocierii terapeutice ribavirină + interferon alfa-2b la pacienții cu recăderi (C95-144 și 195-145); 345 pacienți cu hepatită cronică care au avut o recădere după tratament anterior cu interferon au fost tratați timp de șase luni și au fost urmăriți alte șase luni. Terapia asociată ribavirină + interferon alfa-2b a avut drept rezultat un răspuns virologic susținut, de zece ori mai mare decât cel produs de interferon alfa-2b administrat în monoterapie (49 % față de 5 %, p < 0,0001). Acest beneficiu terapeutic s-a menținut indiferent de factorii standard de predicție a răspunsului la interferon alfa-2b, cum ar fi valoarea viremiei, genotipul VHC și stadializarea histologică.

Date privind eficacitatea pe termen lung - Adulți

În două studii mari pe termen lung, de urmărire, au fost înrolați 1071 pacienți și 567 pacienți după un tratament în studii anterioare cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină), respectiv interferon alfa-2b pegilat (cu sau fără ribavirină). Scopul acestor studii a fost de a evalua durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a evalua impactul persistenței negativării viremiei asupra

evoluțiilor clinice. Au fost completați cel puțin 5 ani de urmărire de lungă durată după tratamentul a 462 pacienți, respectiv a 327 pacienți. În cadrul studiilor, douăsprezece din 492 răspunsuri susținute, respectiv doar 3 din 366 răspunsuri susținute au prezentat recăderi.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97 % (ÎI 95 %: 95 – 99 %) pentru pacienții cărora li s-a administrat interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) și de 99 % (ÎI 95 %: 98 – 100 %) pentru pacienții cărora li s-a administrat interferon alfa-2b pegilat (cu sau fără ribavirină).

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b (pegilat și non-pegilat, cu sau fără ribavirină) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (inclusiv carcinom hepatocelular).

Studii clinice cu ribavirină la copii și adolescenți:

Ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C, compensată, și valori detectabile ARN-VHC (evaluate prin laboratorul central utilizând un test de cercetare TC PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și au fost tratați cu ribavirină 15 mg/kg și zi și interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână timp de 1 an urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. În cele două studii clinice multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor din aceste două studii clinice multicentrice la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt sumarizate în **Tabelul 8**.

Tabelul 8 Răspunsul virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior	
	Ribavirin 15 mg/kg și zi + interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână
Răspuns Global ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Număr (%) de pacienți

a. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare TC PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung – Copii și adolescenți

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 97 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament în două studii multicentrice menționate anterior. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75 % (42/56) au avut răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 48 săptămâni cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți, cu excepția unui pacient pediatric, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung după terminarea tratamentului cu interferon alfa-2b plus ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98 % [ÎI 95 %: 95 %, 100 %], pentru pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, 98 % dintre pacienți (51/52) cu niveluri ALT normale la săptămâna 24 de urmărire au menținut niveluri ALT normale la ultima vizită.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând rezolvarea infecției hepatice și

„vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu elimină apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatic).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ribavirina se absoarbe rapid după administrarea orală a unei singure doze (valoarea medie a T_{max} = 1,5 ore), urmând o distribuție rapidă și faze de eliminare prelungite (timpii de înjumătățire în cazul unei singure doze, pentru absorbție, distribuție și eliminare sunt de 0,05, 3,73, respectiv, 79 ore). Absorbția este foarte bună; aproximativ 10 % dintr-o doză de compus radioactiv se excretă prin scaun. Totuși, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45 %-65 %, probabil datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Există o relație liniară între doză și ASC_{tf} după doze unice de 200-1200 mg ribavirină. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5000 l. Ribavirina nu se leagă de proteinele plasmatiche.

Ribavirina prezintă o variabilitate farmacocinetică mare inter- și intraindividuală după administrarea unor doze orale unice (variabilitatea intraindividuală fiind de aproximativ 30 %, atât în ceea ce privește ASC , cât și C_{max}), ceea ce se poate datora metabolizării extensive la primul pasaj și transferului în interiorul și în afara compartimentului intravascular.

Transportul ribavirinei în compartimentele non-plasmatiche a fost studiat mai ales la nivelul hematiilor și a fost identificat ca fiind realizat în principal prin intermediul unui transportor nucleozidic de echilibrare de tip e_s. Acest tip de transportor este prezent practic pe aproape toate tipurile de celule și poate fi responsabil de volumul mare de distribuție al ribavirinei. Raportul dintre concentrațiile de ribavirină din sângele integral:plasmă este de aproximativ 60:1; ribavirina se găsește în exces în sângele integral sub forma de nucleotide ale ribavirinei sechestrate în eritrocite.

Ribavirina prezintă două căi de metabolizare: 1) o cale de fosforilare reversibilă; 2) o cale de degradare, implicând deribozilarea și hidroliza amidică, cu formarea unui metabolit de tip triazol carboxiacid. Ribavirina, cât și metaboliții săi triazol carboxamid și triazol acid carboxilic, sunt excretați, de asemenea, renal.

La doze multiple, ribavirina se acumulează extensiv în plasmă, cu un raport ASC_{12h} pentru doze multiple de șase ori mai mare față de valoarea ariei pentru doza unică. În cazul administrării orale a 600 mg de două ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ patru săptămâni, valoarea medie a acesteia fiind de aproximativ 2200 ng/ml. După întreruperea administrării, timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 298 ore, ceea ce reflectă, probabil, eliminare lentă din compartimentele non-plasmatiche.

Transfer în lichidul seminal: A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

Efectul alimentelor: Biodisponibilitatea unei doze unice de ribavirină administrată pe cale orală a fost crescută prin administrarea concomitentă a unor alimente bogate în lipide (atât ASC_{tf} , cât și C_{max} au crescut cu 70 %). Este posibil ca biodisponibilitatea crescută observată în acest studiu să se fi datorat tranzitului întârziat al ribavirinei sau pH-ului modificat. Nu se cunoaște relevanța clinică a rezultatelor acestui studiu cu doză unică. În cadrul studiilor pivot privind eficacitatea clinică, pacienții au fost instruiți să își administreze ribavirina împreună cu alimentele pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de ribavirină.

Funcție renală: Parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină au fost modificați (ASC_{tf} și C_{max} crescute) la pacienții cu disfuncție renală, în comparație cu cei din grupul martor (clearance al creatininei > 90 ml/minut). Acest fenomen pare să fie datorat diminuării clearance-ului aparent la acești pacienți. Concentrațiile de ribavirină nu sunt modificate esențial de hemodializă.

Funcție hepatică: Parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh A, B sau C) sunt similari cu cei de la grupul martor.

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, vârsta nu a constituit factorul cheie în cinetica ribavirinei; funcția renală este factorul determinant.

Analize farmacocinetice populaționale au fost efectuate utilizând valori ale concentrațiilor serice aleatoriu alese din patru studii clinice controlate. Modelul de clearance rezultat a arătat că greutatea corporală, sexul, vârsta și valoarea creatininei serice au fost principalele variabile concomitente. La bărbați, clearance-ul a fost cu aproximativ 20 % mai mare decât la femei. Clearance-ul a crescut în funcție de greutatea corporală și a fost mai mic pentru vârste peste 40 ani. Efectele acestor variabile concomitente asupra clearance-ului ribavirinei par să aibă o semnificație clinică limitată datorită variabilității reziduale substanțiale pe care modelul nu le include.

Copii și adolescenți:

Ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice în cazul administrării de doze repetate de ribavirină și interferon alfa-2b la pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 9**. Farmacocinetica ribavirinei și interferon alfa-2b (normalizare doze) sunt similare la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 9 Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după doze repetate (VC %) pentru interferon alfa-2b și Ribavirină când sunt administrate la pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametrii	Ribavirină 15 mg/kg și zi fracționat în 2 doze (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 milioane UI/m ² de 3 ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
ASC*	29,774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru Ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru interferon alfa-2b

5.3 Date preclinice de siguranță

Ribavirină: La toate speciile de animale la care s-au efectuat studii, s-a observat că ribavirina este embriotoxică și/sau teratogenă, la doze cu mult sub cele recomandate la om. S-au observat malformații ale craniului, palatului, ochilor, maxilarului, membrilor, scheletului și tractului gastro-intestinal. Incidența și severitatea efectelor teratogene au crescut cu creșterea dozei de ribavirină. Supraviețuirea fătului și puilor a fost scăzută.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă efectuat la șobolani, s-a demonstrat că puii la care s-au administrat doze de 10, 25 și 50 mg/kg de ribavirină în perioada postnatală, în zilele 7 până la 63, au dezvoltat o scădere dependentă de doză a creșterii globale, care s-a manifestat în consecință printr-o scădere ușoară a greutății corporale, a distanței vertex-coccis și a lungimii osului. La sfârșitul perioadei de recuperare, modificările de la nivelul tibiei și femurului au fost minime, deși în ansamblu semnificative statistic, comparativ cu grupul de control la masculi la toate mărimile de doză, iar la femele la cele mai mari două doze, comparativ cu grupul de control. Nu au fost observate efecte histopatologice asupra osului. Nu au fost observate efecte ale ribavirinei privind dezvoltarea neurocomportamentală sau reproductivă. Concentrațiile plasmatice atinse la puii de șobolan au fost mai mici decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om la doze terapeutice.

În studiile efectuate la animale, principala țintă a toxicității ribavirinei au fost eritrocitele. Anemia apare la scurt timp de la inițierea tratamentului, dar este rapid reversibilă după încetarea sa.

În cadrul unor studii cu o durată de 3 și 6 luni la șoareci în scopul investigării efectelor induse de ribavirină asupra testiculelor și spermei, s-au observat anomalii spermatice în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg și zi și mai mari. La animale, aceste doze produc expuneri sistemice cu mult sub cele obținute la om prin administrarea unor doze terapeutice. După întreruperea tratamentului, recuperarea practic totală față de toxicitatea testiculară a ribavirinei s-a produs în decurs de 1-2 cicluri de spermatogeneză (vezi pct. 4.6).

Studiile privind genotoxicitatea au demonstrat că ribavirina are o oarecare acțiune genotoxică. Ribavirina s-a dovedit activă în testul de transformare *in vitro* Balb/3T3. Acțiunea genotoxică a fost observată în testul limfomului la șoarece și, la doze de 20-200 mg/kg, în testul micronucleilor la șoarece. Testarea letalității dominante la șobolan a fost negativă, ceea ce arată că dacă se produc mutații, acestea nu se transmit prin gameții masculini.

Studii convenționale de carcinogenitate la rozătoare, cu expuneri mici – comparativ cu expunerea umană în condiții terapeutice (factor 0,1 la șobolani și 1 la șoareci), nu au arătat un potențial carcinogen al ribavirinei. În plus, într-un studiu de carcinogenitate de 26 săptămâni, care a folosit modelul de șoarece heterozigot p53 (+/-) ribavirina nu a indus tumori la doza maximă tolerată de 300 mg/kg (factorul de expunere plasmatică de aproximativ 2,5 comparativ cu expunerea umană). Aceste studii sugerează că este puțin probabil ca ribavirina să aibă un potențial carcinogen la oameni.

Ribavirină plus interferon: Administrarea asocierii ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b nu a produs nici o manifestare toxică neașteptată față de administrarea fiecărui medicament în parte. Modificarea majoră produsă de tratament a fost o anemie ușoară până la moderată reversibilă, a cărei severitate a fost mai mare decât cea produsă de fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu.
Film:
Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ribavirin BioPartners comprimate filmate sunt ambalate în blistere din clorură de polivinil (PVC)/clorură de poliviniliden (PVdC) și folie de aluminiu.

Cutii cu 84, 112, 140 și 168 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/626/001	84 comprimate filmate
EU/1/10/626/002	112 comprimate filmate
EU/1/10/626/003	140 comprimate filmate
EU/1/10/626/004	168 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 aprilie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în versiunea 5, datată 27 aprilie 2009, inclusă în modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

Nu este cazul. Cererea se bazează pe un medicament original pentru care nu au fost identificate riscuri referitoare la siguranță care să impună activități suplimentare de reducere la minimum a riscului.

RPAS-uri

Depunerea RPAS-ului se va face conform periodicității de depunere a RPAS-ului pentru medicamentul de referință.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin BioPartners 200 mg comprimate filmate

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de Ribavirin BioPartners conține ribavirină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate filmate
112 comprimate filmate
140 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Germany

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/626/001 (84 comprimate filmate)
EU/1/10/626/002 (112 comprimate filmate)
EU/1/10/626/003 (140 comprimate filmate)
EU/1/10/626/004 (168 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ribavirin BioPartners

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biopartners GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Ribavirin BioPartners 200 mg comprimate filmate ribavirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Ribavirin BioPartners și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Ribavirin BioPartners
3. Cum să luați Ribavirin BioPartners
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ribavirin BioPartners
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE RIBAVIRIN BIOPARTNERS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Ribavirin BioPartners conține substanța activă ribavirină. Ribavirin BioPartners oprește multiplicarea multor tipuri de virusuri, incluzând virusul hepatitei C. Ribavirin BioPartners nu trebuie utilizat fără interferon alfa-2b, adică Ribavirin BioPartners nu trebuie utilizat de unul singur.

Pacienți netratați anterior

Asocierea Ribavirin BioPartners cu interferon alfa-2b este utilizată în tratamentul pacienților cu vârsta de 3 ani și peste, care au infecție cronică cu virusul hepatitei C (VHC), cu excepția genotipului 1. Este disponibilă și o formulare sub formă de soluție pentru copii și adolescenții care au greutate mai mică de 47 kg.

Pacienți adulți tratați anterior

Asocierea Ribavirin BioPartners cu interferon alfa-2b este utilizată în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică de tip C, care au răspuns anterior la tratament doar cu un interferon alfa, dar a căror afecțiune a reapărut.

Nu sunt informații disponibile despre siguranța și eficacitatea utilizării ribavirinei cu alte tipuri de interferon (adică, altele decât alfa-2b).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta mai mică de 3 ani.

Nu luați Ribavirin BioPartners

Dacă oricare din următoarele vi se potrivesc dumneavoastră sau copilului dumneavoastră de care aveți grijă, **nu luați** Ribavirin BioPartners și **informați imediat medicul** dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la ribavirină sau la oricare dintre celelalte componente ale Ribavirin BioPartners (vezi pct. 6, „Informații suplimentare”).
- sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).
- aveți afecțiuni medicale severe care vă fac să vă simțiți foarte slăbit, incluzând afecțiuni renale severe.
- alăptați.

- ați avut probleme cardiace severe în trecut sau ați avut probleme cu inima în ultimele 6 luni.
- aveți o boală gravă de ficat, în afară de hepatita cronică C.
- aveți orice tulburări ale sângelui, cum ar fi anemie (număr mic de celule sanguine roșii), talasemie, siclemie.
- dacă aveți hepatită autoimună sau orice altă afecțiune la nivelul sistemului imunitar; dacă folosiți medicamente care produc inhibarea sistemului imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor și a altor afecțiuni).

Copiii și adolescenții nu trebuie să utilizeze asocierea terapeutică Ribavirin BioPartners și interferon alfa dacă au avut tulburări nervoase sau mentale grave prezente sau în antecedente, cum sunt depresie severă, gânduri de suicid sau o tentativă de suicid.

Informați-l pe medicul dumneavoastră în legătură cu orice afecțiune gravă pe care ați avut-o în trecut.

Atenționare: Vă rugăm să citiți paragraful “Nu utilizați” din prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere cu Ribavirin BioPartners.

Aveți grijă deosebită când utilizați Ribavirin BioPartners

Solicitați **imediat** asistență medicală dacă apar simptome de reacție alergică severă (cum ar fi dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timp ce urmați acest tratament.

Copii și adolescenți care au o greutate mai mică de 47 kg:

Nu este recomandată utilizarea Ribavirin BioPartners, comprimate.

Trebuie să **informați** medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră de care aveți grijă:

- sunteți un adult care are sau a avut **tulburări nervoase sau mentale** severe, confuzie, stare de inconștiență sau **ați avut gânduri de suicid sau ați încercat să vă sinucideți**, sau aveți **istoric de abuz de o substanță** (de exemplu alcool etilic sau droguri).
- ați avut vreodată **depresie** sau ați prezentat simptome asociate cu depresia (de exemplu, sentimente de tristețe, descurajare etc.) în timpul tratamentului cu Ribavirin.
- sunteți femeie **la vârstă fertilă** (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).
- sunteți **bărbat** și partenera dumneavoastră este la vârstă fertilă (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).
- ați avut anterior o problemă gravă cu **inima** sau aveți o boală cardiacă.
- aveți peste **65 ani** sau aveți probleme cu **rinichii**.
- aveți sau ați avut orice **boală gravă**.
- aveți probleme cu **tiroida**.

În timpul tratamentului cu Ribavirin în asociere cu un interferon alfa, au fost raportate **tulburări dentare și gingivale** care pot conduce la pierderea danturii. În plus, a fost raportată **uscăciunea gurii**, care poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu ribavirină și un interferon alfa. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta **vărsături**. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

În timpul tratamentului în asociere cu Ribavirin BioPartners și un interferon alfa, pacienții pot avea **probleme oculare** sau în cazuri rare, pierderea vederii. Dacă sunteți tratat cu ribavirină în asociere cu un interferon alfa, trebuie să vi se efectueze o examinare standard a ochilor. Fiecărui pacient care semnalează probleme de scădere sau pierdere a vederii trebuie să i se efectueze o examinare promptă și completă a ochilor. Pacienților care au afecțiuni oculare pre-existente (de exemplu retinopatie diabetică sau hipertensivă) trebuie să li se efectueze examene oculare periodice în timpul tratamentului în asociere cu un interferon alfa și ribavirină. Tratamentul în asociere cu ribavirină și un interferon alfa trebuie întrerupt la pacienții care prezintă noi afecțiuni lare sau înrăutățirea afecțiunilor oculare.

Atenționare: Vă rugăm să citiți pct. “Aveți grijă deosebită” din prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.
- sunteți tratați cu azatioprină în asociere cu ribavirină și interferoni alfa pegilați și, în consecință, poate fi un risc crescut de a dezvolta tulburări sanguine severe.
- sunteți infectat cu **Virusul Imunodeficienței Umane (HIV - pozitiv)** și cu **Virusul Hepatitei C (VHC)** și sunteți în tratament cu un medicament/medicamente anti-HIV - [inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (**INRT**) și/sau terapie antiretrovirală foarte activă (**HAART**)]:
 - Administrarea Ribavirin BioPartners în asociere cu un interferon alfa și cu medicamente anti-HIV poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și apariția de anomalii sanguine (reducerea numărului de celule roșii care transportă oxigen, a anumitor celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor pentru coagularea sanguină denumite plachete).
 - În ce privește tratamentul cu **zidovudină** sau **stavudină**, nu este sigur dacă Ribavirin BioPartners nu va modifica modul în care acționează aceste medicamente. De aceea, trebuie să vă faceți în mod regulat teste sanguine, pentru a vă asigura că infecția cu HIV nu se agravează. Dacă infecția se agravează, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Ribavirin BioPartners trebuie sau nu să fie schimbat. În plus, pacienții cărora li se administrează **zidovudină și ribavirină** în asociere cu **interferoni alfa** pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii). Astfel, nu se recomandă utilizarea zidovudinei și ribavirinei în asociere cu interferoni alfa.
 - Datorită riscului de acidoză lactică (o acumulare de acid lactic în organism) și pancreatită, utilizarea **ribavirinei și didanozinei** nu este recomandată și utilizarea **ribavirinei și stavudinei** trebuie evitată.
 - Pacienții cu infecție concomitentă cu HIV cu boală hepatică avansată și care primesc HAART pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice. Adăugarea tratamentului cu un interferon alfa de unul singur sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Atenționare: Vă rugăm să citiți paragraful "Folosirea altor medicamente" din prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere.

Utilizarea Ribavirin BioPartners cu alimente și băuturi

Ribavirin BioPartners trebuie luat cu alimente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă**, nu trebuie să luați Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners poate fi foarte dăunător pentru copilul dumneavoastră nenăscut (embrion).

Atât pacienții de sex feminin cât și cei de sex masculin trebuie să ia **măsuri de precauție speciale** în ceea ce privește activitatea sexuală, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini:

- **Fete sau o femei de vârstă fertilă:**

Trebuie să aveți un test de sarcină negativ înaintea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 4 luni după ce tratamentul este oprit. Acest lucru trebuie discutat cu medicul dumneavoastră.

- **Bărbați:**

Nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă **folosiți prezervativ**. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă în prezent, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră, sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu Ribavirin BioPartners și 7 luni după terminarea

acestui. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră (vezi punctul "Nu utilizați Ribavirin BioPartners").

Dacă sunteți o femeie care **alăptează**, nu trebuie să luați Ribavirin BioPartners. Întrerupeți alăptarea înainte să începeți să utilizați Ribavirin BioPartners.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ribavirin BioPartners nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, interferonul alfa-2b poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Prin urmare, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit, somnolent sau confuz datorită acestui tratament.

3. CUM SĂ LUAȚI RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Informații generale despre administrarea Ribavirin BioPartners:

Nu administrați Ribavirin BioPartners copilului dacă acesta are **vârsta mai mică de 3 ani**.

Luați întotdeauna Ribavirin BioPartners exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu luați mai mult decât doza recomandată și luați medicamentul pentru perioada prescrisă. Medicul dumneavoastră a stabilit doza corectă de Ribavirin BioPartners, în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului pe care îl aveți în grijă.

Vi se vor face **teste sanguine standard** pentru a verifica funcția rinichiului, a ficatului sau a sângelui dumneavoastră.

- Testele sanguine vor fi efectuate regulat pentru a ajuta medicul să știe dacă acest tratament are efect.
- În funcție de rezultatele acestor teste, medicul dumneavoastră poate modifica/ajusta numărul de comprimate pe care dumneavoastră sau copilul pe care îl aveți în grijă trebuie să le luați, vă poate prescrie o altă mărime de ambalaj de Ribavirin BioPartners și/sau modifica perioada de timp în care trebuie să luați acest tratament.
- Dacă prezentați sau dezvoltați afecțiuni renale sau hepatice severe, acest tratament va fi oprit.

Doza obișnuită, calculată în funcție de greutatea pacientului, este prezentată în tabelul de mai jos:

1. Căutați linia care arată greutatea adultului sau copilului/adolescentului.
Atenționare: Nu administrați dacă vârsta copilului este mai mică de 3 ani.
2. Citiți conform acelei linii numărul de comprimate pe care trebuie să le luați.
Atenționare: Dacă instrucțiunile primite de la medicul dumneavoastră sunt diferite de cantitățile menționate în tabelul de mai jos, urmați instrucțiunile medicului.
3. Dacă aveți orice întrebare referitoare la doză întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

Ribavirin BioPartners comprimate filmate pentru administrare orală – doză în funcție de greutatea corporală		
Dacă greutatea persoanei adulte este (kg)	Doza obișnuită zilnică de Ribavirin BioPartners	Numărul de comprimate de 200 mg
< 65	800 mg	2 comprimate dimineața și 2 comprimate seara
65 - 80	1000 mg	2 comprimate dimineața și 3 comprimate seara
81 - 105	1200 mg	3 comprimate dimineața și 3 comprimate seara
> 105	1400 mg	3 comprimate dimineața și 4 comprimate seara
Dacă greutatea	Doza obișnuită	Numărul de comprimate de 200 mg

copilului/adolescentului este (kg)	zilnică de Ribavirin BioPartners	
47 - 49	600 mg	1 comprimat dimineața și 2 comprimate seara
50 - 65	800 mg	2 comprimate dimineața și 2 comprimate seara
> 65	<i>vezi doza la adulți și numărul corespunzător de comprimate filmate</i>	

Luați doza recomandată cu apă, în timpul mesei. Nu mestecați comprimatele filmate. Pentru pacienții copii și adolescenți care nu pot înghiți comprimatele, este disponibilă o soluție orală de ribavirină.

Atenționare: Ribavirin BioPartners se utilizează numai în asociere cu interferon alfa-2b pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C. Pentru informații complete, aveți grijă să citiți punctul „Cum să utilizați” din prospectul pentru interferon alfa-2b.

Medicamentul cu interferon care este utilizat în asociere cu Ribavirin BioPartners poate provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoinjectați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ribavirin BioPartners

Informați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Ribavirin BioPartners

Dacă vă auto-administrați tratamentul, sau dacă aveți în îngrijire un copil care ia Ribavirin BioPartners în asociere cu interferon alfa-2b, luați/administrați doza de Ribavirin BioPartners omisă cât mai curând posibil în cursul aceleiași zile. Dacă a trecut o zi întreagă, discutați cu medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Vă rugăm să aveți grijă să citiți punctul “Reacții adverse posibile” din prospectul pentru interferon alfa-2b.

Ca toate medicamentele, Ribavirin BioPartners utilizat în combinație cu un medicament cu alfa interferon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să îl anunțați pe medicul dumneavoastră imediat dacă apare vreuna dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu Ribavirin BioPartners și interferon alfa-2b:

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central

Unele persoane prezintă depresie atunci când iau ribavirină în asociere cu un interferon și, în unele cazuri, acestea au prezentat gânduri de a atenta la viața altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv, aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semnele de depresie sau modificările de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu ribavirină și interferon alfa. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau solicitați tratament de urgență în cazul în care copilul prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simte deprimat sau dorește să-și facă rău singur sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

În timpul unui an de tratament cu ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b, unii copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate atât cât era așteptat. Câțiva copii nu au atins înălțimea așteptată pe o perioadă de 1-5 ani de la terminarea tratamentului.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu Ribavirin BioPartners în asociere cu un interferon alfa:

- durere toracică sau tuse persistentă; modificări ale bătăilor inimii; leșin,
- stare de confuzie; stare de depresie; gânduri de suicid sau comportament agresiv; tentativă de suicid, gânduri de a atenta la viața altora,
- senzație de amorțeală sau furnicătură,
- insomnie, tulburări de gândire sau de concentrare,
- durere severă de stomac, scaune negre sau de culoare închisă, sânge în scaun sau în urină, dureri lombare sau toracice laterale,
- senzație de durere sau de dificultate la urinare,
- sângerare nazală severă,
- febră sau frisoane care încep să apară după câteva săptămâni de tratament
- afecțiuni oculare sau auditive,
- erupții pe piele severe și trecătoare și roșeață.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 utilizator din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul asocierii ribavirinei cu un interferon alfa **la adulți**:

Reacții adverse raportate foarte frecvent:

- scăderea numărului celulelor roșii (care poate determina oboseală, scurtarea respirației, amețeli), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai susceptibil la diferite infecții),
- dificultăți de concentrare, stare de anxietate sau nervozitate, modificări ale dispoziției, stare de depresie sau iritabilitate, stare de oboseală, dificultăți de adormire sau de menținere a somnului,
- tuse, uscăciunea gurii, faringită (durere în gât),
- diaree, amețeală, febră, simptome asemănătoare gripei, durere de cap, greață, frisoane, infecție virală, vărsături, slăbiciune,
- pierderea apetitului alimentar, scădere în greutate, durere de stomac,
- uscăciunea pielii, iritație, durere sau roșeață la locul injectării, căderea părului, mâncărime, dureri musculare, înțepături musculare, durere în încheieturi și mușchi, erupții trecătoare pe piele.

Reacții adverse raportate frecvent:

- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, denumite plachete sanguine, ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerați mai ușor, scăderea anumitor globule albe numite limfocite, care ajută în lupta împotriva infecțiilor, scăderea activității glandei tiroide (ceea ce poate să vă facă să vă simțiți obosit, deprimat sau să vă amplifice sensibilitatea la frig și alte simptome), exces de zahăr sau acid uric (ca în gută) în sânge, valoare mică a calciului în sânge, anemie severă,
- infecții fungice sau bacteriene, plâns, agitație, amnezie, afectarea memoriei, nervozitate, comportament anormal, comportament agresiv, furie, stare de confuzie, lipsă de interes, tulburări mentale, tulburări ale dispoziției, vise neobișnuite, dorință de autovătămare, somnolență, tulburări de somn, lipsă de interes față de sex sau imposibilitatea de a avea activitate sexuală, vertij (stare de amețeală),
- vedere încețoșată sau anormală, iritație sau durere sau infecție oculară, ochi uscați sau umezi, modificări ale auzului sau vocii, sunete în ureche, infecții auriculare, dureri auriculare, afte (herpes simplex), modificări ale gustului, pierderea gustului, sângerări ale gingiilor sau durere la nivelul gurii, senzație de arsuri pe limbă, durere a limbii, inflamarea gingiilor, probleme ale

- dinților, migrenă, infecții respiratorii, sinuzită, sângerări nazale, tuse neproductivă, respirație rapidă sau dificilă, nas înfundat sau rinoree, sete, afecțiuni dentare,
- suflu cardiac (sunete anormale ale băților inimii), durere în piept sau disconfort, senzație de leșin, stare de rău, înroșirea feței, transpirații abundente, intoleranță la căldură sau transpirații excesive, tensiune arterială scăzută sau crescută, palpitații (bătăi neregulate ale inimii), accelerarea băților inimii,
 - balonare, constipație, indigestie, gaze intestinale (flatulență), creșterea apetitului alimentar, colon iritabil, iritația prostatei, icter (piele galbenă), scaune moi, durere în partea dreaptă în zona coastelor, ficat mărit, jenă în stomac, nevoie frecventă de a urina, eliminarea unor cantități mai mari de urină decât în mod obișnuit, infecții ale tractului urinar, urină anormală,
 - menstruații dificile, neregulate sau absente, perioade menstruale anormal de lungi sau cu pierderi mari de sânge, menstruații dureroase, tulburări ovariene sau vaginale, sâni dureroși, probleme de erecție,
 - textură anormală a părului, acnee, artrită, vânătași, eczemă (tegumente inflamate, roșii, cu senzație de mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), urticarie, sensibilitate crescută sau scăzută la atingere, afecțiuni ale unghiilor, spasme musculare, senzație de amorțeală sau furnicături, dureri ale membrelor, durere la locul injectării, durere în articulații, tremor al mâinilor, psoriazis, mâini și glezne umflate sau tumefiate, sensibilitate la lumină, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, roșeața pielii sau afecțiuni ale pielii, față umflată, ganglioni umflați (noduli limfatici umflați), senzație de tensiune în mușchi, tumori (nespecificate), instabilitate la mers, deshidratare.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

- auzul sau vederea unor imagini nereale,
- infarct miocardic, atac de panică,
- reacție de hipersensibilitate la medicament,
- inflamația pancreasului, durere osoasă, diabet zaharat,
- slăbiciune musculară.

Reacții adverse raportate rar:

- crize (convulsii),
- pneumonie,
- poliartrită reumatoidă, probleme cu rinichii,
- scaune sângerânde sau închise la culoare, durere abdominală intensă,
- sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, pierdere în greutate, dureri și umflarea articulațiilor, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor),
- vasculită.

Reacții adverse raportate foarte rar:

- sinucidere.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- gânduri de a atenta la viața altora,
- manie (entuziasm nejustificat sau excesiv),
- pericardită (inflamația învelișului cardiac), exsudat pericardic [o colecție de lichid care apare între pericard (învelișul cardiac) și inimă].

S-au raportat reacțiile adverse următoare la copii și adolescenți care au luat ribavirină și interferon alfa-2b

Reacții adverse raportate foarte frecvent:

- scăderea numărului celulelor roșii (ceea ce vă poate da senzație de oboseală, scurtarea respirației, amețală), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai sensibil la diferite infecții),
- , scăderea activității glandei tiroide (care vă poate face să vă simțiți obosit, deprimat, să crească sensibilitatea dumneavoastră la rece și alte simptome),

- depresie sau iritabilitate, dureri de stomac, stare generală proastă, tulburări de dispoziție, senzație de oboseală, dificultăți de adormire sau de menținere a somnului, infecții virale, slăbiciune,
- diaree, amețeli, febră, simptome similare gripei, dureri de cap, pierderea sau creșterea apetitului alimentar, pierdere în greutate, scăderea ratei de creștere (înălțime și greutate), dureri în partea dreaptă a toracelui, faringită (dureri în gât), frisoane, dureri de stomac, vărsături,
- piele uscată, căderea părului, iritație, durere sau roșeață la locul injectării, mâncărime, dureri musculare, durere în articulații și mușchi, erupții pe piele.

Reacții adverse raportate frecvent:

- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, denumite plachete sanguine (ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerați spontan),
- exces de trigliceride în sânge, exces de acid uric (ca în gută) în sânge, creșterea activității glandei tiroide (care poate provoca nervozitate, intoleranță la cald și transpirație excesivă, scădere în greutate, palpitații, tremor),
- agitație, mânie, comportament agresiv, tulburări de comportament, dificultăți de concentrare, instabilitate emoțională, leșin, senzație de anxietate sau de nervozitate, senzație de frig, senzație de confuzie, stare de neliniște, senzație de somnolență, lipsă de interes sau atenție, modificări de dispoziție, durere, somn de calitate slabă, somnambulism, încercări de suicid, tulburări de somn, vise neobișnuite, dorința de auto-vătămare,
- infecții bacteriene, răceală, infecții fungice, vedere anormală, ochi ușați sau umezi, infecții ale urechii, iritație, durere sau infecție oculară, modificări ale gustului, modificări ale vocii, afte, tuse, gingii inflamate, sângerări ale nasului, iritația nasului, dureri ale gurii, faringită (durere în gât), respirație rapidă, infecții respiratorii, leziuni ale buzelor și ulcerări în colțul gurii, scurtarea respirației, sinuzită, strănut, dureri la nivelul gurii, dureri ale limbii, nas înfundat sau cu secreții, dureri în gât, dureri de dinți, abcese dentare, afecțiuni ale dinților, vertij (senzație de rotire), slăbiciune,
- dureri în piept, înroșirea feței, palpitații (bătăi puternice ale inimii), ritm cardiac rapid,
- funcție hepatică anormală,
- reflux acid, durere de spate, enurezis nocturn, constipație, tulburări gastro-esofagiene sau rectale, incontinență, apetit alimentar crescut, inflamația membranei stomacului și intestinului, dereglări ale stomacului, scaune moi,
- tulburări urinare, infecții ale tractului urinar,
- perioadă menstruală dificilă, neregulată sau absentă, perioade menstruale neobișnuit de lungi și cu sângerări intense, tulburări vaginale, inflamația vaginului, dureri testiculare, apariția de trăsături corporale masculine,
- acnee, vânătăi, eczema (piele inflamată, roșie, uscată și cu mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), sensibilitate la atingere crescută sau scăzută, transpirații crescute, creșterea mișcărilor musculare, tensiune musculară, iritație sau mâncărime la locul injectării, dureri la nivelul membrelor, afecțiuni ale unghiilor, senzații de amorțeală sau furnicături, tegumente palide, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, tremurături ale mâinilor, piele de culoare roșie sau modificări la nivelul pielii, decolorarea pielii, piele sensibilă la lumina soarelui, răni la nivelul pielii, umflături ca urmare a reținerii apei în țesuturi, umflarea ganglionilor (umflarea nodulilor limfatici), tremurături, tumori (nespecificate).

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

- comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri,
- sângerări ale membranei mucoase care acoperă suprafața interioară a pleoapelor, vedere încețoșată, somnolență, intoleranță la lumină, mâncărime la nivelul ochilor, durere facială, gingii inflamate,
- disconfort toracic, dificultăți de respirație, infecții pulmonare, disconfort nazal, pneumonie, respirație șuierătoare,
- presiune arterială scăzută,
- ficat mărit,
- menstruații dureroase,

- mâncărime în zona anală (oxiuri sau ascarizi), erupții sub formă de vezicule (herpes), sensibilitate scăzută la atingere, contracții musculare, dureri la nivelul pielii, tegumente palide, exfolierea pielii, roșeață, umflarea pielii.

Încercările de autovătămare au fost de asemenea raportate la adulți, copii și adolescenți.

Ribavirin BioPartners în asociere cu un interferon alfa poate provoca, de asemenea:

- anemie aplastică, aplazia globulelor roșii (condiție în care organismul oprește sau reduce producția de globule roșii); aceasta provoacă anemie severă, simptome care ar putea include stare neobișnuită de oboseală și lipsă de energie,
- idei delirante,
- infecții ale tractului respirator superior și inferior,
- inflamarea pancreasului,
- erupții cutanate severe care pot fi asociate cu prezența unor bășici la nivelul pielii gurii, nasului, ochilor și altor membrane mucoase (eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson), necroliză epidermică toxică (prezența de vezicule (bășici) și descumarea stratului superficial al pielii).

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, în cazul asocierii ribavirinei cu un produs conținând interferon alfa:

- gândire anormală, vederea sau auzirea de lucruri care nu sunt reale, alterarea statusului mental, dezorientare,
- edem angioneurotic (umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultăți la respirație sau la înghițire), accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale).
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, tegumentele și membranele urechilor, creierul și măduva spinării)
- bronhoconstricție și anafilaxie (o reacție alergică severă, la nivelul întregului organism), tuse constantă
- probleme oculare, incluzând afectarea retinei, obstrucția arterei retiniene, inflamația nervului optic, umflarea ochilor și puncte similare firelor de bumbac (depozite albe pe retină),
- mărirea ariei abdominale, arsuri în capul pieptului, tulburări ale mișcărilor intestinale sau mișcări intestinale dureroase,
- reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (bășici), vânătași, dureri intense în membre, dureri în picioare sau șold, diminuarea distanței de mișcare, înțepeneală, sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, scăderea greutatei corporale, durere articulară și umflarea articulațiilor, leziuni cutanate și ganglioni măriți).

Ribavirin Biopartners în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b mai poate determina:

- urină închisă la culoare, tulbure sau de culoare anormală,
- dificultăți respiratorii, modificări ale modului în care bate inima dumneavoastră, durere toracică, durere la nivelul brațului stâng, durere maxilară,
- pierderea conștienței,
- incapacitate de folosire a unor părți ale corpului, slăbiciune sau pierderea forței mușchilor faciali, pierderea simțului tactil,
- pierderea vederii.

Dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să îl sunați imediat pe medic dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Dacă sunteți **pacient adult cu infecție concomitentă cu virusurile VHC/HIV și primiți tratament anti-HIV**, adăugarea Ribavirin BioPartners și peginterferonului alfa-2b vă poate crește riscul de înrăutățire a funcției hepatice datorat terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) și crește riscul de a avea acidoză lactică, insuficiență hepatică și dezvoltarea unor anomalii ale sângelui (scăderea numărului de celule roșii care transportă oxigenul, a anumitor celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor care coagulează sângele, numite plachete) (INRT).

La pacienții cu infecție concomitentă cu virusurile VHC/HIV și care primesc HAART, următoarele reacții adverse au apărut în urma utilizării asocierii ribavirină și peginterferon alfa-2b (care nu au fost prezentate mai sus în secțiunea reacțiilor adverse la adulți):

- scăderea poftei de mâncare,
- dureri de spate,
- scăderea numărului de limfocite CD4,
- metabolizare deficitară a grăsimilor,
- hepatită,
- dureri la nivelul membrelor
- candidoză orală (afte)
- valori anormale ale unor diferiți parametri de laborator.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Ribavirin BioPartners după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu utilizați Ribavirin BioPartners fără recomandarea medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă observați orice modificare în aspectul comprimatelor.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Ribavirin BioPartners

Substanța activă este ribavirina.

Un comprimat filmat conține ribavirină 200 mg.

Celelalte componente sunt:

- nucleul: celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă K25, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu
- film: hipromeloză, macrogol, dioxid de titan.

Cum arată Ribavirin BioPartners și conținutul ambalajului

Ribavirin BioPartners se prezintă sub formă de comprimat filmat rotund, de culoare albă, rotunjit pe partea superioară și inferioară.

Ribavirin BioPartners este disponibil în diverse mărimi de ambalaj conținând 84, 112, 140 sau 168 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Germania

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>