

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamento já não autorizado

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin Mylan 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Corp opac, de culoare albă, inscripționat în verde cu "riba/200" și capac opac, de culoare albă, inscripționat în verde cu "riba/200".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ribavirin Mylan este indicat în tratamentul hepatitei cronice C și trebuie utilizat numai în cadrul unui tratament combinat cu interferon alfa-2b [adulți, copii (cu vârsta de 3 ani și mai mari) și adolescenți]. Monoterapia cu ribavirină nu trebuie utilizată.

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

Vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru interferon alfa-2b în ce privește informațiile de prescriere specifice respectivului medicament.

Pacienți netratați anterior

Pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): Ribavirin Mylan este indicat, în asociere cu interferon alfa-2b, în tratamentul pacienților adulți care suferă de oricare tip de hepatită cronică C, cu excepția genotipului 1, netratați anterior, care nu prezintă decompensare hepatică, cu valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și care prezintă acid ribonucleic viral al hepatitei C (ARN-VHC) pozitiv (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de minimum 3 ani și adolescenți): Ribavirin Mylan este indicat, în tratamentul regim combinat cu interferon alfa-2b, în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de 3 ani și mai mari, care suferă de toate tipurile de hepatită cronică C, cu excepția genotipului 1, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care prezintă ARN-VHC pozitiv în ser. Când este luată decizia de a nu întârzia tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere poate induce o inhibare a creșterii care poate fi ireversibilă la unii pacienți. Decizia de instituire a tratamentului trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Pacienți la care tratamentul anterior a eșuat

Pacienți adulți: Ribavirin Mylan este indicat, în asociere cu interferon alfa-2b, pentru tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care au răspuns anterior (cu normalizarea ALT la sfârșitul tratamentului) la monoterapia cu interferon alfa, dar care au recidivat ulterior (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Vă rugăm să consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru interferon alfa-2b pentru informații specifice privind administrarea acestui medicament.

Doza

Doza de Ribavirin Mylan se calculează pe baza greutății corporale a pacientului (**Tabelul 1 Doza de Ribavirin Mylan în funcție de greutatea corporală**). Capsulele de ribavirină se administrează pe cale orală, zilnic, fracționate în două prize (dimineața și seara), cu alimente.

Pacienți adulți: Ribavirin Mylan trebuie utilizat în asociere cu interferon alfa-2b (3 milioane unități internaționale [milioane UI] de trei ori pe săptămână).

Schema de administrare trebuie selectată pe baza eficacității și siguranței anticipate a terapiei asociate pentru un anumit pacient (vezi pct. 5.1).

Tabelul 1 Doza de Ribavirin Mylan în funcție de greutatea corporală		
Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza zilnică de Ribavirină Mylan	Numărul de capsule de 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

Ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b:

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, se recomandă ca pacienții să fie tratați timp de cel puțin șase luni. În cursul aceluiași studii clinice în care pacienții au fost tratați timp de un an, pacienții care nu au prezentat un răspuns virologic după șase luni de tratament (valori ARN-VHC sub limita inferioară a detectării) erau improbabil să dezvolte răspunsuri virologice susținute (valori ARN-VHC sub limita inferioară a detectării la șase luni după întreruperea tratamentului).

Durata tratamentului – pacienți netratați anterior

- Genotipurile non-1: Decizia de a prelungi terapia până la un an pentru pacienții cu ARN-VHC negativ după șase luni de tratament trebuie să se bazeze pe alți factori prognostici (de exemplu, vârsta > 40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Durata tratamentului – Reluarea tratamentului

- Genotip 1: La pacienții care au ARN-VHC negativ după șase luni de tratament, acesta trebuie continuat pentru o perioadă de încă șase luni (adică, un an în total).

- Genotipurile non-1: Decizia de a prelungi terapia până la un an pentru pacienții cu ARN-VHC negativ după șase luni de tratament trebuie să se bazeze pe alți factori prognostici (de exemplu, vârsta >40 ani, sex masculin, fibroză în punți).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de 3 ani și mai mari și adolescenți):

Notă: Pentru pacienții cu greutatea corporală < 47 kg sau care sunt incapabili să înghită capsule, există disponibilă soluția orală de ribavirină și trebuie utilizată corespunzător.

La copii și adolescenți doza este determinată de greutatea corporală pentru Ribavirin Mylan și de suprafața corporală pentru interferon alfa-2b.

Doza care trebuie administrată pentru terapia combinată cu interferon alfa-2b: la copii și adolescenți. În studiile clinice efectuate la această categorie de pacienți, ribavirina și interferonul alfa-2b au fost utilizate în doze de 15 mg/kg și zi, respectiv 3 milioane unități internaționale (milioane UI)/m² de trei ori pe săptămână (**Tabelul 2**).

Tabelul 2 Doza la copii și adolescenți de Ribavirin Mylan în funcție de greutatea corporală când se utilizează în asociere cu interferon alfa-2b la copii și adolescenți		
Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza zilnică de ribavirină	Numărul de capsule de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 capsule ^a
50 - 65	800 mg	4 capsule ^b
>65	Vezi tabelul de doze pentru adulți (Tabelul 1)	

^a1 dimineața, 2 seara

^b2 dimineața, 2 seara

Durata tratamentului la copii și adolescenți

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

Modificarea dozei pentru toți pacienții

Dacă apar reacții adverse severe sau valori anormale la testele de laborator în timpul terapiei cu Ribavirin Mylan și interferon alfa-2b, se modifică dozele pentru fiecare medicament, dacă este cazul, până la remiterea reacțiilor adverse. În studiile clinice au fost elaborate recomandări pentru modificarea dozelor (vezi Recomandări pentru modificarea dozelor, **Tabelul 3 Recomandări pentru modificarea dozelor**). Deoarece aderența poate fi importantă pentru rezultatul terapiei, doza trebuie menținută cât mai aproape posibil de doza standard recomandată. Nu poate fi exclus potențialul impact negativ al reducerii dozei de ribavirină asupra rezultatelor privind eficacitatea.

Tabelul 3 Recomandări pentru modificarea dozelor pentru terapia combinată în funcție de parametri de laborator			
Valori ale testelor de laborator	Se reduce numai doza zilnică de Ribavirină Mylan (vezi nota 1), dacă:	Se reduce numai doza de interferon alfa-2b (vezi nota 2), dacă:	Se întrerupe administrarea asocierii terapeutice când valoarea testelor de mai jos este raportată:**
Hemoglobină	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adulți: Hemoglobina la pacienții cu antecedente de boală cardiacă stabilă Copii și adolescenți: nu se aplică (vezi pct. 4.4)	≥ 2g/dl scădere a hemoglobinei pe parcursul oricărei perioade de 4 săptămâni din timpul tratamentului (reducere permanentă a dozei)		< 12g/dl după 4 săptămâni de reducere a dozei

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	-	Adulți $< 50 \times 10^9/l$ Copii și adolescenți $< 70 \times 10^9/l$	Adulți $< 25 \times 10^9/l$ Copii și adolescenți $< 50 \times 10^9/l$
Bilirubină directă	-	-	2,5 x LSVN**
Bilirubină indirectă	$> 5\text{mg/dl}$	-	Adulți $> 4 \text{ mg/dl}$ Copii și adolescenți $> 5 \text{ mg/dl}$ (pentru > 4 săptămâni)
Creatinină serică	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Clearance la creatinină	-	-	Întrerupeți Ribavirin Mylan, dacă Clcr $< 50 \text{ ml/min}$
Alanin aminotransferază (ALT)/Aspartat aminotransferază (AST)	-	-	2 x valoarea inițială și $> 10 \times \text{LSVN}^*$ sau 2x valoarea de bază și $> 10 \times \text{LSN}^*$

* Limita superioară a valorilor normale

** Vezi RCP pentru interferon alfa-2b pentru modificarea dozei și întreruperea tratamentului

Nota 1: la pacienții adulți, prima reducere a dozei de Ribavirin Mylan este cu 200 mg pe zi (cu excepția pacienților tratați cu 1400 mg pe zi, la care reducerea dozei ar trebui să fie cu 400 mg pe zi). Dacă este nevoie, a doua reducere a dozei de Ribavirin Mylan se face cu încă 200 mg pe zi. La pacienții la care doza de Ribavirin Mylan este redusă la 600 mg zilnic, se va administra o capsulă de 200 mg dimineața și două capsule de 200 mg seara.

La copiii și adolescenții tratați cu Ribavirin Mylan și interferon alfa-2b, se reduce doza de Ribavirin Mylan până la $7,5 \text{ mg/kg}$ și zi.

Nota 2: la pacienții adulți și la copii și adolescenții tratați cu Ribavirin Mylan și interferon alfa-2b, se reduce la jumătate doza de interferon alfa-2b.

Grupe speciale de pacienți

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală: Farmacocinetica ribavirinei este modificată la pacienții cu disfuncție renală datorită reducerii clearance-ului aparent al creatininei la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă evaluarea funcției renale la toți pacienții, înainte de inițierea administrării de Ribavirin Mylan. Pacienții cu clearance-ul creatininei $< 50 \text{ ml/minut}$ nu trebuie tratați cu Ribavirin Mylan (vezi pct. 4.3). Subiecții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu mai multă atenție privind apariția anemiei. Dacă valoarea creatininei serice crește la $> 2 \text{ mg/dl}$ (**Tabelul 3 Recomandări pentru modificarea dozelor**), trebuie întreruptă administrarea de Ribavirin Mylan și interferon alfa-2b.

Utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu apare nicio interacțiune farmacocinetică între ribavirină și funcția hepatică (vezi pct. 5.2). Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de Ribavirin Mylan pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Utilizarea ribavirinei este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau ciroză decompensată (vezi punctul 4.3).

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

Copii și adolescenți: Ribavirin Mylan poate fi utilizat în asociere cu interferon alfa-2b la copiii cu vârsta de 3 ani și mai mari și la adolescenți. Alegerea formei farmaceutice se bazează pe caracteristicile individuale ale pacientului (vezi pct. 4.1). Siguranța și eficacitatea Ribavirin Mylan împreună cu interferonul pegilat sau alte forme de interferon (adică altul decât alfa-2b) nu au fost evaluate la acești pacienți.

Pacienții infectați concomitent cu VHC/HIV: Pacienții tratați cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT) în asociere cu ribavirină și interferon alfa-2b pot prezenta risc crescut de toxicitate mitocondrială, acidoză lactică și decompensare hepatică (vezi pct. 4.4). Consultați și informațiile relevante pentru medicamentele antiretrovirale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3). Tratamentul cu Ribavirin Mylan nu trebuie inițiat până nu există un test de sarcină negativ, efectuat imediat înainte.
- Alăptare.
- Afecțiuni cardiace severe în antecedente, incluzând cardiopatie instabilă sau necontrolată, în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu afecțiuni medicale severe, debilitante.
- Pacienți cu insuficiență renală cronică sau un clearance al creatininei < 30 ml/minut și/sau hemodializă.
- Insuficiență hepatică severă (Clasa B sau C în clasificarea Child-Pugh) sau ciroză hepatică decompensată.
- Hemoglobinopatii (de exemplu: talasemie, siclemie)
- Inițierea peg-interferonului alfa-2b este contraindicată la pacienți cu VHC/HIV cu ciroză și clasa 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 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 de 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 ideile 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 oricăror semne sau simptome 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 de ribavirină 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 ribavirină în asociere 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 ribavirinei și a interferonului alfa-2b sau 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.

Copii și adolescenți: Creșterea și dezvoltarea:

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibarea creșterii. Datele pe termen lung disponibile la copiii tratați prin terapie combinată cu interferon pegilat/ribavirină indică o întârziere substanțială a creșterii. Treizece și doi la sută (30/94) dintre pacienți au demonstrat o scădere a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 percentile la 5 ani după terminarea tratamentului (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% (n=20) dintre copii, deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acei copii și s-a demonstrat că 12 au continuat să aibă deficit de înălțime > 15 percentile, la 10 până la 12 ani după terminarea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii 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 se ia în considerare că tratamentul în asociere induce o inhibare a creșterii care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți.
- 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. Deși datele sunt limitate, nu au fost observate efecte pe termen lung asupra maturizării sexuale pe parcursul studiului observațional de urmărire cu durată de 5 ani.

Pe baza rezultatelor studiilor clinice, utilizarea ribavirinei în monoterapie nu este eficace și ribavirina nu trebuie utilizată singură. Siguranța și eficacitatea asocierii au fost stabilite numai folosind ribavirină capsule împreună cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b soluție injectabilă.

Tuturor pacienților din studiile specifice 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, exacerbarea simptomelor unei boli coronariene sau ambele. De aceea, Ribavirin Mylan trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boli cardiace preexistente (vezi pct. 4.3). Funcția cardiacă trebuie evaluată înaintea începerii 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 pacienți copii sau adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipersensibilitate acută: În cazul apariției unei reacții acute de hipersensibilitate (de exemplu: urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie), tratamentul cu Ribavirin Mylan 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 interferonii alfa. În rare cazuri, în cadrul terapiei asociate cu interferoni alfa s-a raportat retinopatie, incluzând 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 suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți:

Aproximativ 12 până la 21% dintre 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 valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu interferon alfa-2b, trebuie evaluate valorile TSH și orice modificare la nivel tiroidian detectată trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu interferon alfa-2b (pegilat și non-pegilat) poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat 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 Mylan și didanozină, datorită riscului de toxicitate mitocondrială (vezi pct. 4.5).
- trebuie evitată administrarea concomitentă de Ribavirin Mylan 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, tratați cu terapie antiretrovirală foarte activă (HAART), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Adăugarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asocieri cu ribavirină 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 cărora li se administrează 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 VHC. 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/ μ l. Se recomandă astfel prudența 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 asocieri 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 ribavirinei în asocieri 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 de 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, număratoarea trombocitelor, electroliți, creatinină serică, teste funcționale hepatice, acid uric). Înaintea începerii tratamentului cu Ribavirin Mylan 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 vârsta fertilă: Pe parcursul tratamentului și patru luni după întreruperea acestuia, pacientele trebuie să efectueze lunar un test de sarcină uzual. Partenerele pacienților trebuie să efectueze lunar un test de sarcină în cursul tratamentului acestora și timp de 7 luni după tratament (vezi pct. 4.6).

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

Utilizare la pacienții cu afecțiuni ereditare rare: Fiecare capsulă de Ribavirin Mylan conține 15 mg de lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Rezultatele studiilor *in vitro* care au utilizat preparate microzomale hepatice umane și de șobolan au indicat că metabolizarea ribavirinei nu este mediata 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 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).

Într-un studiu 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_{0-12} 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 Mylan și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori letale (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 plasmatică prelungit, posibilitatea interacțiunilor medicamentelor poate persista până la două luni (de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică pentru ribavirină) după oprirea tratamentului cu Ribavirin Mylan (vezi pct. 5.2).

Nu există dovezi că ribavirina interacționează cu inhibitorii de revers transcriptază non-nucleozidici 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

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

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

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

Sarcina

Ribavirin Mylan este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ribavirina este excretată în laptele uman. Datorită potențialului de reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului.

Fertilitatea

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).

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

Ribavirin Mylan 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 Ribavirin Mylan 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

Populația adultă:

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 ribavirină capsule administrată în asociere cu interferon alfa-2b, iar în alte două studii s-a analizat ribavirină capsule 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 cărora li se administrează 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 punerea 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 atribuibile 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile). 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 trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicamente
Rare:	Sarcoidoză*, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematos sistemic, vasculită, reacții alergice de hipersensibilitate incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hiperparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperpigmentare, 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, libidou scăzut, 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, mononeuropatii
Tulburări oculare	

Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, conjunctivită, iritație oculară, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale, uscăciune oculară
Rare:	Hemoragii retiniene*, retinopatii (incluzând edem macular)*, ocluzia arterei retiniene*, ocluzia venei retiniene*, nevrită optică*, edem papilar*, pierderea acuității vizuale sau defecte de câmp vizual*, exsudate retiniene
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij, afectarea/pierderea auzului, tinitus, otalgii
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*, pneumonie*, pneumonie interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Durere, 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, pigmentarea limbii
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hepatomegalie, icter, hiperbilirubinemie*
Foarte rare:	Hepatotoxicitate (incluzând letală)*
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, urticarie, 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, febră, reacțiuni pseudo-gripale, astenie, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, edeme periferice, stare generală de rău, durere la locul injectării, senzație de anormalitate, sete
Mai puțin frecvente:	Edem facial
Foarte 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 incluzând cele din experiența după punerea pe piață nu permit cuantificarea exactă a frecvenței, frecvența raportată mai sus provine din studiile clinice care au utilizat ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b (pegilat sau non-pegilat).

La 30 % dintre pacienții tratați cu Ribavirină și peginterferon alfa-2b și la 37 % dintre 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 % dintre pacienții adulți și 7 % dintre copiii 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 capsule 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 gută, 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 capsule 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 scăderii în greutate, anemiei și neutropeniei. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși exista 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, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți (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 centilelor greutății și înălțimii au fost de 15 centile, respectiv de 8 centile), iar viteza de creștere a fost inhibată (< 3 centile la 70 % dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 de săptămâni după tratament, scăderea medie față de debut a centilelor greutății și înălțimii a continuat să existe, cu 3 centile, respectiv 7 centile, iar la 20 % dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Nouăzeci și patru din cei 107 copii au fost înrolați în studiul de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani. Efectele asupra

creșterii au fost mai scăzute în cazul copiilor tratați timp de 24 săptămâni față de cei tratați timp de 48 săptămâni. Începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, în rândul copiilor tratați timp de 24 sau 48 săptămâni, percentila înălțimii corespunzătoare vârstei a scăzut cu 1,3, respectiv 9,0 percentile. Douăzeci și patru la sută (11/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și 40% (19/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni au prezentat o scădere a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 percentile începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung comparativ cu percentilele inițiale din perioada pre-tratament. La unsprezece la sută (5/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și la 13% (6/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni s-a observat o scădere față de valorile inițiale pre-tratament > 30 a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung. Referitor la greutate, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, percentilele greutății corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,3 și 5,5 percentile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Referitor la IMC, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, percentilele IMC-ului corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,8 și 7,5 percentile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Scăderea valorii medii a percentilei creșterii în înălțime la 1 an din perioada de urmărire pe termen lung a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertară. Scăderile scorului Z pentru înălțime, greutate și IMC observate în timpul fazei de tratament în comparație cu populația standard nu au revenit în întregime la valorile normale la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung în cazul copiilor tratați timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.4).

În faza de tratament a acest studiu, cele mai frecvente reacții adverse la toți subiecții au fost febra (80%), cefaleea, (62%), neutropenia (33%), oboseala (30%), anorexia (29%) și eritemul la locul injectării (29%). Numai 1 pacient a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenie). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse grave au fost raportate la 7% (8/107) dintre toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1%), durere în extremități (1%), cefalee (1%), neutropenie (1%) și febră (4%). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8%), agresivitatea (3%), marea (2%), depresia/starea depresivă (4%) și hipotiroidismul (3%) și 5 pacienți 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 percentilei înălțimii (scădere medie a percentilei de 9) și a percentilei greutății (scădere medie de 17) 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 percentile, care este sub media populației standard și mai puțin decât creșterea inițială medie (48 percentile). Douăzeci și unu (21%) din 97 copii au avut o scădere >15 percentile a ratei de creștere în înălțime, dintre care, 10 din 20 de copii au avut o scădere >30 percentile a ratei de creștere în înălțime de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acei copii și s-a demonstrat că 12 au continuat să aibă deficit de înălțime > 15 percentile, la 10 până la 12 ani după terminarea tratamentului. 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, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți. În special, scăderea valorii medii a percentilei 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, febra,

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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). 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 ribavirină 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, nazofaringită, 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:	Tranșocitopenie, 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:	Nevralgia, letargie, hiperactivitate psihomotorie
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale
Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, keratită, încheșurarea

	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, rinoree 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, glossită, reflux gastroesofagian, tulburări rectale, tulburări gastro-intestinale, 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:	Alopexia, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Pierdere de păr, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, eczeme, hiperhidroză, acnee, afecțiuni ale pielii, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare ale pielii, xerodermie, eritem, echimoze
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare, dermatită atopică, exfolierea tegumentului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralgiile, mialgiile, 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 al 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, febră, boală pseudo-gripală, astenie, stare generală de rău, iritabilitate

Frecvente:	Durere toracică, edeme, durere, prurit la locul injectării, erupții cutanate la locul injectării, uscarea zonei locului 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 și a 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.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice efectuate cu ribavirină utilizată în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b, supradozajul maxim raportat a fost de 10 g ribavirină (50 capsule a câte 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 datorată supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Ribavirina (Ribavirin Mylan) 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 peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b își exercită efectele împotriva VHC.

Efecte farmacodinamice

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.

Eficacitate și siguranță în studiile clinice

Populația adultă

Utilizarea ribavirinei în asociere cu peginterferon alfa-2b sau 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 capsule 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. Acest aspect a fost valabil în cazul tuturor genotipurilor VHC, îndeosebi pentru Genotipul 1, la care rata recăderii a fost diminuată cu 30 %, în comparație cu cea produsă de interferonul alfa-2b administrat în monoterapie.

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 Genotipul 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 $\leq 10,6$ mg/kg ribavirină (**Tabel 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 ribavirină + peginterferon alfa-2b (în funcție de doza de ribavirină [mg/kg], genotipul și încărcătura virală)				
Genotip VHC	Doza de ribavirină (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 %	25 %
	> 10,6	71 %	52 %	41 %
Genotip 1 > 600000 UI/ml	Toate	30 %	27 %	23 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	Toate	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	75 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

Într-un studiu clinic separat, 224 pacienți cu genotip 2 sau 3 au fost tratați cu peginterferon alfa-2b 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociație cu ribavirină 800 mg – 1400 mg p.o. timp de 6 luni (în funcție de greutatea corporală, numai 3 pacienți care cântăreau > 105 kg au fost tratați cu doza de 1400 mg) (**Tabelul 7**). douăzeci și patru % aveau fibroză în punți sau ciroză (Knodel 3/4).

Tabelul 7. Răspuns virologic la sfârșitul tratamentului, răspunsul virologic susținut și recăderea în funcție de genotipul VHC și încărcătura virală*			
	ribavirină 800-1400 mg pe zi plus peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg o dată pe săptămână		
	Răspunsul la sfârșitul tratamentului	Răspunsul virologic susținut	Recăderea
Toți pacienții	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Orice subiect cu valori nedetectabile de ARN-VHC, în săptămâna a 12-a de urmărire și fără date în săptămâna 24 de urmărire, a fost considerat ca având un răspuns susținut. Orice subiect fără date înainte și după săptămâna 12 de urmărire a fost considerat ca neavând răspuns la săptămâna 24 de urmărire.

Tratamentul pe perioada de 6 luni a acestui studiu a fost mai bine tolerat decât tratamentul pe un an din studiul pivot cu asocierea terapeutică; pentru întrerupere 5 % față de 14 %, pentru modificarea dozei 18 % față de 49 %.

Într-un studiu non-comparativ, 235 pacienți cu genotip 1 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină administrat în funcție de greutatea corporală. Rata globală de răspuns virologic susținut (RVS) după 24 săptămâni de tratament a fost de 50 %. Patruzeci și unu % din subiecți (97/235) au prezentat valori plasmatice nedetectabile de ARN-VHC la săptămâna 4 și săptămâna 24 de tratament. În acest subgrup, rata de răspuns virologic susținut a fost 92 % (89/97). Rata crescută de răspuns virologic susținut în acest subgrup de pacienți a fost identificată într-o analiza interimară (n=49) și confirmată prospectiv (n=48).

Date istorice limitate indică faptul că tratamentul de 48 săptămâni poate fi asociat cu o rată mai mare de răspuns susținut (11/11) și cu un risc mai mic de recădere (0/11 comparativ cu 7/96 după 24 săptămâni de tratament).

Un studiu randomizat de mari dimensiuni a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului pentru 48 de săptămâni cu două regimuri peginterferon alfa-2b/ribavirină [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg și 1 μg/kg subcutanat o dată pe săptămână, ambele în asociere cu ribavirină în doză zilnică de 800 până la 1400 mg p.o. (divizată în două prize)] și peginterferon alfa-2a 180 μg subcutanat o dată pe săptămână cu ribavirină în doză zilnică de 1000 până la 1200 mg p.o. (divizată în două prize), la 3070 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică de tip C genotipul 1. Răspunsul la tratament a fost măsurat prin Răspunsul Virologic Susținut (RVS) definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după tratament (vezi tabelul 8).

Tabelul 8. Răspunsul virologic la săptămâna 12 de tratament, răspunsul la terminarea tratamentului, rata de recidivă* și Răspunsul Virologic Susținut (RVS).

Grupul de tratament	% (numărul) pacienților		
	peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg + ribavirină	peginterferon alfa-2b 1 μg/kg + ribavirină	peginterferon alfa-2a 180 μg + ribavirină
ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Răspunsul la sfârșitul tratamentului*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidivă*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
RVS* la pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Test PCR ARN-VHC, cu o limită cantitativă inferioară de 27 UI/ml

Lipsa răspunsului virologic precoce la săptămâna 12 de tratament (ARN-VHC detectabil cu o reducere < 2 log₁₀ față de debut) a reprezentat un criteriu de întrerupere a tratamentului.

Ratele de răspuns virologic susținut au fost similare în toate cele trei grupuri de tratament. La pacienții de origine afro-americană (cunoscuți a avea un factor de prognostic rezervat pentru eradicarea VHC), tratamentul cu asocierea terapeutică peginterferon alfa-2b (1,5 μg/kg)/ribavirină a rezultat într-o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu doza de peginterferon alfa-2b de 1 μg/kg. Pentru doza de peginterferon alfa-2b de 1,5 μg/kg plus ribavirină, ratele răspunsului virologic susținut au fost mai mici la pacienții cu ciroză, la cei cu nivele normale ale ALT, la pacienții cu o încărcătură virală la debut > 600000 UI/ml și la pacienții > 40 de ani. Pacienții caucazieni au avut o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu afro-americanii. Rata de recidivă pentru pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului a fost de 24%.

Predictabilitatea răspunsului virologic susținut la pacienții netratați anterior

Răspunsul virologic la săptămâna 12 este definit ca cel puțin o scădere cu 2-log a încărcăturii virale sau nivele nedetectabile de ARN-VHC. Răspunsul virologic la săptămâna 4 este definit ca o scădere de cel puțin 1-log a încărcăturii virale sau nivele nedetectabile de ARN-VHC. Aceste repere temporale (săptămânile de tratament 4 și 12) s-au dovedit a avea valoare predictivă pentru răspunsul susținut (Tabelul 9).

Tabelul 9 Valoarea predictivă a răspunsului virologic din timpul tratamentului cu asocierea terapeutică peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirină 800-1400 mg						
	Negativ			Pozitiv		
	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă
Genotip 1*						
Săptămâna 4*** (n= 950)						
ARN-VHC negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 1 log a încărcăturii virale	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Săptămâna 12*** (n= 915)						
ARN-VHC negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 2 log a încărcăturii virale	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotip 2, 3**						
Săptămâna 12 (n=215)						
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 2 log a încărcăturii virale	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Genotipul 1 a primit 48 de săptămâni de tratament.

**Genotipurile 2 și 3 au primit 24 de săptămâni de tratament.

*** Rezultatele prezentate corespund unui singur moment de timp. Un pacient ar fi putut să lipsească sau să aibă rezultate diferite la săptămâna 4 sau 12.

† Aceste criterii au fost utilizate în protocol: dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade $< 2 \log_{10}$ față de debut, pacienții opresc tratamentul. Dacă ARN-VHC la săptămâna 12 este pozitiv și scade $\geq 2 \log_{10}$ față de debut, atunci retestați ARN-VHC la săptămâna 24 și, dacă este pozitiv, pacienții opresc tratamentul.

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 10**. 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 şi săptămână), iar ceilalţi 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 înrolaţi 95 pacienţi adulţi, netrataţi anterior, cu hepatită cronică C care aveau infecţie concomitentă cu HIV. Pacienţii au fost împărţiţi aleator, unii fiind trataţi cu ribavirină (800-1200 mg pe zi în funcţie de greutate) plus peginterferon alfa-2b (100 sau 150 µg pe săptămână în funcţie de greutate), iar ceilalţi cu ribavirină (800-1200 mg pe zi, în funcţie 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 excepţia pacienţilor infectaţi cu genotipurile 2 sau 3 şi cu încărcătură virală < 800000 UI/ml (Amplicor) cărora li s-a administrat tratament timp de 24 săptămâni şi au avut o perioadă de urmărire după tratament de 6 luni.

Tabelul 10 Răspunsul virologic susţinut, în funcţie de genotip, după administrarea de ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b la pacienţi cu infecţie concomitentă cu VHC/HIV						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	ribavirină (800 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg şi 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 µg pe săptămână)	ribavirină (800-1200 mg pe zi) + 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 unităţi internaţionale.

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

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

c: pacienţii < 75 kg au fost trataţi cu 100 µg pe săptămână peginterferon alfa-2b şi pacienţii ≥ 75 kg au fost trataţi cu 150 µg pe săptămână peginterferon alfa-2b.

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

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

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

Răspunsul histologic

Au fost obţinute biopsii hepatice înainte şi după tratament în Studiul 1 şi au fost disponibile pentru 210 din cei 412 subiecţi (51 %). Atât scorul Metavir, cât şi gradul Ishak au scăzut printre subiecţii 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 şi -1,2 pentru Ishak) şi stabilă (-0,1 pentru Metavir şi -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 susţinut au arătat o îmbunătăţire şi nici unul dintre pacienţi 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 pacienţilor infectaţi cu VHC genotipul 3.

Pacienți tratați anterior

- Retratarea eșecurilor terapeutice anterioare (pacienți cu recădere sau non-responsivi) cu peginterferon alfa-2b în asociere cu ribavirină:

Într-un studiu non-comparativ, 2293 pacienți cu fibroză moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa în asociere cu ribavirină, au fost retratați cu peginterferon alfa-2b, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină în doză ajustată în funcție de greutatea corporală. Eșecul la terapia anterioară a fost definit ca recădere sau lipsa răspunsului (ARN-VHC pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni).

Pacienții care au prezentat ARN-VHC negativi în săptămâna 12 de tratament, au continuat tratamentul timp de 48 săptămâni și au fost urmăriți 24 săptămâni de la terminarea tratamentului. Răspunsul la săptămâna 12 a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil după 12 săptămâni de tratament. Răspunsul virologic susținut (RVS) a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 săptămâni după tratament (Tabelul 11).

Tabelul 11 Ratele de răspuns la reluarea tratamentului în cazul eșecului tratamentului anterior					
	Pacienți cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 de tratament și RVS, în cazul reluării tratamentului				
	interferon alfa/ribavirină		peginterferon alfa/ribavirină		Populația globală*
	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS % (n/N) ÎÎ 99 %	Răspunsul la săptămâna 12 % (n/N)	RVS % (n/N) ÎÎ 99 %	RVS % (n/N) ÎÎ 99 %
Răspuns global	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	51,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Răspuns anterior					
Recădere	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 58,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 49,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	75,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,6 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Scor de fibroză METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

Încărcătură virală inițială					
ÎV mare (>600000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
ÎV mică (≤600000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Lipsa răspunsului definită ca ARN-VHC seric/plasmatic pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni. Concentrația plasmatică a ARN-VHC este măsurată cu ajutorul unui test cantitativ bazat pe cercetare, a reacției de polimerizare în lanț (PCR), într-un laborator central.

*Populația în intenție de tratament a inclus 7 pacienți la care nu au putut fi confirmate cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior.

Per total, aproximativ 36 % (821/2286) dintre pacienți au avut concentrații plasmatice de ARN-VHC nedetectabile în săptămâna 12 de tratament, măsurate cu ajutorul unui test bazat pe cercetare (limita de detecție fiind de 125 UI/ml). În cadrul acestui subgrup, a existat o rată de răspuns virologic susținut de aproximativ 56 % (463/823). În cazul pacienților care au suferit un eșec anterior al terapiei cu interferon non-pegilat sau cu interferon pegilat și care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna 12, ratele de răspuns susținut au fost de 59 %, respectiv de 50 %. Dintre cei 480 de pacienți cu reducerea încărcăturii virale > 2 log, dar cu virus detectabil în săptămâna 12, 188 de pacienți au continuat tratamentul. La acești pacienți, RVS a fost 12 %.

Pacienții care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon pegilat alfa/ribavirină au avut șanse mai mici de a obține un răspuns la săptămâna 12 la reluarea tratamentului, comparativ cu cei care nu au răspuns la tratamentul cu interferon non-pegilat alfa/ribavirină (12,4 % comparativ cu 28,6 %). Totuși, dacă s-a obținut un răspuns la săptămâna 12, a existat o diferență mică în ceea ce privește RVS indiferent de tratamentul anterior sau răspunsul anterior la tratament.

- 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 urmăritți 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 nonpegilat (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 362 pacienți, respectiv a 327 pacienți. În cadrul studiilor, doisprezece 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 nonpegilat (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 (incluzând carcinom hepatocelular).

Copii și adolescenți

Ribavirină în asociere cu peginterferon alfa-2b

Pe baza genotipului VHC și a încărcării virale inițiale, într-un studiu multicentric au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil și au fost tratați cu ribavirină 15 mg/kg și zi plus interferon alfa-2b pegilat 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ o dată pe săptămână pentru o perioadă de 24 săptămâni sau 48 săptămâni. Toți pacienții au fost urmărit pentru o perioadă de 24 de săptămâni după tratament. Tratamentul a fost administrat la un număr total de 107 pacienți dintre care 52% au fost femei, 89% caucazieni, 67% au avut VHC Genotipul 1 și 63% au avut o vârstă mai mică de 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu hepatită C de intensitate ușoară sau moderată. Din cauza lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și a riscului potențial de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii terapeutice dintre ribavirină și interferonul pegilat alfa-2b trebuie evaluat cu atenție în această populație (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt sumarizate în **Tabelul 12**.

Tabelul 12 Ratele de răspuns virologic susținut ($n^{a,b}$ (%)) la copii și adolescenți netratați anterior, în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții $n = 107$		
	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93 %)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipul 4	-	4/5 (80 %)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni după tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce acelor pacienți cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

Ribavirina 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/ m^2 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 13**.

Tabelul 13 Răspunsul virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior	
	ribavirină 15 mg/kg și zi + interferon alfa-2b 3 milioane UI/m^2 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

Ribavirin în asociere cu peginterferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durată de 5 ani a înrolat 94 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament într-un studiu multicentric. Dintre aceștia, șaiszeci și trei au prezentat 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 24 sau 48 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină. La sfârșitul celor 5 ani, 85% (80/94) dintre pacienții înrolați și 86% (54/63) dintre pacienții cu răspuns susținut au încheiat studiul. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți cu RVS nu a recidivat pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani.

Ribavirin în asociere cu interferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durată de 5 ani a înrolat 97 de 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 de 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 răspuns 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 farmacologice

Absorbție

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 $ASC_{0-\infty}$ după doze unice de 200-1200 mg ribavirină. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5000 l. Ribavirina nu se leagă de proteinele plasmatiche.

Distribuție

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.

Metabolizare

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.

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.

Eliminare

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 partenerii 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_{12h} , 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_{12h} 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 de 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 farmacocinetica 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-lui 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 peginterferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice ale ribavirină și peginterferon alfa-2b după administrarea în doze repetate la copii și adolescenți cu hepatită cronică C au fost evaluate în timpul unui studiu clinic. La copii și adolescenți cărora li s-a administrat o doză de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână peginterferon alfa-2b ajustată pe baza suprafeței corporale, raportul estimat al expunerii în timpul intervalului de administrare, transformat logaritmice, se preconizează a fi cu 58% (Î 90%: 144-177%) mai mare decât cel observat la adulți cărora li se administrează 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și săptămână. Datele farmacocinetice ale ribavirinei (standardizat conform schemei de dozare) în acest studiu au fost similare cu cele raportate într-un studiu anterior cu ribavirină în asociere cu interferon alfa-2b la copii și adolescenți și la pacienții adulți.

Ribavirina în asociere cu interferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice în cazul administrării de doze repetate de ribavirină capsule 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 14**. Farmacocinetica ribavirinei și interferon alfa-2b (normalizare doze) sunt similare la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 14. Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după doze repetate (V _C %) pentru interferon alfa-2b și ribavirină capsule 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 (milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,77 (87)	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 0, 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 neuro-comportamentală 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 au 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

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Povidonă

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

Inscripționarea capsulei:

Shellac,
Propilenglicol
Soluție de amoniac, concentrată
Oxid de fier galben (E 172)
Indigotină (E 132)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane: 36 luni
Blistere: 36 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane; A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Blistere: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ribavirin Mylan capsule este ambalată în:

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închis cu capac cu filet din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimi de ambalaj cu 84, 112, 140 și 168 capsule.

Blistere:

Cutie de carton a câte 56 sau 168 capsule ambalate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

Blistere cu unități dozate:

Cutie de carton a câte 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 capsule ambalate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 Iunie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Medicamento já não autorizado

ANEXA II

- A. FABRICANT(ȚI) RESPONSABIL(ȚI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANT(ȚI) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Marea Britanie

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

B. CONDITII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

- **Condiții sau restricții privind furnizarea și utilizare 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).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

RPAS-uri

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACIA MEDICAMENTULUI

În acest caz.

Medicamento já não autorizado

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamento já não autorizado

A. ETICHETAGEM

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin Mylan 200 mg capsule
Ribavirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56x1 capsule
84x1 capsule
112x1 capsule
140x1 capsule
168x1 capsule
56 capsule
84 capsule
112 capsule
140 capsule
168 capsule

5. MODUL SI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Flacoane - A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Blistere – Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

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**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seri

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Ribavirin Mylan capsule

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Etichetă de flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin Mylan 200 mg capsule
Ribavirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 capsule
112 capsule
140 capsule
168 capsule

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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 30°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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERELE CU UNITĂȚI DOZATE

PVC/Aclar - Aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ribavirin Mylan 200 mg capsule

Ribavirină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Generics [UK] Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. PROSPECTUS

Prospect: Informații pentru utilizator

Ribavirin Mylan 200 mg capsule

ribavirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ribavirin Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ribavirin Mylan
3. Cum să utilizați Ribavirin Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ribavirin Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ribavirin Mylan și pentru ce se utilizează

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

Pacienți netratați anterior:

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

Pacienți adulți tratați anterior:

Asocierea Ribavirin Mylan 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 la care boala a prezentat recădere.

Nu există informații privind siguranța sau eficacitatea utilizării Ribavirin Mylan cu interferonul pegilat sau alte forme de interferon (adică altul decât alfa-2b).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ribavirin Mylan

Nu utilizați Ribavirin Mylan

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

- sunteți **alergic** la ribavirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)..

- sunteți **gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă** (vezi subpunctul "Sarcina, alăptarea și fertilitatea").
- **alăptați**.
- ați avut probleme **cardiace** în ultimele 6 luni.
- aveți afecțiuni medicale severe care vă fac să vă simțiți foarte slăbit.
- aveți afecțiuni **renale** severe și/sau urmați hemodializă.
- aveți o altă afecțiune **hepatică** gravă, în afară de hepatita cronică C.
- prezentați orice **tulburări ale sângelui**, cum ar fi anemie (număr mic de celule sanguine roșii), talasemie, siclemie.
- aveți hepatită autoimună sau orice altă afecțiune la nivelul **sistemului imunitar**.
- folosiți medicamente care produc inhibarea sistemului imunitar (care vă protejează împotriva infecțiilor și a altor afecțiuni).

Copiii și adolescenții

Copiii și adolescenții nu trebuie să utilizeze asocierea terapeutică Ribavirin Mylan și interferon alfa dacă au tulburări nervoase sau mintale grave prezente sau în antecedente, cum ar fi depresii severe, gânduri de suicid sau încercări de sinucidere.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul "Nu luați" din Prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere cu acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ribavirin Mylan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

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

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

Nu este recomandată utilizarea Ribavirin Mylan în capsule. Pentru copiii cu vârsta de cel puțin 3 ani și adolescenții care au o greutate mai mică de 47 kg este disponibilă o soluție orală de ribavirină.

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

- sunteți adult care are sau a avut **tulburări nervoase sau mintale** 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 simptome asociate cu depresia (de exemplu, stare de tristețe, respingere, etc.) în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi pct 4, "Reacții adverse posibile").
- sunteți femeie la vârsta **fertilă** (vezi subpunctul „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”)
- sunteți **barbat** și partenera dumneavoastră este la vârsta fertilă (vezi subpunctul „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- ați avut anterior o boală **cardiacă** gravă sau aveți o boală cardiacă.
- aveți mai mult de **65 de ani** sau dacă aveți probleme cu rinichii.
- aveți sau ați avut orice **boală gravă**.
- aveți probleme cu **tiroida**.

În timpul tratamentului cu Ribavirin Mylan în asociere cu un interferon alfa, au fost raportate **tulburări dentare și paradentare**, 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 Ribavirin Mylan 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 Mylan 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. Fiecare pacient care semnalează probleme de scădere sau pierdere a vederii trebuie să fie examinat prompt și complet pentru evaluarea parametrilor funcției vizuale. Pacienților care au afecțiuni oculare preexistente (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 oculare sau înrăutățirea afecțiunilor oculare.

Copii și adolescenți:

Nu este recomandată utilizarea Ribavirin Mylan pentru pacienți cu vârsta sub 3 ani. Pentru copiii cu vârsta de cel puțin 3 ani și adolescenții care au o greutate mai mică de 47 kg este disponibilă o soluție orală de ribavirină.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul “Atenționări și precauții” din prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere.

Ribavirin Mylan împreună cu alte medicamente Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă luați, sunteți tratați cu sau aparțin în asociere cu ribavirină și interferoni alfa pegilați și, în consecință, poate fi un risc crescut de a dezvolta tulburări sanguine severe.

- sunteți infectați cu **Virusul Imunodeficienței Umane** (HIV- pozitiv) și cu **Virusul Hepatitei C** (VHC) și sunteți în tratament cu medicamente anti-HIV [inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (**INRT**) și/sau terapie antiretrovirală foarte activă (**HAART**)]:
 - Ribavirin Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 este recomandată utilizarea zidovudinei și ribavirinei în asociere cu interferoni alfa. Din cauza riscului de acidoză lactică (o acumulare de acid lactic în corp) 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 cărora li se administrează HAART pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice. Adăugarea tratamentului cu un interferon alfa de unul singur sau în asociere cu ribavirina poate crește riscul la acești pacienți.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul “**Ribavirin Mylan împreună cu alte medicamente**” din prospectul pentru interferon alfa-2b înainte de a începe tratamentul în asociere cu Ribavirin Mylan

Ribavirin Mylan cu alimente și băuturi

Ribavirin Mylan trebuie luat cu alimente. Vezi pct. 3.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

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

Atât pacienții, cât și pacientele trebuie să fie **deosebit de precauți** în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- **Fete sau femei** de vârstă fertilă:
Trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.
- **Bărbați:**
Nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie 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 faceți teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 4 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați mijloace contraceptive sigure în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră (vezi punctul "Nu utilizați Ribavirin Mylan").

Alăptarea

Dacă sunteți o femeie care **alăptează**, nu trebuie să luați Ribavirin Mylan. Întrerupeți alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Ribavirin Mylan.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ribavirin Mylan nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, interferonul alfa-2b poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Astfel, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă asocierea terapeutică vă provoacă stare de oboseală, somnolență sau confuzie.

Ribavirin Mylan conține lactoză

Fiecare capsulă de Ribavirin Mylan conține o cantitate mică de **lactoză**.

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți **intoleranță la unele categorii de glucide**, discutați cu el înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Ribavirin Mylan

Informații generale despre administrarea Ribavirin Mylan:

Nu administrați Ribavirin Mylan copilului pe care îl aveți în grijă, dacă acesta are **vârsta mai mică de 3 ani**.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.

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 adecvată de Ribavirin Mylan, în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului pe care îl aveți în grijă.

Vi se vor face în mod **regulat teste sanguine** 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 capsule 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 Mylan 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 recomandată, 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 capsule 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 Mylan capsule pentru administrare orală – doza în funcție de greutatea corporală		
Dacă greutatea persoanei adulte este (kg)	Doza uzuală zilnică de Ribavirin Mylan	Numărul de capsule de 200 mg
< 65	800 mg	2 capsule dimineața și 2 capsule seara
65 – 80	1000 mg	2 capsule dimineața și 3 capsule seara
81 - 105	1200 mg	3 capsule dimineața și 3 capsule seara
> 105	1400 mg	3 capsule dimineața și 4 capsule seara
Dacă greutatea copilului/ adolescentului este (kg)	Doza uzuală zilnică de Ribavirin Mylan	Numărul de capsule de 200 mg
47 – 49	600 mg	1 capsula dimineața și 2 capsule seara
50 – 65	800 mg	2 capsule dimineața și 2 capsule seara
> 65	Vezi doza la adulți și numărul corespunzător de capsule	

Capsulele de Ribavirin Mylan se beau cu apă, în timpul mesei. Nu mestecați capsulele. Pentru pacienții copii sau adolescenți care nu pot înghiți capsule, este disponibilă soluția orală de ribavirină.

Atenționare: Ribavirin Mylan se folosește în asociere cu interferon alfa-2b pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C. Pentru informații complete aveți grijă să citiți “Cum să luați” din prospectul pentru interferon alfa-2b.

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

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ribavirin Mylan

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

Dacă uitați să utilizați Ribavirin Mylan

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

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Ca toate medicamentele, acest medicament utilizat în asociere cu un interferon alfa poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil să nu apară toate aceste reacții adverse, dacă apar, ele pot necesita asistență medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie atunci când iau ribavirină în asociere cu un interferon și, în unele cazuri, aceștia au prezentat gânduri de a atenta la viața altora, 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 modificări 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, anumiți 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 1-12 ani de la terminarea tratamentului.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse care apar în timpul tratamentului 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, idee 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 dificultate la urinare,
- sângerare nazală severă,
- febră sau frisoane care încep să apară după câteva săptămâni de tratament,
- afectări oculare sau auditive,
- erupții pe piele severe sau roșeață.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după asocierea Ribavirin Mylan capsule cu un interferon alfa **la adulți**:

Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 din 10 persoane

- scăderea numărului de globule roșii (care poate determina oboseală, scurtarea respirației, amețeală), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai sensibil la anumite infecții),
- dificultăți de concentrare, anxietate sau nervozitate, modificări ale dispoziției, stare de depresie sau iritabilitate, stare de slăbiciune, insomnie sau somnolență,
- tuse, uscăciunea gurii, faringită (durere în gât),

- diaree, amețală, febră, simptome asemănătoare gripei, cefalee, greață, frisoane, infecție virală, vărsături, slăbiciune,
- pierderea apetitului alimentar, scădere în greutate, durere de stomac,
- uscăciunea pielii, iritație sau roșeață la locul injectării, căderea părului, mâncărime, dureri musculare, înțepături musculare, dureri în încheieturi și mușchi, erupții trecătoare pe piele.
- *Frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane* 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 unor anumite 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, coșmaruri, dorință de a vă face rău, somnolență, tulburări de somn, lipsă de interes față de sex sau imposibilitatea de a avea activitate sexuală, senzație de amețală),
- vedere încețoșată, durere, iritație sau infecție oculară, ochi uscați sau hiperlăcrimare, modificări ale auzului sau vocii, sunete în ureche, infecții auriculare, dureri auriculare, aftă (herpes simplex), modificări ale gustului, pierderea gustului, sângerări ale gingiilor sau dureri 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 aridă sau dificilă, nas înfundat sau rinoree, sete, afecțiuni dentare,
- suflu cardiac (sunete anormale ale băților inimii), durere în piept sau disonfort, 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, vânătăi, eczemă (tegumente inflamate, roșii, cu senzație de mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), urticarie, sensibilitate crescută sau scăzută la atingere, afecțiuni ale unghiilor, spasme musculare, amorțeală sau furnicături, dureri ale membrelor, durere la locul injectării, dureri în articulații, tremor al mâinilor, psoriazis, mâini și călcâie umflate sau tumefiate, sensibilitate la lumină, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, roșeața pielii sau afecțiuni ale pielii, față umflată, glande tumefiate (noduli limfatici umflați), senzație de tensiune în mușchi, tumori (nespecificate), instabilitate la mers, deshidratare.

Mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 de persoane

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

Rrare: afectează până la 1 din 1000 de persoane

- convulsii,
- pneumonie,
- poliartrită reumatoidă, tulburări renale,
- scaune sângărânde 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 glandelor),
- vasculită.

Foarte rare: afectează până la 1 din 10000 de persoane

- sinucidere.
- Accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- ideea de a atenta la viața altora,
- manie (entuziasm nejustificat sau excesiv),
- pericardită (inflamația învelișului cardiac), exsudat pericardic (lichid care apare între pericard – învelișul cardiac - și inimă).
- schimbarea culorii limbii

Reacții adverse la copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când a fost folosită asocierea Ribavirin Mylan și un produs conținând interferon alfa-2b la copii și adolescenți:

Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 din 10 persoane

- 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 susceptibil la diferite infecții),
- scăderea activității glandei tiroide (care vă pot da senzație de oboseală, vă poate face să vă simțiți deprimat sau să aveți sensibilitate crescută la frig 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 (la tineri și greutate), dureri în partea dreaptă a toracelui, faringită (dureri în gât), frisoane, dureri de stomac, vărsături,
- xerodermie, căderea părului, iritație, durere sau roșeață la locul injectării, mâncărime, dureri musculare, durere în articulații și mușchi, erupții trecătoare pe piele.

Frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui denumite plachete sangvine (ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerați mai ușor),

- exces de trigliceride în sânge, de acid uric (ca în gută) în sânge, creșterea activității glandei tiroide (care vă poate determina nervozitate, intoleranță la căldură și transpirații excesive, pierdere în greutate, palpitații, tremurături),
- agitație, mânie, comportament agresiv, tulburări de comportament, dificultăți de concentrare, instabilitate emoțională, leșin, sentimente 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, insomnii neobișnuite, dorința de a-și face sieși rău,
- infecții bacteriene, răceală, infecții fungice, vedere anormală, ochi uscați sau umezi, infecții ale urechii, dureri, iritație 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 ulceratii 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, modificări ale dinților, amețală (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 sângeri intense, tulburări vaginale, inflamația vaginului, dureri testiculare, apariția de trăsături corporale masculine,
- acnee, vânătași, eczemă (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 glandelor (umflarea nodulilor limfatici), tremurături, tumori (nespecificate).
- *Mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 de persoane* comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri,
- sângeri ale membranei mucoase care acoperă suprafața interioară a pleopelor, vedere încetățită, 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 la atingere scăzută, contracții musculare, dureri la nivelul pielii, tegumente palide, exfolierea pielii, roșeață, umflarea pielii.

De asemenea, a mai fost raportată încercarea de a-și face rău ses, în cazul adulților, copiilor și adolescenților.

Ribavirin Mylan în asociere cu un interferon alfa mai poate determina:

- anemie aplastică, aplazia globulelor roșii (condiție în care organismul oprește sau reduce producția de globule roșii); aceasta determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie,
- idei delirante,
- infecții ale tractului respirator superior și inferior,
- inflamația pancreasului,
- erupții severe pe piele care se pot asocia cu bășici la nivelul gurii, nasului, ochilor sau altor membrane mucoase (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson), necroliză toxică a epidermei (bășici și descuamarea stratului extern al pielii).

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, în cazul asocierii Ribavirin Mylan cu un 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),
- 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 gravă, la nivelul întregului organism), tuse constantă
- probleme oculare, incluzând afectare a retinei, obstrucția arterei retiniene, inflamația nervului optic, umflarea ochilor și puncte retiniene 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 Mylan în asociere cu 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.

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li s-a administrat Ribavirin Mylan în combinație cu peginterferon alfa-2b există un risc crescut de acidoză lactică, insuficiență hepatică și dezvoltarea unor anomalii ale sângelui (scăderea numărului de celule roșii sau de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor care coagulează sângele, numite plachete).

Următoarele reacții adverse suplimentare au apărut în urma utilizării asocierii Ribavirin Mylan și peginterferon alfa-2b în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV: candidoză orală (afte), modificări ale cantității și distribuției grăsimilor, scăderea numărului de celule albe, scăderea poftei de mâncare, creșterea enzimei gamma-glutamyltransferază (o enzimă produsă de ficat, asociată cu afectarea timpurie a celulei hepatice) dureri de spate, creșterea cantității de amilază (o enzimă prezentă în sânge) și acid lactic, hepatită, creșterea lipazei (o enzimă necesară pentru absorbția și digestia nutrienților din intestine) și dureri la nivelul membrelor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ribavirin Mylan

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra flaconul la temperaturi peste 30°C.

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare pentru capsulele ambalate în blistere.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificare a aspectului capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ribavirin Mylan

- Substanța activă este ribavirina. Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg.
- Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, povidonă. Învelișul capsulei conține gelatină și dioxid de titan (E 171). Inscripționarea învelișului capsulei conține shellac, propilenglicol, soluție de amoniac concentrată, agenți de colorare (E 172, E 132, E 171).

Cum arată Ribavirin Mylanși conținutul ambalajului

Ribavirin Mylan capsule se prezintă sub forma unei capsule, opace, de culoare albă, inscripționată cu cerneală verde.

Ribavirin Mylan capsule este disponibilă în ambalaje de diferite mărimi:

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închis cu capac cu filet din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii. Mărimi de ambalaj cu 84, 112, 140 și 168 capsule.

Blistere:

Cutie de carton a câte 56 sau 168 capsule ambalate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

Blistere cu unități dozate:

Cutie de carton a câte 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 capsule ambalate în blistere din PVC/Aclar-Aluminiu.

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

Medicul dumneavoastră vă va prescrie mărimea de ambalaj potrivită pentru dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producător

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Telford Industrial Estate,
Telford,
Shropshire, NP22 3AA
Marea Britanie

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Ceská republika

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

Danmark

Mylan AB
Tel: +46 8-555 227 50

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Mylan Sp.A
Tel: +39 02-61246921

Latvija

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tlx: +357 24656165

Latvija

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

Lietuva

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

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

Magyarország

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +49 22 5460400

Portugal

Mylan Ltd
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

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>

Medicamento já não autorizado

Anexa IV

Concluzii științifice și motive care recomandă modificarea termenilor Autorizației de Punere pe Piață

Medicamento já não autorizado

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de Evaluare PRAC referitor la RPAS-uri pentru medicamente conținând ribavirină, concluziile științifice sunt următoarele:

Acest RPAS pentru evaluare unică, cu termenul de încheiere a primirii de informații 24 iulie 2013, acoperă o perioadă de un an.

DAPP a prezentat o evaluare a unui semnal privind hiperpigmentarea limbii, așa cum a fost solicitat în RPAS anterior pentru Ribavirin Mylan. Numărul de cazuri de pigmentare a limbii raportate până în prezent cu ribavirină și/sau peginterferon alfa-2b este semnificativ, chiar dacă unele dintre acestea sunt insuficient documentate. În rapoartele din literatura de specialitate, a fost, în general, raportat un răspuns pozitiv după oprirea tratamentului antiviral (cu dispariția treptată a simptomelor), ceea ce demonstrează relația de cauzalitate cu medicamentul. Această evaluare a condus la concluzia că terapia dublă cu ribavirină și peginterferon poate induce pigmentarea limbii. De aceea, PRAC recomandă introducerea acestei reacții adverse în pct. 4.8 al RCP-ului pentru medicamentele orale care conțin ribavirină. Prospectul trebuie actualizat în conformitate.

De asemenea, s-a precizat că următoarele reacții adverse trebuie adăugate în informațiile despre produs ale tuturor medicamentelor care conțin ribavirină: tinitus, hipotensiune arterială, vasculită și ischemie cerebrovasculară. Astfel, PRAC a recomandat ca aceste reacții adverse să fie adăugate în informațiile despre produs ale acelor medicamente care nu le conțin.

Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) este de acord cu concluziile științifice adoptate de către PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor Autorizației de Punere pe Piață

Pe baza concluziilor științifice pentru medicamente conținând ribavirină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor conținând substanța activă ribavirină este favorabil, cu condiția efectuării modificărilor propuse la informațiile despre produs.

CHMP recomandă ca termenii Autorizației de Punere pe Piață să fie modificați.