

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina Sandoz 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule bianche, riempite con polvere bianca, recanti le diciture in inchiostro blu "Ribavirina 200 mg" sul cappuccio e "GG 608" sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Triterapia

Ribavirina Sandoz in combinazione con boceprevir e peginterferone alfa-2b è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite cronica C (CHC) genotipo 1 nei pazienti adulti (18 anni di età e oltre) con malattia epatica compensata, che non sono mai stati trattati in precedenza o che hanno fallito una precedente terapia.

Fare riferimento agli RCP di peginterferone alfa-2b e di boceprevir quando si usa Ribavirina Sandoz in combinazione con questi medicinali.

Biterapia

Ribavirina Sandoz è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite cronica C negli adulti, nei bambini a partire dai 3 anni di età e negli adolescenti e deve essere utilizzato solo come parte di un regime terapeutico combinato con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. La monoterapia con Ribavirina Sandoz non deve essere utilizzata.

Fare riferimento agli RCP di interferone alfa-2b e di peginterferone alfa-2b quando si usa Ribavirina Sandoz in combinazione con questi medicinali.

Non sono disponibili informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza d'uso di Ribavirina Sandoz con altre forme di interferone (per esempio diverse da alfa-2b).

Pazienti mai trattati in precedenza (naïve)

Pazienti adulti (a partire dai 18 anni): Ribavirina Sandoz è indicato per:

- triterapia - in combinazione con peginterferone alfa-2b e boceprevir per il trattamento dei pazienti adulti con infezione da virus dell'epatite cronica C genotipo 1 e con malattia epatica compensata;
- biterapia - in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b per il trattamento dei pazienti adulti con epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, con elevata alanina aminotransferasi (ALT), positivi per l'acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA);
- biterapia - per il trattamento dell'infezione da CHC in combinazione con peginterferone alfa-2b nei pazienti con cirrosi compensata e/o co-infezione da HIV clinicamente stabile (vedere il paragrafo 4.4).

Biterapia

Pazienti pediatrici (bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti):

Ribavirina Sandoz è indicato, in un regime di combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, per il trattamento di bambini a partire dai 3 anni di età e di adolescenti affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico e positivi per l'HCV-RNA.

Quando si decide di non rimandare il trattamento all'età adulta, è importante considerare il fatto che la terapia di combinazione ha indotto un'inibizione della crescita, che potrebbe essere irreversibile in alcuni pazienti. La decisione di trattare deve essere presa su base individuale, caso per caso (vedere il paragrafo 4.4).

Pazienti trattati in precedenza

Pazienti adulti: Ribavirina Sandoz è indicato per:

- triterapia - in combinazione con peginterferone alfa-2b e boceprevir per il trattamento dei pazienti adulti con infezione da virus dell'epatite cronica C genotipo 1 e con malattia epatica compensata;
- biterapia - in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b per il trattamento dei pazienti adulti con epatite cronica C mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, con elevata alanina aminotransferasi (ALT), positivi per l'acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA);
- biterapia - per il trattamento dell'infezione da CHC in combinazione con peginterferone alfa-2b nei pazienti con cirrosi compensata e/o co-infezione da HIV clinicamente stabile (vedere il paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epatite cronica C.

Ribavirina Sandoz deve essere usato in combinazione con peginterferone alfa-2b o con interferone alfa-2b (biterapia), oppure, nei pazienti adulti con infezione da virus dell'epatite cronica C genotipo 1, in combinazione con boceprevir e peginterferone alfa-2b (triterapia).

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di boceprevir, peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b per informazioni dettagliate relative alla prescrizione.

Dose da somministrare

Il dosaggio di Ribavirina Sandoz si basa sul peso corporeo del paziente. Le capsule di Ribavirina Sandoz devono essere assunte per via orale tutti i giorni, suddivise in due somministrazioni (mattutina e serale) con del cibo.

Pazienti adulti

Il dosaggio di Ribavirina Sandoz si basa sul peso corporeo del paziente (**Tabella 1**).

Ribavirina Sandoz deve essere usato in combinazione con peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) o con interferone alfa-2b (3 milioni di unità internazionali [MUI] tre volte alla settimana). La scelta del regime combinato è basata sulle caratteristiche dei pazienti. Il regime di somministrazione deve essere scelto sulla base dell'efficacia e della sicurezza previste per il trattamento di combinazione per ogni singolo paziente (vedere il paragrafo 5.1).

Fare riferimento al RCP di boceprevir per i dettagli riguardanti le modalità di somministrazione di boceprevir nella triterapia.

| Tabella 1 Dose di ribavirina basata sul peso corporeo per pazienti mono-infetti da HCV o co-infetti da HCV/HIV per qualsiasi genotipo | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| Peso del paziente (kg) | Dose quotidiana di ribavirina | Numero di capsule da 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 al mattino, 2 alla sera

^b: 2 al mattino, 3 alla sera

^c: 3 al mattino, 3 alla sera

^d: 3 al mattino, 4 alla sera

Ribavirina Sandoz in combinazione con boceprevir, peginterferone alfa-2b o con peginterferone alfa-2b:

Durata del trattamento - Pazienti Naïve

Triterapia:

Fare riferimento agli RCP di boceprevir e peginterferone alfa-2b.

Biterapia con peginterferone alfa-2b:

Prevedibilità della risposta virologica sostenuta: è altamente improbabile che i pazienti infetti con il virus di genotipo 1 che alle settimane 4 o 12 non riescono a raggiungere un HCV-RNA non rilevabile o a dimostrare un'adeguata risposta virologica ottengano una risposta virologica sostenuta; questi pazienti devono essere valutati per una possibile interruzione del trattamento (vedere anche il paragrafo 5.1).

- **Genotipo 1:**
 - nei pazienti che hanno HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di terapia, il trattamento deve essere continuato per un periodo di altri nove mesi (cioè per un totale di 48 settimane)
 - i pazienti con livelli di HCV-RNA rilevabili ma con una diminuzione del log ≥ 2 rispetto al basale alla settimana 12 di trattamento devono essere rivalutati alla settimana 24 di trattamento e, se l'HCV-RNA non è rilevabile, devono continuare l'intero ciclo di terapia (cioè un totale di 48 settimane). Tuttavia, se l'HCV-RNA è ancora rilevabile alla settimana 24 di trattamento deve essere considerata l'interruzione del trattamento
 - nel sottogruppo di pazienti con genotipo 1 e con basso carico virale (< 600.000 UI/ml) che sono diventati negativi per l'HCV-RNA alla settimana 4 e sono rimasti negativi per l'HCV-RNA alla settimana 24, il trattamento può essere interrotto dopo queste 24 settimane oppure essere continuato per altre 24 settimane (cioè per una durata totale di 48 settimane). Tuttavia un trattamento della durata totale di 24 settimane può essere associato a un rischio più elevato di recidiva rispetto a un trattamento della durata di 48 settimane (vedere il paragrafo 5.1).
- **Genotipo 2 o 3:** si raccomanda di trattare tutti i pazienti con la biterapia per 24 settimane, tranne i pazienti co-infettati con HCV/HIV, che devono ricevere 48 settimane di trattamento.
- **Genotipo 4:** in generale, i pazienti infetti con genotipo 4 sono considerati più difficili da trattare e i dati limitati provenienti dagli studi (n=66) indicano che sono compatibili con la stessa durata del trattamento con biterapia indicata per il genotipo 1.

Durata del trattamento - pazienti naïve co-infettati con HCV/HIV

Biterapia:

La durata del trattamento raccomandata con dosaggi di Ribavirina Sandoz calcolati sulla base del peso corporeo (vedere **Tabella 1**) per i pazienti co-infettati con HCV/HIV è di 48 settimane con la biterapia, a prescindere dal genotipo.

Prevedibilità della risposta e della non-risposta nella co-infezione naïve da HCV/HIV:

Una risposta virologica precoce entro la settimana 12, definita come una diminuzione della carica virale di 2 log o come livelli non rilevabili di HCV-RNA, si è dimostrata predittiva di una risposta sostenuta. Il valore predittivo negativo per una risposta sostenuta nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con Ribavirina Sandoz in combinazione con peginterferone alfa-2b è stato del 99% (67/68; Studio 1 - vedere il paragrafo 5.1). Un valore predittivo positivo del 50% (52/104; Studio 1) è stato osservato nei pazienti co-infettati con HCV/HIV che ricevevano la biterapia.

Durata del trattamento - Pazienti in ritrattamento

Triterapia:

Fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di boceprevir e peginterferone alfa-2b.

Biterapia con peginterferone alfa-2b:

Prevedibilità della risposta virologica sostenuta: tutti i pazienti, a prescindere dal genotipo, che hanno presentato un HCV-RNA sierico sotto i limiti di rilevabilità alla settimana 12 devono ricevere 48 settimane di biterapia. È improbabile che i pazienti ritrattati che non hanno ottenuto una risposta virologica alla settimana 12 (cioè HCV-RNA inferiore ai limiti di rilevabilità) ottengano una risposta virologica sostenuta dopo 48 settimane di terapia (vedere anche il paragrafo 5.1).

Il ritrattamento di durata superiore alle 48 settimane nei pazienti non responder con genotipo 1 non è stato studiato con la terapia di combinazione interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Ribavirina Sandoz 200 mg capsule rigide in combinazione con interferone alfa-2b (solo biterapia):

Durata del trattamento con interferone alfa-2b:

sulla base dei risultati degli studi clinici, si raccomanda che i pazienti siano trattati con la biterapia per almeno sei mesi. Nel corso di questi studi clinici, in cui i pazienti sono stati trattati per un anno, i pazienti che dopo 6 mesi di trattamento non avevano ottenuto una risposta virologica (HCV-RNA sotto il limite inferiore di rilevabilità) difficilmente hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA sotto il limite inferiore di rilevabilità sei mesi dopo l'interruzione del trattamento).

- Genotipo 1: nei pazienti che hanno mostrato negatività di HCVRNA dopo sei mesi di trattamento con biterapia, quest'ultimo deve essere continuato per un ulteriore periodo di sei mesi (cioè per un totale di un anno).

- **Genotipo non-1:** la decisione di prolungare il trattamento con biterapia a un anno nei pazienti con negatività di HCV-RNA dopo sei mesi di trattamento deve essere basata su altri fattori prognostici (per esempio età >40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte).

Pazienti pediatrici (biterapia):

Nota: per i pazienti con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule, fare riferimento all'RCP di ribavirina 40 mg/ml soluzione orale.

Il dosaggio per i bambini e gli adolescenti viene determinato sulla base del peso corporeo per Ribavirina Sandoz e della superficie corporea per peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b.

Dose da somministrare per la terapia di combinazione con peginterferone alfa-2b nei pazienti pediatrici:

La dose raccomandata di peginterferone alfa-2b è di 60 µg/m²/settimana per via sottocutanea in combinazione con Ribavirina Sandoz 15 mg/kg/giorno (**Tabella 2**).

Dose da somministrare per la terapia di combinazione con interferone alfa-2b nei pazienti pediatrici:

Negli studi clinici condotti in questa popolazione ribavirina e interferone alfa-2b sono stati usati rispettivamente alle dosi di 15 mg/kg/die e 3 milioni di unità internazionali (MUI)/m² tre volte alla settimana (**Tabella 2**).

| Tabella 2 Dose di Ribavirina Sandoz basata sul peso corporeo quando usata in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b nei pazienti pediatrici | | |
|---|---|-----------------------------|
| Peso del paziente (kg) | Dose quotidiana di Ribavirina Sandoz | Numero di capsule da 200 mg |
| 47-49 | 600 mg | 3 capsule ^a |
| 50-65 | 800 mg | 4 capsule ^b |
| >65 | Fare riferimento al dosaggio per gli adulti (Tabella 1) | |

^a: 1 al mattino, 2 alla sera

^b: 2 al mattino, 2 alla sera

Durata del trattamento nei pazienti pediatrici

- **Genotipo 1:** la durata raccomandata del trattamento con biterapia è di 1 anno. Dai dati clinici estrapolati sulla terapia di combinazione con interferone standard nei pazienti pediatrici (valore predittivo negativo 96% per interferone alfa-2b/Ribavirina Sandoz), è molto improbabile che i pazienti che non hanno ottenuto una risposta virologica a 12 settimane ottengano una risposta virologica sostenuta. Pertanto si raccomanda che i

bambini e gli adolescenti che ricevono la combinazione interferone alfa-2b (pegilato o non-pegilato) /Ribavirina Sandoz interrompano la terapia se alla settimana 12 l'HCV-RNA è diminuito a $<2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se presentano un HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.

- Genotipo 2 o 3: la durata raccomandata del trattamento con biterapia è di 24 settimane.
- Genotipo 4: solo 5 bambini e adolescenti con genotipo 4 sono stati trattati nello studio clinico con peginterferone alfa-2b/Ribavirina Sandoz. La durata raccomandata del trattamento con biterapia è di un anno. Si raccomanda che i bambini e gli adolescenti che ricevono peginterferone alfa-2b/Ribavirina Sandoz in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 l'HCV-RNA è diminuito a $<2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno un HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.

Aggiustamento posologico per tutti i pazienti

Terapia di combinazione:

Se durante la terapia di combinazione con Ribavirina Sandoz e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, o con Ribavirina Sandoz e peginterferone alfa-2b o boceprevir insorgono gravi reazioni avverse o anomalie dei valori di laboratorio, modificare se necessario i dosaggi come indicato nella Tabella 3 fino alla risoluzione delle reazioni avverse. Una riduzione della dose di boceprevir non è raccomandata. Nel corso degli studi clinici sono state sviluppate linee guida per l'aggiustamento posologico (vedere Linee guida per l'aggiustamento posologico, **Tabella 3**). Poiché l'aderenza al regime terapeutico può essere importante per l'esito della terapia, il dosaggio deve essere mantenuto il più possibile vicino a quello raccomandato. Il potenziale impatto negativo della riduzione della dose di ribavirina sui risultati di efficacia non può essere escluso.

| Tabella 3 Linee guida per l'aggiustamento posologico nella terapia di combinazione, basate sui parametri di laboratorio | | | |
|--|--|---|--|
| <u>Valori di laboratorio</u> | Ridurre il dosaggio quotidiano di Ribavirina Sandoz (vedere nota 1) solo se: | Ridurre il dosaggio di peginterferone alfa-2b o di interferone alfa-2b (vedere nota 2) solo se: | Interrompere la terapia di combinazione quando si riporta il seguente valore di laboratorio:** |
| Emoglobina | <10 g/dl | - | <8,5 g/dl |
| Adulti: | diminuzione | | <12 g/dl dopo 4 settimane di |

| | | | |
|---|--|---|--|
| emoglobina nei pazienti con anamnesi di malattia cardiaca stabile. Bambini e adolescenti: non applicabile (vedere il paragrafo 4.4) | dell'emoglobina ≥ 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento (riduzione permanente della dose) | | riduzione del dosaggio |
| Leucociti | - | $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 1,0 \times 10^9/l$ |
| Neutrofili | - | $< 0,75 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Piastrine | - | $< 50 \times 10^9/l$ (adulti) $< 70 \times 10^9/l$ (bambini e adolescenti) | $< 25 \times 10^9/l$ (adulti) $< 50 \times 10^9/l$ (bambini e adolescenti) |
| Bilirubina - diretta | - | - | $2,5 \times \text{ULN}^*$ |
| Bilirubina - indiretta | > 5 mg/dl | - | > 4 mg/dl (adulti) > 5 mg/dl (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b) o > 4 mg/dl (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone alfa-2b) |
| Creatinina sierica | - | - | $> 2,0$ mg/dl |
| Clearance della creatinina | - | - | Sospendere Ribavirina Sandoz se $\text{ClCr} < 50$ ml/min |
| Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) | - | - | $2 \times$ valori al basale e $> 10 \times \text{ULN}^*$ o $2 \times$ valori al basale e $> 10 \times \text{ULN}^*$ |

* Limite superiore del valore normale

** Fare riferimento all'RCP di interferone alfa-2b pegilato e interferone alfa-2b per l'aggiustamento della dose e l'interruzione della terapia.

Nota 1: Nei pazienti adulti la prima riduzione della dose di Ribavirina Sandoz si effettua con decrementi di 200 mg/die (eccetto i pazienti che ricevono 1400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere effettuata con decrementi di 400 mg/die). Se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose con decrementi di ulteriori 200 mg/die. I pazienti nei quali la dose di Ribavirina Sandoz è ridotta a 600 mg al giorno ricevono una capsula da 200 mg al mattino e 2 capsule da 200 mg alla sera. Nei bambini e negli adolescenti trattati con Ribavirina Sandoz più peginterferone alfa-2b, la prima riduzione della dose di Ribavirina Sandoz è a 12 mg/kg/die, la seconda riduzione di Ribavirina Sandoz è a 8 mg/kg/die. Nei bambini e negli adolescenti trattati con Ribavirina Sandoz più interferone alfa-2b, ridurre la dose di Ribavirina Sandoz a 7,5 mg/kg/die.

Nota 2: Nei pazienti adulti trattati con Ribavirina Sandoz più peginterferone alfa-2b, la prima riduzione della dose di peginterferone alfa-2b è a 1 µg/kg/settimana. Se necessario, la seconda riduzione della dose di peginterferone alfa-2b è a 0,5 µg/kg/settimana. Nei bambini e negli adolescenti trattati con Ribavirina Sandoz più peginterferone alfa-2b la prima riduzione della dose di peginterferone alfa-2b è a 40 µg/m²/settimana, la seconda riduzione di peginterferone alfa-2b è a 20 µg/m²/settimana. Nei pazienti adulti e nei bambini e negli adolescenti trattati con Ribavirina Sandoz più interferone alfa-2b, ridurre la dose di interferone alfa-2b della metà.

Popolazioni speciali

Uso nella compromissione renale: la farmacocinetica di ribavirina risulta alterata nei pazienti con disfunzione renale, a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente (vedere il paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Ribavirina Sandoz. I pazienti con clearance della creatinina <50 ml/minuto non devono essere trattati con Ribavirina Sandoz (vedere il paragrafo 4.3). I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere monitorati più attentamente per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Se la creatinina sierica aumenta a livelli maggiori di 2,0 mg/dl (**Tabella 3**), Ribavirina Sandoz e peginterferone alfa-2b/interferone alfa-2b devono essere sospesi.

Uso nella compromissione epatica: non sembra esserci interazione farmacocinetica tra ribavirina e la funzionalità epatica (vedere il paragrafo

5.2). Pertanto nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è richiesto un aggiustamento della dose di Ribavirina Sandoz. L'uso di ribavirina è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o cirrosi scompensata (vedere il paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti anziani (≥ 65 anni): non sembra esserci un significativo effetto correlato all'età sulla farmacocinetica di ribavirina. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, prima della somministrazione di Ribavirina Sandoz deve essere determinata la funzionalità renale (vedere il paragrafo 5.2).

Uso nei pazienti di età inferiore ai 18 anni: Ribavirina Sandoz può essere usato in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b nei bambini di 3 anni o più e negli adolescenti. La scelta della formulazione è basata sulle caratteristiche individuali del paziente. La sicurezza e l'efficacia di ribavirina con altre forme di interferone (cioè non alfa-2b) in questi pazienti non è stata valutata.

Pazienti co-infettati con HCV/HIV: i pazienti che ricevono una terapia con inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI) in associazione con ribavirina e interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b possono presentare un maggior rischio di tossicità mitocondriale, acidosi lattica e scompenso epatico (vedere il paragrafo 4.4). Fare riferimento anche alle informazioni relative ai prodotti medicinali anti-retrovirali.

Modo di somministrazione

Ribavirina Sandoz deve essere somministrato per via orale. Non è necessaria alcuna precauzione particolare per lo smaltimento o la manipolazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza (vedere i paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Ribavirina Sandoz non deve essere iniziato fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Un'anamnesi di grave malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata, nei sei mesi precedenti (vedere il paragrafo 4.4).
- Pazienti in condizioni cliniche gravi e debilitanti.
- Pazienti con insufficienza renale cronica, pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min e/o in emodialisi.
- Grave compromissione epatica (classificazione Child-Pugh B o C) o cirrosi scompensata del fegato.
- Emoglobinopatie (per esempio talassemia, anemia falciforme).

- Iniziare la terapia con peginterferone alfa-2b è controindicato nei pazienti con HCV/HIV e con cirrosi e un punteggio Child-Pugh ≥ 6 .

Bambini e adolescenti:

- Esistenza o anamnesi di gravi disturbi psichiatrici in particolare depressione grave, ideazioni suicide o tentativi di suicidio.

A causa della somministrazione concomitante di peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b:

- Epatite autoimmune o anamnesi di malattie autoimmuni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Disturbi psichiatrici e a carico del sistema nervoso centrale (SNC):

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di *follow-up*. Tra i bambini e gli adolescenti, trattati con ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b, l'ideazione suicidaria o il tentato suicidio sono stati osservati con maggiore frequenza rispetto ai pazienti adulti (2,4% vs. 1%) durante il trattamento e durante i 6 mesi di *follow-up*. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti hanno sperimentato altre reazioni avverse di tipo psichiatrico (per esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con gli interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC, inclusi comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri [ideazione omicida]), disturbo bipolare, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere monitorati attentamente per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono il medico prescrivente deve prendere in considerazione sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o se si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere il trattamento con Ribavirina Sandoz e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b e di seguire il paziente, ricorrendo a un trattamento psichiatrico se necessario.

Pazienti con presenza o anamnesi di gravi disturbi psichiatrici: se il trattamento con Ribavirina Sandoz in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b viene ritenuto necessario nei pazienti adulti con presenza o anamnesi di gravi disturbi psichiatrici, esso deve essere iniziato solo dopo che sia stata effettuata una diagnosi individuale appropriata e una gestione terapeutica del disturbo psichiatrico. L'uso di Ribavirina Sandoz e interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b nei bambini e negli

adolescenti con presenza o anamnesi di gravi disturbi psichiatrici è controindicato (vedere il paragrafo **4.3**).

Pazienti con uso/abuso di sostanze stupefacenti

I pazienti con infezione da HCV che abusano in modo concomitante di sostanze stupefacenti (alcool, cannabis etc) sono a rischio aumentato di sviluppare disturbi psichiatrici o l'esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con interferone alfa. Se il trattamento con interferone alfa in questi pazienti è considerato necessario, la presenza di co-morbidità psichiatriche e il potenziale per l'uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, prendere in considerazione un approccio interdisciplinare che comprenda l'assistenza di uno specialista in malattie mentali o in tossicodipendenza per la valutazione, il trattamento e il monitoraggio del paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o lo sviluppo di disturbi psichiatrici e di abuso di sostanze stupefacenti.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

In corso di un trattamento con interferone (standard e pegilato)/ribavirina durato fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, si sono manifestate comunemente perdita di peso e inibizione della crescita .

Dati disponibili a lungo termine in bambini trattati con la terapia di combinazione con interferone pegilato / ribavirina sono indicativi di ritardo sostanziale della crescita. Trentadue per cento (30/94) dei soggetti ha dimostrato decremento > 15 percentile in altezza per età percentile 5 anni dopo il completamento della terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Anche i dati più a lungo termine disponibili nei bambini trattati con la terapia di combinazione con interferone standard e ribavirina sono indicativi di un sostanziale ritardo nella crescita (decremento dell'altezza rispetto al basale >15° percentile) nel 21% (n=20) dei bambini, nonostante fossero ormai fuori trattamento da oltre 5 anni. Altezza finale adulta era disponibile per 14 di quei bambini e ha dimostrato che 12 di questi hanno continuato ad avere deficit di altezza > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione del rischio/beneficio caso per caso nei bambini:

Il beneficio previsto del trattamento deve essere attentamente valutato rispetto ai profili di sicurezza osservati nei bambini e negli adolescenti nel corso degli studi clinici (vedere i paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto un'inibizione della crescita, che è risultata in un'altezza ridotta in

alcuni pazienti.

- Questo rischio deve essere valutato rispetto alle caratteristiche della malattia del bambino, come l'evidenza di progressione della malattia (in particolare la fibrosi), le co-morbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la co-infezione da HIV), così come i fattori prognostici della risposta (genotipo HCV e carico virale).

Se possibile, il bambino deve essere trattato dopo la crescita puberale, in modo da ridurre il rischio di inibizione della crescita. Sebbene i dati sono limitati, nessuna evidenza di effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale è stata osservata nello studio di follow-up osservazionale di 5 anni.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, l'uso di ribavirina in monoterapia non è efficace e Ribavirina Sandoz non deve essere somministrato da sola. La sicurezza e l'efficacia di questa terapia di combinazione è stata stabilita solo utilizzando ribavirina insieme a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b soluzione iniettabile.

Tutti i pazienti selezionati negli studi sull'epatite cronica C avevano avuto una biopsia epatica prima dell'inclusione, ma in certi casi (per esempio i pazienti con genotipo 2 e 3) il trattamento può essere possibile senza conferma istologica. Devono essere consultate le linee guida di trattamento attuali per valutare se la biopsia epatica sia necessaria prima di iniziare il trattamento.

Emolisi: negli studi clinici è stato osservato un calo del livello di emoglobina a <10 g/dl in una percentuale fino al 14% dei pazienti adulti e al 7% dei bambini e degli adolescenti in trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene ribavirina non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a ribavirina può provocare un deterioramento della funzionalità cardiaca o l'esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica o entrambi. Pertanto Ribavirina Sandoz deve essere somministrato con cautela nei pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere il paragrafo **4.3**). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e monitorate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento, il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo **4.2**).

Patologie cardiovascolari: i pazienti adulti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con alterazioni cardiache pre-esistenti si raccomanda di eseguire controlli elettrocardiografici prima e in corso di trattamento.

Le aritmie cardiache (in prevalenza sopraventricolari) in genere rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del

trattamento. Non ci sono dati nei bambini o negli adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipersensibilità acuta: se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (per esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Ribavirina Sandoz deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita un'appropriate terapia medica. I rash transitori non richiedono l'interruzione del trattamento.

Alterazioni oculari: ribavirina viene utilizzata in terapia di combinazione con gli interferoni alfa. In rari casi con la terapia di combinazione con interferoni alfa sono state segnalate retinopatie, inclusi emorragie retiniche, essudati retinici, papilledema, neuropatia ottica e occlusione dell'arteria o della vena retinica, che possono provocare la perdita della vista. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a una visita oculistica basale. Ogni paziente che lamenta una diminuzione o una perdita dell'acuità visiva deve sottoporsi a un esame oculistico immediato e completo. I pazienti con disturbi oftalmici pre-esistenti (per esempio retinopatia diabetica o ipertensiva) devono sottoporsi periodicamente a esami oftalmologici durante la terapia di combinazione con gli interferoni alfa. La terapia di combinazione con gli interferoni alfa deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano nuovi disturbi oftalmici o un peggioramento degli stessi.

Funzionalità epatica: i pazienti che durante il trattamento sviluppano alterazioni significative della funzionalità epatica devono essere strettamente monitorati. Nei pazienti che sviluppano un prolungamento dei marker di coagulazione che possono indicare uno scompenso epatico il trattamento deve essere interrotto.

Potenziale di peggioramento dell'immunosoppressione: in letteratura sono state riportate pancitopenia e soppressione del midollo osseo entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di un peginterferone e di ribavirina in concomitanza con azatioprina. Questa mielotossicità si è rivelata reversibile entro 4-6 settimane dopo la sospensione della terapia antivirale HCV e di azatioprina concomitante e non si è ripresentata dopo la reintroduzione di ciascun trattamento da solo (vedere il paragrafo **4.5**).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Circa il 12-21% dei bambini trattati con ribavirina e interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato) hanno sviluppato un aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH). Un altro 4% circa ha sviluppato un decremento transitorio sotto il limite inferiore del normale. Prima dell'inizio della terapia con interferone alfa-2b, i livelli di TSH devono essere valutati e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con una terapia convenzionale. La terapia con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato)

può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nell'intervallo di normalità con una terapia farmacologica. Durante il trattamento con ribavirina e interferone alfa-2b e durante il trattamento con ribavirina e peginterferone alfa-2b è stata osservata disfunzione tiroidea. In caso vengano rilevate alterazioni della tiroide, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere monitorati ogni 3 mesi per eventuali disfunzioni tiroidee (per esempio TSH).

Co-infezione da HCV/HIV:

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere posta particolare attenzione nel caso dei soggetti HIV-positivi co-infettati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI - soprattutto ddI e d4T) associato al trattamento con interferone alfa-2b/ribavirina. Nella popolazione HIV positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica quando viene somministrata ribavirina. In particolare:

- la somministrazione concomitante di Ribavirina Sandoz e didanosina non è raccomandata, a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere il paragrafo **4.5**)
- la somministrazione concomitante di Ribavirina Sandoz e stavudina deve essere evitata, per limitare il rischio di tossicità mitocondriale sovrapposta.

Scompenso epatico nei pazienti co-infettati con HCV/HIV e con cirrosi in fase avanzata:

I pazienti co-infettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte.

L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in combinazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo sottogruppo di pazienti. Altri fattori basali nei pazienti co-infettati che possono essere associati a un più alto rischio di scompenso epatico includono il trattamento con didanosina e concentrazioni sieriche elevate di bilirubina.

I pazienti co-infettati che ricevono sia il trattamento anti-retrovirale (ARV) sia il trattamento anti-epatite devono essere attentamente monitorati, con valutazione del punteggio di Child-Pugh durante il trattamento. Nei pazienti in progressione verso lo scompenso epatico il trattamento anti-epatite deve essere immediatamente interrotto e il trattamento ARV rivalutato.

Alterazioni ematologiche nei pazienti co-infettati con HCV/HIV:

I pazienti co-infettati con HCV/HIV che ricevono il trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e HAART possono essere a rischio aumentato di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti HCV mono-infettati. Anche se

trattamento l'HCV-RNA deve essere misurato periodicamente (vedere il paragrafo 4.2).

Pazienti di sesso femminile in età fertile: le pazienti di sesso femminile devono effettuare mensilmente un test di gravidanza di routine, durante il trattamento e nei quattro mesi successivi. Le partner dei pazienti maschi devono effettuare mensilmente un test di gravidanza di routine durante il trattamento e nei sette mesi successivi (vedere il paragrafo 4.6).

Con Ribavirina Sandoz 200 mg capsule rigide il livello di acido urico può aumentare, a causa dell'emolisi; pertanto nei pazienti predisposti deve essere attentamente valutato il potenziale sviluppo di gotta.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani sia di ratto non hanno indicato alcun metabolismo di ribavirina mediato dall'enzima del citocromo P450. Ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Dagli studi di tossicità non è emersa alcuna indicazione che ribavirina provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto il potenziale di interazioni basate sull'enzima P450 è minimo.

Ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo di azatioprina, provocando eventualmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità nei pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e ribavirina in concomitanza con azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere il paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione con ribavirina e altri prodotti medicinali, a eccezione di peginterferone alfa-2b, interferone alfa-2b e antiacidi.

Interferone alfa-2b: in uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi: la biodisponibilità di ribavirina 600 mg è stata diminuita dalla co-somministrazione di un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone; l'AUC_{0-t} è diminuita del 14%. È possibile che la diminuzione di

biodisponibilità in questo studio sia stata dovuta al transito ritardato di ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici: l'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in combinazione con altri nucleosidi, ha provocato acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività può potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (per esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di Ribavirina Sandoz e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere il paragrafo **4.4**).

È stata riportata esacerbazione dell'anemia dovuta a ribavirina quando nel regime terapeutico per il trattamento dell'infezione da HIV era compresa anche zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato, a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere il paragrafo **4.4**).

Deve essere considerata la possibilità di sostituire zidovudina in un regime terapeutico anti-retrovirale (ART) combinato, se questo è già stato stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante nei pazienti con un'anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

Qualsiasi potenziale di interazione può persistere fino a due mesi (cinque emi-vite per ribavirina) dopo la sospensione della terapia con ribavirina, a causa della prolungata emivita (vedere il paragrafo **5.2**).

Non è stato dimostrato che ribavirina interagisca con gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa o con gli inibitori della proteasi.

In letteratura sono stati riportati risultati contrastanti sulla co-somministrazione di abacavir e ribavirina. Alcuni dati suggeriscono che i pazienti co-infettati da HIV/HCV che ricevono un trattamento anti-retrovirale (ART) contenente abacavir possono essere a rischio di una percentuale di risposta più bassa alla terapia con interferone pegilato/ribavirina. È necessario procedere con cautela quando i due medicinali sono co-somministrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Ribavirina Sandoz è controindicato durante la gravidanza.

Fertilità

Dati preclinici:

- Fertilità: negli studi condotti sugli animali, ribavirina ha prodotto effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere il paragrafo **5.3**).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi adeguati è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida per ribavirina, a dosi fino a un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere il paragrafo **5.3**).
- Genotossicità: ribavirina induce genotossicità (vedere il paragrafo **5.3**).

Donne in età fertile/contraccezione nei maschi e nelle femmine

Pazienti di sesso femminile: Ribavirina Sandoz non deve essere utilizzata dalle donne in gravidanza (vedere i paragrafi **4.3** e **5.3**). Le pazienti di sesso femminile devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere il paragrafo **5.3**). La terapia con ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto un risultato negativo di un test di gravidanza subito prima dell'inizio della terapia. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per quattro mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo deve essere effettuato mensilmente un test di gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento o nei quattro mesi successivi alla sospensione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno di ribavirina per il feto.

Pazienti di sesso maschile e le loro partner: le partner dei maschi in trattamento con Ribavirina Sandoz devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere i paragrafi **4.3** e **5.3**). Ribavirina si accumula nelle cellule e viene eliminata dall'organismo molto lentamente. Non è noto se la quantità di ribavirina contenuta nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna a ribavirina non abbiano mostrato un rischio aumentato di malformazioni rispetto alla popolazione in generale né alcuno schema specifico di malformazione, si deve consigliare ai pazienti di sesso maschile o alle loro partner in età fertile di ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Ribavirina Sandoz e per sette mesi dopo la conclusione del trattamento. Agli uomini le cui partner siano in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo di un preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento di ribavirina alla partner.

Gravidanza

L'uso di Ribavirina Sandoz in gravidanza è controindicato.

Allattamento

Non è noto se ribavirina venga escreta o meno nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Dati preclinici:

- Fertilità: negli studi condotti sugli animali, ribavirina ha prodotto effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere il paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi adeguati è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida per ribavirina, a dosi fino a un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere il paragrafo 5.3).
- Genotossicità: ribavirina induce genotossicità (vedere il paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ribavirina Sandoz esercita un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia l'uso in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b può avere un effetto. Pertanto i pazienti che sviluppano affaticamento, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti affinché evitino di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Pazienti adulti

Triterapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Biterapia

La sicurezza di ribavirina capsule è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti a interferone: ribavirina è stata esaminata in due studi in combinazione con interferone alfa-2b e in due studi in combinazione con peginterferone alfa-2b.

È probabile che i pazienti che sono stati trattati con interferone alfa-2b e ribavirina in seguito a recidiva da terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo di tempo inferiore manifestino un profilo di sicurezza migliore di quello descritto di seguito.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 4** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici condotti su pazienti adulti mai trattati in precedenza per 1 anno e dall'uso post-marketing. Per riferimento la **Tabella 4** elenca anche un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone, ma che sono state segnalate nel contesto della terapia dell'epatite C (in combinazione con ribavirina). Inoltre, fare riferimento agli RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferone.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse elencate sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o in seguito all'uso commerciale di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b iniezioni

| Tabella 4 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o in seguito all'uso commerciale di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b | |
|---|--|
| Sistemi e organi | Reazioni Avverse |
| Infezioni e infestazioni | |
| Molto comune | Infezioni virali, faringite |
| Comune | Infezioni batteriche (inclusa sepsi), infezioni fungine, influenza, infezioni delle vie respiratorie, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezioni delle vie urinarie |
| Non comune | Infezioni al sito di iniezione, infezioni delle basse vie respiratorie |
| Raro | Polmonite* |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | |
| Comune | Neoplasia non specificata |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Molto comune | Anemia, neutropenia |
| Comune | Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia |
| Molto raro | Anemia aplastica* |

| | |
|--|--|
| Non nota | Aplasia eritroide pura, porpora trombocitopenica idiopatica, porpora trombotica trombocitopenica |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non comune | Ipersensibilità al farmaco |
| Raro | Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata) |
| Non nota | Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, reazioni acute di ipersensibilità, compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi |
| Patologie endocrine | |
| Comune | Ipotiroidismo, ipertiroidismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Molto comune | Anoressia |
| Comune | Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito |
| Non comune | Diabete mellito, ipertrigliceridemia* |
| Disturbi psichiatrici | |
| Molto comune | Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia |
| Comune | Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, comportamento anormale, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto, |
| Non comune | Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni |
| Raro | Disturbo bipolare* |

| | |
|--|---|
| Molto raro | Suicidio* |
| Non nota | Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Mal di testa, capogiri, secchezza delle fauci, difficoltà di concentrazione |
| Comune | Amnesia, compromissione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione tremori, disgeusia |
| Non comune | Neuropatia, neuropatia periferica |
| Raro | Attacchi epilettici (convulsioni)** |
| Molto raro | Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare *, encefalopatia*, polineuropatia* |
| Non nota | Paralisi facciale, mono-neuropatie |
| Patologie dell'occhio | |
| Comune | Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione oculare, dolore oculare, visione anormale, disturbo della ghiandola lacrimale, secchezza oculare |
| Raro | Emorragie retiniche*, retinopatie (incluso edema maculare)*, occlusione dell'arteria retinica*, occlusione venosa retinica*, neurite ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Comune | Vertigini, perdita/compromissione dell'udito, |

| | |
|--|--|
| | tinnito, dolore all'orecchio |
| Patologie cardiache | |
| Comune | Palpitazioni, tachicardia |
| Non comune | Infarto miocardico |
| Raro | Cardiomiopatia*, aritmia* |
| Molto raro | Ischemia cardiaca* |
| Non nota | Effusione pericardica*, pericardite* |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Ipotensione, ipertensione, vampate di calore |
| Raro | Vasculite |
| Molto raro | Ischemia periferica* |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Molto comune | Dispnea, tosse |
| Comune | Epistassi, disturbi respiratori, congestione delle vie respiratorie, congestione sinusale, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle vie respiratorie superiori, dolore faringo-laringeo, tosse non produttiva |
| Molto raro | Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale* |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale |
| Comune | Stomatite ulcerosa, stomatite, ulcerazione della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, sanguinamento gengivale, gengivite, feci molli, disturbi ai |

| | |
|--|--|
| | denti, costipazione, flatulenza |
| Non comune | Pancreatite, dolore orale |
| Raro | Colite ischemica |
| Molto raro | Colite ulcerativa* |
| Non nota | Disturbi parodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia* |
| Molto raro | Epatotossicità (inclusi casi fatali)* |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Alopecia, prurito, pelle secca, rash |
| Comune | Psoriasi, aggravamento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, lividi, aumento della sudorazione, anomalie nella struttura dei capelli, disturbi delle unghie* |
| Raro | Sarcoidosi cutanea |
| Molto raro | Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme* |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Molto comune | Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico |
| Comune | Artrite, mal di schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità |
| Non comune | Dolore osseo, debolezza muscolare |

| | |
|---|---|
| Raro | Rabdomiolisi*, miosite* |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Alterazione della frequenza della minzione, poliuria, anomalie nelle urine |
| Raro | Compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale* |
| Molto Raro | Sindrome nefrosica* |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | |
| Comune | <u>Femmine</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi alle ovaie, disturbi vaginali. <u>Maschi</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile. Disfunzione sessuale (non specificata)* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità |
| Comune | Dolore toracico, fastidio toracico, edema periferico, malessere, dolore al sito di iniezione, sensazione di anormalità, sete |
| Non comune | Edema facciale |
| Raro | Necrosi nel sito di iniezione |
| Esami diagnostici | |
| Molto comune | Diminuzione di peso |
| Comune | Soffio cardiaco |

* Poiché ribavirina viene sempre prescritta con un interferone alfa e gli eventi avversi elencati, che riflettono l'esperienza post-marketing, non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Nel 30% dei pazienti trattati con ribavirina e peginterferone alfa-2b e nel 37% dei pazienti trattati con ribavirina + interferone alfa-2b è stata osservata una riduzione della concentrazione di emoglobina >4 g/dl. I livelli di emoglobina sono scesi sotto i 10 g/dl in una percentuale fino al 14% dei pazienti adulti e al 7% dei bambini e degli adolescenti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o con interferone alfa-2b.

La maggior parte dei casi di anemia, neutropenia e trombocitopenia è stata di grado lieve (grado 1 o 2 della scala WHO). Si sono verificati alcuni casi di neutropenia di maggiore gravità nei pazienti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b (grado 3 della scala WHO: 39 su 186 [21%] e grado 4 della scala WHO: 13 su 186 [7%]); nel 7% di questo gruppo di trattamento è stata inoltre riportata leucopenia di grado 3 WHO.

In alcuni pazienti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b negli studi clinici è stato osservato un incremento dei valori di acido urico e di bilirubina indiretta associato a emolisi, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dopo il termine della terapia. Tra i pazienti con livelli di acido urico elevati, pochissimi di quelli trattati con la combinazione hanno sviluppato gotta clinicamente manifesta, e nessuno di questi ha richiesto la modifica del trattamento o l'esclusione dagli studi clinici.

Pazienti co-infettati con HCV/HIV:

Nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b altre reazioni avverse (non riportati nei pazienti mono-infetti) riportati negli studi con una frequenza >5% sono stati: candidiasi orale (14%), lipodistrofia acquisita (13%), diminuzione dei linfociti CD4 (8%), diminuzione dell'appetito (8%), aumento della gamma-glutamilttransferasi (9%), dolore alla schiena (5%), aumento dell'amilasi nel sangue (6%), aumento dell'acidosi lattica nel sangue (5%), epatite citolitica (6%), aumento della lipasi (6%) e dolore agli arti (6%).

Tossicità mitocondriale:

Nei pazienti HIV positivi che ricevevano un regime di NRTI e ribavirina associata per la co-infezione da HCV sono state segnalate tossicità mitocondriale e acidosi lattica (vedere il paragrafo **4.4**).

Valori di laboratorio nei pazienti co-infettati con HCV/HIV:

Sebbene le tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti co-infettati con HCV/HIV, la maggior parte può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere il paragrafo **4.4**). Le anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente nei pazienti in trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere il paragrafo **5.1**) è stata osservata una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cellule/mm³ nel 4% dei pazienti (8/194) e una diminuzione delle piastrine sotto 50.000/mm³ nel 4% dei pazienti (8/194) trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b. L'anemia (emoglobina <9,4 g/dl) è stata riportata nel 12% dei pazienti (23/194) trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b.

Diminuzione dei linfociti CD4:

Il trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b è stato associato a una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione della percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ è stata reversibile in seguito alla riduzione della dose o all'interruzione della terapia. L'uso di ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il *follow-up*. Sono disponibili limitati dati di sicurezza (n=25) nei pazienti co-infettati con conta delle cellule CD4+ <200/μl (vedere il paragrafo **4.4**).

Fare riferimento al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali anti-retrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV, per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale di tossicità sovrapposta con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b.

Popolazione pediatrica (solo biterapia):

In combinazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di combinazione peginterferone alfa-2b e ribavirina, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25% dei pazienti, più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita, che è risultata in una crescita ridotta in alcuni pazienti (vedere il paragrafo **4.4**). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento il decremento medio rispetto

al basale dei percentili di peso e altezza è stato rispettivamente del 15° percentile e dell'8° percentile) e la velocità di crescita è risultata inibita (<3° percentile nel 70% dei pazienti).

Al termine di 24 settimane dopo il trattamento di follow-up, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza erano ancora 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20% dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita <3° percentile). Novantaquattro di 107 bambini arruolati nello studio di follow-up a lungo termine di 5 anni.

Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei bambini trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i bambini trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentile. Il ventiquattro per cento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici per cento dei bambini (5/46) trattati per 24 settimane e il 13 % dei bambini (6/48) trattati per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pre-trattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il peso per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda l'Indice di Massa Corporea (BMI), dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il BMI per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione nel tasso medio di crescita lineare nel 1° anno del periodo di follow up a lungo termine è stata più importante nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e BMI z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio gli effetti indesiderati prevalenti in tutti i soggetti sono stati piressia (80%), mal di testa (62%), neutropenia (33%), affaticamento (30%), anoressia (29%) ed eritema al sito di iniezione (29%). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza degli effetti indesiderati riportati nello studio era lieve o moderata. Gli effetti indesiderati gravi sono stati riportati nel 7% (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1%), dolore alle estremità (1%), mal di testa (1%), neutropenia (1%) e piressia (4%). Le importanti reazioni avverse emergenti dal trattamento verificatesi in questa popolazione di pazienti sono state

nervosismo (8%), aggressività (3%), rabbia (2%), umore depresso/depressione (4%) e ipotiroidismo (3%) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per la presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In combinazione con interferone alfa-2b

Nel corso di studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni trattati con la terapia di combinazione interferone alfa-2b e ribavirina, il 6% ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti, anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, poiché durante il trattamento è stato osservato un decremento percentile di altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita del 9° percentile) e di peso (decremento percentile medio del 13° percentile). Entro i 5 anni di *follow-up* del periodo post-trattamento i bambini hanno avuto un'altezza media del 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21%) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione della crescita >15° percentile, dei quali 10 hanno avuto una diminuzione della crescita >30° percentile dall'inizio del trattamento alla fine del *follow-up* a lungo termine (fino a 5 anni).

La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e ribavirina è stata osservata un'inibizione della crescita, che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita dal basale alla fine del *follow-up* a lungo termine è stato più importante nei bambini in età pre-puberale (vedere il paragrafo **4.4**).

Inoltre, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4% vs. 1%) durante il trattamento e durante i 6 mesi di *follow-up* dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altre reazioni avverse psichiatriche (per esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza - vedere il paragrafo **4.4**). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva si sono verificate più frequentemente nei bambini e negli adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state necessarie nel 30% dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse riportate, elencate nella **Tabella 5**, sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti, derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato ribavirina con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi,

le reazioni avverse elencate sono suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Tabella 5 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni riportate nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b | |
|---|---|
| Reazioni avverse | |
| Infezioni e infestazioni | |
| Molto comune | Infezioni virali, faringite |
| Comune: | Infezioni fungine, infezioni batteriche, infezioni polmonari, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite |
| Non comune | Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (compresi cisti e polipi) | |
| Comune: | Neoplasia non specificata |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Molto comune | Anemia, neutropenia |
| Comune: | Trombocitopenia, linfadenopatia |
| Patologie endocrine | |
| Molto comune | Ipotiroidismo |
| Comune: | Iperitiroidismo, virilismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Molto comune | Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito |
| Comune: | Ipertrigliceridemia, iperuricemia |
| Disturbi psichiatrici | |
| Molto comune | Depressione, insonnia, labilità emotiva |
| Comune: | Ideazioni suicidarie, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia |
| Non comune | Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubi |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Cefalea, capogiri |
| Comune: | Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del |

| | |
|--|---|
| | sonno |
| Non comune | Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria |
| Patologie dell'occhio | |
| Comune: | Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi delle ghiandole lacrimali |
| Non comune | Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Comune: | Vertigini |
| Patologie cardiache | |
| Comune: | Tachicardia, palpitazioni |
| Patologie vascolari | |
| Comune: | Pallore, vampate di calore |
| Non comune | Ipotensione |
| Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche | |
| Comune: | Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo |
| Non comune | Sibilo, malessere nasale |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto Comune | Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea |
| Comune: | Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, feci molli, mal di denti, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale |
| Non comune | Gengivite |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune: | Funzionalità epatica anomala |
| Non comune | Epatomegalia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Alopecia, rash |
| Comune: | Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disturbi delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, lividi |
| Non comune | Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Molto comune | Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico |
| Comune: | Dolore alle estremità, mal di schiena, contratture muscolari |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune: | Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, |

| | |
|---|---|
| | proteinuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | |
| Comune: | Femmine: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali Maschi: dolore ai testicoli |
| Non comune | Femmine: dismenorrea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere, irritabilità |
| Comune: | Dolore toracico, edema, dolore, prurito al sito di iniezione, rash al sito di iniezione, secchezza al sito di iniezione, sensazione di freddo |
| Non comune | Fastidio al torace, dolore facciale, indurimento al sito di iniezione |
| Esami diagnostici | |
| Molto comune | Decremento del tasso di crescita (calo di altezza e/o peso in rapporto all'età) |
| Comune: | Aumento dell'ormone stimolante la tiroide nel sangue, aumento della tiroglobulina |
| Non comune | Anticorpo anti-tiroide positivo |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | |
| Comune: | Lacerazione della cute |
| Non comune | Contusioni |

La maggior parte delle variazioni dei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con ribavirina/peginterferone alfa-2b è stata lieve o moderata. La diminuzione dei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine e neutrofili e l'aumento dei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o l'interruzione permanente della terapia (vedere il paragrafo **4.2**). Se in alcuni pazienti trattati con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico sono stati osservati cambiamenti dei valori di laboratorio, entro poche settimane dal termine della terapia i valori sono ritornati ai livelli basali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza di Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Triterapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Biterapia Negli studi clinici con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di ribavirina (50 capsule x 200 mg) e 39 MUI di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MUI ciascuna) assunti in un giorno da un paziente che tentava il suicidio. Il paziente è stato tenuto sotto osservazione in un reparto di medicina d'urgenza per due giorni, nel corso dei quali non è stato riscontrato alcuna reazione avversa da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi (esclusi gli inibitori della transcriptasi inversa).
Codice ATC: J05A B04.

Meccanismo d'azione

Ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che ha dimostrato un'attività *in vitro* contro l'RNA e il DNA di alcuni virus. Il meccanismo con cui ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto. Le formulazioni orali di ribavirina in monoterapia sono state valutate per il trattamento dell'epatite cronica C in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi mostrano che ribavirina in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica dopo 6-12 mesi di terapia e 6 mesi di *follow up*.

Studi clinici di efficacia e sicurezza negli adulti

Triterapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Biterapia

L'utilizzo di ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti idonei a questi studi soffrivano di epatite cronica C confermata da un test positivo di reazione a catena della polimerasi (PCR) dell'HCV-RNA (>30 UI/ml), da una biopsia epatica coerente con una diagnosi istologica di epatite cronica in assenza di altre cause di epatite cronica e da livelli sierici di ALT anormali.

Pazienti mai trattati in precedenza (naïve)

Tre studi clinici hanno esaminato l'uso di interferone nei pazienti mai trattati in precedenza, due con ribavirina + interferone alfa-2b (C95-132 e I95-143) e uno con ribavirina + peginterferone alfa-2b (C/I98-580). In tutti i casi il trattamento è stato di un anno con un *follow-up* di sei mesi. La risposta sostenuta alla fine del trattamento è stata aumentata in modo significativo dall'aggiunta di ribavirina a interferone alfa-2b (41% vs. 16%, $p < 0,001$).

Negli studi clinici C95-132 e I95-143, la combinazione di ribavirina + interferone alfa-2b ha dimostrato di essere significativamente più efficace della monoterapia con interferone alfa-2b (risposte sostenute raddoppiate). La terapia di combinazione ha diminuito anche la frequenza delle recidive. Questo è avvenuto per tutti i genotipi HCV, in particolare il genotipo 1, in cui il tasso di recidiva si è ridotto del 30% rispetto alla monoterapia con interferone alfa-2b.

Nello studio clinico C/I98-580, 1530 pazienti mai trattati in precedenza (*naïve*) sono stati sottoposti a terapia con uno dei seguenti regimi di combinazione:

- Ribavirina (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) (n=511)
- Ribavirina (1000/1200 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana per un mese seguiti da 0,5 microgrammi/kg/settimana per 11 mesi) (n=514)
- Ribavirina (1000/1200 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI tre volte la settimana) (n=505).

Questo studio ha dimostrato che la combinazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) è stata significativamente più efficace della combinazione di ribavirina e interferone alfa-2b, in particolare in pazienti infettati con il genotipo 1. La risposta sostenuta è stata valutata mediante il tasso di risposta sei mesi dopo la fine del trattamento.

Il genotipo HCV e i valori basali di carico virale sono fattori prognostici noti per essere in grado di influire sul tasso di risposta. Tuttavia, i tassi di risposta in questo studio hanno dimostrato di essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Indipendentemente dal genotipo e dal carico virale, nei pazienti che hanno ricevuto ribavirina a dosi $>10,6$ mg/kg (equivalenti a 800 mg nel paziente tipo di 75 kg), i tassi di risposta sono stati significativamente più elevati rispetto ai pazienti trattati con dosi di ribavirina $\leq 10,6$ mg/kg (**Tabella 6**), mentre il tasso di risposta dei pazienti trattati con dosi di ribavirina $>13,2$ mg/kg è stato ancora più elevato.

| |
|--|
| Tabella 6 Tasso di risposta sostenuta con ribavirina + peginterferone alfa-2b |
|--|

| (per dosi di ribavirina [mg/kg], genotipo e carico virale) | | | | |
|--|----------------------------|------------|------------|------------|
| Genotipo HCV | Dose di ribavirina (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
| Tutti i genotipi | Tutti | 54% | 47% | 47% |
| | ≤10,6 | 50% | 41% | 27% |
| | >10,6 | 61% | 48% | 47% |
| Genotipo 1 | Tutti | 42% | 34% | 33% |
| | ≤10,6 | 38% | 25% | 20% |
| | >10,6 | 48% | 34% | 34% |
| Genotipo 1 ≤600.000 UI/ml | Tutti | 73% | 51% | 45% |
| | ≤10,6 | 74% | 25% | 33% |
| | >10,6 | 71% | 52% | 45% |
| Genotipo 1 >600.000 UI/ml | Tutti | 30% | 27% | 29% |
| | ≤10,6 | 27% | 25% | 17% |
| | >10,6 | 37% | 27% | 29% |
| Genotipi 2/3 | Tutti | 82% | 80% | 79% |
| | ≤10,6 | 79% | 73% | 50% |
| | >10,6 | 88% | 80% | 80% |

P1,5/R ribavirina (800 mg) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg)

P0,5/R ribavirina (1000/1200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)

I/R ribavirina (1000/1200 mg) + interferone alfa-2b (3 MUI)

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in combinazione con ribavirina 800 mg-1400 mg per os per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso >105 kg hanno ricevuto la dose di 1400 mg) (**Tabella 7**). Il 24% aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

| Tabella 7 Risposta virologica alla fine del trattamento, risposta virologica sostenuta e ricaduta in base al genotipo HCV e al carico virale* | | | |
|--|---|-------------------------------|----------|
| | Ribavirina 800-1400 mg/die più peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana | | |
| | Risposta alla fine del trattamento | Risposta virologica sostenuta | Recidiva |

| | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Tutti i soggetti | 94% (211/224) | 81% (182/224) | 12% (27/224) |
| HCV 2 ≤600.000 UI/ml | 100% (42/42) | 93% (39/42) | 7% (3/42) |
| > 600.000 UI/ml | 100% (20/20) | 95% (19/20) | 5% (1/20) |
| HCV 3 ≤ 600.000 UI /ml | 100% (22/22) | 91% (20/22) | 9% (2/22) |
| > 600.000 UI /ml | 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) |

* Qualsiasi soggetto con HCV-RNA non rilevabile alla visita di *follow-up* della settimana 12 e senza riscontri alla visita di *follow-up* della settimana 24 è stato considerato un paziente con una risposta sostenuta. Qualsiasi soggetto mancante di dati durante e dopo la settimana 12 di *follow-up* è stato considerato non-responder alla settimana 24 di *follow-up*.

La durata del trattamento di 6 mesi in questo studio è stata tollerata meglio della durata del trattamento di un anno nel fondamentale studio di combinazione; per interruzione dello studio 5% vs. 14%, per modificazione della dose 18% vs. 49%.

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e basso carico virale (<600.000 UI/ml) hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana in combinazione con ribavirina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta complessiva dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50%. Il 41% dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo si è avuta una percentuale del 92% (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi ad interim (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).

I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato a una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e a un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo 24 settimane di trattamento).

Un grande studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di peginterferone alfa-2b/ribavirina [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in combinazione con ribavirina da 800 a 1400 mg per via orale al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1000 a 1200 mg per via orale al giorno (diviso in due dosi) in 3070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite cronica C genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS), che è definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere la **Tabella 8**).

| Tabella 8 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di recidiva e Risposta Virologica Sostenuta (RVS) | | | |
|--|--|--|---|
| Gruppo di trattamento | % (numero) di pazienti | | |
| | peginterferon e alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina | peginterferon e alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina | peginterferon e alfa-2a 180 µg + ribavirina |
| HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento | 40 (407/1019) | 36 (366/1016) | 45 (466/1035) |
| Risposta alla fine del trattamento* | 53 (542/1019) | 49 (500/1016) | 64 (667/1035) |
| Recidiva* | 24 (123/523) | 20 (95/475) | 32 (193/612) |
| RVS* | 40 (406/1019) | 38 (386/1016) | 41 (423/1035) |
| RVS nei pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento | 81 (328/407) | 83 (303/366) | 74 (344/466) |

* Test PCR dell'HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/ml. La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione <2 log₁₀ rispetto al basale) è stato un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento i tassi di risposta virologica sostenuta sono stati simili. Nei pazienti di origine afro-americana (che notoriamente presentano uno scarso fattore prognostico per l'eradicazione dell'HCV) il trattamento con la terapia di combinazione peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore rispetto a peginterferone alfa-2b alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di peginterferone alfa-2b alla dose di 1,5 µg/kg più la dose di ribavirina, sono stati inferiori nei pazienti con cirrosi, nei

pazienti con livelli di ALT normali, nei pazienti con carico virale al basale >600.000 UI/ml e nei pazienti con età >40 anni. I pazienti caucasici hanno avuto un tasso di risposta virologica sostenuta superiore rispetto agli afro-americi. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta è stato del 24%.

Prevedibilità della risposta virologica sostenuta nei pazienti mai trattati in precedenza (naïve)

La risposta virologica alla settimana 12 è definita come un decremento del carico virale di almeno 2-log o come livelli non rilevabili di HCV-RNA. La risposta virologica alla settimana 4 è definita come un decremento del carico virale di almeno 1-log o come livelli non rilevabili di HCV-RNA. Questi momenti temporali (settimana 4 di trattamento e settimana 12 di trattamento) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 9**).

| Tabella 9 Valore predittivo della risposta virologica in corso di trattamento con la terapia di combinazione peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1400 mg | | | | | | |
|---|--|----------------------------|-------------------------|--|--------------------|-------------------------|
| | Negativo | | | Positivo | | |
| | Nessuna risposta alla settimana di trattamento | Nessuna risposta sostenuta | Valore predittivo | Risposta alla settimana di trattamento | Risposta sostenuta | Valore predittivo |
| Genotipo 1* | | | | | | |
| Alla settimana 4*** (n=950) | | | | | | |
| HCV-RNA negativo | 834 | 539 | 65% (539/834) | 116 | 107 | 92% (107/116) |
| HCV-RNA negativo o diminuzione del carico virale ≥1 log | 220 | 210 | 95% (210/220) | 730 | 392 | 54% (392/730) |
| By Week 12*** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----|-----|-------------------------|-----|-----|-------------------------|
| (n= 915) | | | | | | |
| HCV-RNA negativo | 508 | 433 | 85% (433/508) | 407 | 328 | 81% (328/407) |
| HCV-RNA negativo o diminuzione del carico virale ≥ 2 log | 206 | 205 | N/A† | 709 | 402 | 57% (402/709) |
| Genotipi 2, 3** | | | | | | |
| Alla settimana 12 (n=215) | | | | | | |
| HCV-RNA negativo o diminuzione del carico virale ≥ 2 log | 2 | 1 | 50% (1/2) | 213 | 177 | 83% (177/213) |

* Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

** Genotipi 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane

*** I risultati presentati derivano da un singolo punto temporale. Un paziente può non avere avuto risultati o avere avuto un risultato differente alla settimana 4 o alla settimana 12.

† Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è $< 2 \log_{10}$, i pazienti devono interrompere la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è $\geq 2 \log_{10}$, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti devono interrompere la terapia.

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Nei pazienti coinfettati con HIV e HCV sono stati condotti due studi. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 10**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017), randomizzato e multicentrico, ha arruolato 412 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ribavirina (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$) oppure ribavirina

(800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MUI 3 volte alla settimana) per 48 settimane, con un periodo di *follow-up* di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080), randomizzato e condotto in un singolo centro, ha arruolato 95 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 or 150 µg/settimana in base al peso) oppure ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MUI 3 volte alla settimana). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di *follow-up* di 6 mesi, tranne per i pazienti infetti con genotipi 2 o 3 e carico virale <800.000 UI/ml (Amplicor), che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di *follow-up* di 6 mesi.

Tabella 10 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo il trattamento con ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfettati con HCV/HIV

| | Studio 1 ¹ | | | Studio 2 ² | | |
|------------------|--|---|-----------------------------|---|--|-----------------------------|
| | Ribavirin a (800 mg/die) + peginter ferone alfa-2b (1,5 µg /kg/ settimana) | Ribavirina (800 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI TVS) | Valore di p ^a | Ribavirina (800-1200 mg/die) ^d + peginterfer one alfa-2b (100 o 150 ^c µg/settima na) | Ribavirin a (800- 1200 mg/day) ^d + interferon e alfa-2b (3 MUI TVS) | Valore di p ^b |
| Tutti | 27% (56/205) | 20% (41/205) | 0,047 | 44% (23/52) | 21% (9/43) | 0,017 |
| Genotipi 1, 4 | 17% (21/125) | 6% (8/129) | 0,006 | 38% (12/32) | 7% (2/27) | 0,007 |
| Genotipi 2, 3 | 44% (35/80) | 43% (33/76) | 0,88 | 53% (10/19) | 47% (7/15) | 0,730 |

MUI = milioni di unità internazionali; TVS = tre volte alla settimana.

^a: valore di p in base al test di Cochran-Mantel Haenszel Chi-quadro.

^b: valore di p in base al test del chi-quadro.

^c: i soggetti di peso <75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e i soggetti di peso ≥75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di peginterferone alfa-2b.

^d: la dose di ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso <60 kg, di 1000 mg per i pazienti di peso 60-75 kg e di 1200 mg per i pazienti di peso >75 kg.

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

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

Risposta istologica

Prima e dopo il trattamento nello Studio 1 sono state ottenute biopsie epatiche, che sono state disponibili per 210 dei 412 soggetti (51%). Sia il punteggio Metavir sia il grado Ishak sono diminuiti nei soggetti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b. Questa diminuzione è stata significativa tra i pazienti responder (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) fra i pazienti non-responder. In termini di attività, circa un terzo dei soggetti con risposta sostenuta ha mostrato un miglioramento e nessuno ha mostrato un peggioramento. In questo studio non è stato osservato alcun miglioramento in termini di fibrosi. La steatosi è significativamente migliorata nei pazienti infettati con HCV genotipo 3.

Pazienti trattati in precedenza

- *Ritratamento con peginterferone alfa-2b in combinazione con ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento (pazienti recidivanti o non-responder)*

In uno studio non comparativo 2293 pazienti con fibrosi da moderata a grave che avevano fallito un precedente trattamento con la combinazione interferone alfa/ribavirina sono stati ritrattati con peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in combinazione con ribavirina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

I pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento hanno continuato il trattamento per 48 settimane e sono stati monitorati per ulteriori 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. La risposta alla settimana 12 è stata definita come HCV-RNA non rilevabile dopo 12 settimane di trattamento. La risposta virologica sostenuta (SVR) è definita come HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24 dopo la fine del trattamento (**Tabella 11**).

| Tabella 11 Tassi di risposta al ritratamento nel fallimento di un precedente trattamento | | | | | |
|---|---|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|
| | Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritratamento | | | | |
| | interferone alfa/ribavirina | | peginterferone alfa/ribavirina | | Popolazione complessiva* |
| | Risposta alla settimana 12 % | SVR % (n/N) IC 99% | Risposta alla settimana 12 % | SVR % (n/N) IC 99% | SVR % (n/N) IC 99% |
| | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | (n/N) | | (n/N) | | |
| Tutti i pazienti | 38,6 (549/1423) | 59,4 (326/549) 54,0, 64,8 | 31,5 (272/863) | 50,4 (137/272) 42,6, 58,2 | 21,7 (497/2293) 19,5, 23,9 |
| Precedente risposta | | | | | |
| Recidiva | 67,7 (203/300) | 59,6 (121/203) 50,7, 68,5 | 58,1 (200/344) | 52,5 (105/200) 43,4, 61,6 | 37,7 (243/645) 32,8, 42,6 |
| Genotipo 1/4 | 59,7 (129/216) | 51,2 (66/129) 39,8, 62,5 | 48,6 (122/251) | 44,3 (54/122) 32,7, 55,8 | 28,6 (134/468) 23,3, 34,0 |
| Genotipo 2/3 | 88,9 (72/81) | 73,6 (53/72) (60,2, 87,0) | 83,7 (77/92) | 64,9 (50/77) 50,9, 78,9 | 61,3 (106/173) 51,7, 70,8 |
| NR | 28,6 (258/903) | 57,0 (147/258) 49,0, 64,9 | 12,4 (59/476) | 44,1 (26/59) 27,4, 60,7 | 13,6 (188/1385) 11,2, 15,9 |
| Genotipo 1/4 | 23,0 (182/790) | 51,6 (94/182) 42,1, 61,2 | 9,9 (44/446) | 38,6 (17/44) 19,7, 57,5 | 9,9 (123/1242) 7,7, 12,1 |
| Genotipo 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 |
| Genotipo | | | | | |
| 1 | 30,2 (343/1135) | 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 |
| 2/3 | 77,1 (185/240) | 73,0 (135/185) | 75,6 (96/127) | 63,5 (61/96) 50,9, 76,2 | 55,3 (203/367) 48,6, 62,0 |

| | | | | | |
|--|-------------------|--|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | | 64,6, 81,4 | | | |
| 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 |
| Punteggi o METAVIR della fibrosi | | | | | |
| F2 | 46,0 (193/420) | 66,8 (129/19 3) 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 (102/16 3) 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 (116/39 0) | 44,8 (52/116) 32,9, 56,7 | 16,5 (159/966) 13,4, 19,5 |
| Carico virale al basale | | | | | |
| HVL (>600.00 0 UI/ml) | 32,4 (280/864) | 56,1 (157/28 0) 48,4, 63,7 | 26,5 (152/57 3) | 41,4 (63/152) 31,2, 51,7 | 16,6 (239/1441) 14,1, 19,1 |
| LVL (≤600.00 0 UI/ml) | 48,3 (269/557) | 62,8 (169/26 9) 55,2, 70,4 | 41,0 (118/28 8) | 61,0 (72/118) 49,5, 72,6 | 30,2 (256/848) 26,1, 34,2 |

NR: non-responder definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. L'HCV-RNA plasmatico viene misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.

* La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36% (821/2286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabili alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/ml). In questo sottogruppo è emersa una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56% (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone non pegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, i tassi di risposta sostenuta sono stati rispettivamente il 59% e il 50%. Dei 480 pazienti con riduzione del carico virale >2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12%. I non-responder a una precedente terapia con interferone alfa pegilato/ribavirina hanno avuto meno probabilità di ottenere una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai non-responder a interferone alfa non pegilato/ribavirina (12,4% vs. 28,6%). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR, a prescindere dal trattamento o dalla risposta precedente.

- Ritrattamento dei pazienti con recidiva con terapia di combinazione ribavirina e interferone alfa-2b

Due studi clinici hanno valutato il trattamento di combinazione ribavirina e interferone alfa-2b in pazienti con recidiva (C95-144 e I95-145); 345 pazienti con epatite cronica che avevano recidivato dopo un precedente trattamento con interferone sono stati trattati per sei mesi con sei mesi di *follow-up*. La terapia di combinazione ribavirina + interferone alfa-2b ha determinato una risposta virologica sostenuta 10 volte superiore a quella ottenuta con interferone alfa-2b in monoterapia (49% vs. 5%, $p < 0,0001$). Questo beneficio si è mantenuto indipendentemente dai fattori predittivi standard di risposta a interferone alfa-2b, quali la viremia, il genotipo HCV e la stadiazione istologica.

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

In due ampi studi di *follow-up* sono stati arruolati 1071 e 567 pazienti precedentemente trattati in altri studi rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). L'obiettivo degli studi era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di *follow-up* sono stati completati rispettivamente in 462 e 327 pazienti. Dodici dei 492 pazienti con risposta sostenuta e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta hanno evidenziato recidiva nei rispettivi studi.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per 5 anni è stata del 97% (IC 95%: 95-99%) nei pazienti trattati con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e del 99% (IC 95%: 98-100%) nei pazienti trattati con interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). La risposta

virologica sostenuta dopo il trattamento dell'HCV cronica con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato, con o senza ribavirina) è risultata in un'eliminazione del virus a lungo termine che determina la risoluzione dell'infezione epatica e la "guarigione" clinica dall'HCV cronica. Tuttavia questo non preclude il verificarsi di eventi epatici nei pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Efficacia e sicurezza clinica - Studi clinici con ribavirina nella popolazione pediatrica

Ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio multicentrico sono stati arruolati bambini e adolescenti dai 3 ai 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA, i quali hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg/m² una volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e al carico virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento, di cui il 52% erano femmine, l'89% caucasici, il 67% con HCV genotipo 1 e il 63% <12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati nei bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio della combinazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 12**.

I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 12**.

| Tabella 12 Tassi di risposta virologica sostenuta (n ^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento - Tutti i soggetti n=107 | | |
|--|---------------------|---------------------|
| | 24 settimane | 48 settimane |
| Tutti i genotipi | 26/27 (96%) | 44/80 (55%) |
| Genotipo 1 | - | 38/72 (53%) |
| Genotipo 2 | 14/15 (93%) | - |
| Genotipo 3 ^c | 12/12 (100%) | 2/3 (67%) |
| Genotipo 4 | - | 4/5 (80%) |

^a: la risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/ml.

^b: n = numero di pazienti che hanno risposto/numero di soggetti per genotipo e durata di trattamento assegnato.

^c: i pazienti con genotipo 3 e basso carico virale (<600.000 UI/ml) dovevano ricevere 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e carico

virale elevato (≥ 600.000 UI/ml) dovevano ricevere 48 settimane di trattamento.

Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m² tre volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57% maschi, 80% caucasici e 78% genotipo 1, 64% ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici i tassi di risposta virologica sostenuta nei bambini e negli adolescenti sono risultati simili a quelli degli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici sui bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio della combinazione ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 13**.

| Tabella 13 Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza | |
|---|---|
| | Ribavirina 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana |
| Risposta complessiva ¹ (n=118) | 54 (46%)* |
| Genotipo 1 (n=92) | 33 (36%)* |
| Genotipi 2/3/4 (n=26) | 21 (81%)* |

* Numero (%) di pazienti

¹: definita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di *follow-up*.

Dati di efficacia a lungo termine - Popolazione pediatrica

Ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio di follow up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti

con epatite C cronica in età pediatrica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Di questi, sessanta tre avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85% (80/94) di tutti soggetti arruolati e 86% (54/63) di pazienti con risposta sostenuta ha completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una ricaduta durante i 5 anni di follow-up.

Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici sopra menzionati. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati hanno completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98% [CI 95%: 95%, 100%] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98% (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "cura" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola

(Tmax media = 1,5 ore), seguita da una rapida distribuzione e da fasi prolungate di eliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore).

L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci.

Tuttavia la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra

dose e AUC_{0-t} in seguito ad una dose singola di 200- 1.200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 l. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

Distribuzione

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato approfonditamente negli eritrociti, ed è stato identificato che avviene principalmente attraverso un trasportatore equilibrativo di nucleosidi di tipo es. Questo tipo di trasportatore è virtualmente presente in tutti i tipi di cellule e può essere responsabile dell'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra la concentrazione della ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60 : 1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste come ribavirina nucleotide sequestrata negli eritrociti.

Biotrasformazione

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi amidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti per via renale. La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/ml. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici. Trasferimento nel liquido seminale: è stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo

Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate del 70 %). È possibile che l'aumento

di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati. Nello studio clinico pivotal di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzionalità renale

La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alterata (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate) nei pazienti con alterata funzionalità renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 ml/minuto). Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emodialisi.

Funzionalità epatica: la farmacocinetica di ribavirina dopo somministrazione singola in pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Pazienti anziani (età ≥65 anni): non sono state condotte specifiche valutazioni farmacocinetiche nei pazienti anziani. Tuttavia uno studio di farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età non costituisce un fattore chiave per la cinetica di ribavirina; la funzionalità renale è invece un fattore determinante.

È stata realizzata un'analisi della farmacocinetica di popolazione utilizzando i valori di concentrazione sierica in campioni raccolti in quattro studi clinici controllati. Il modello di clearance sviluppato ha dimostrato che le co-variabili principali erano peso corporeo, sesso, età e creatinina sierica. Per i maschi la clearance è stata superiore del 20% circa rispetto a quella delle femmine. La clearance è aumentata in funzione del peso corporeo e diminuita sopra i 40 anni. Gli effetti di queste co-variabili sulla clearance di ribavirina sembrano avere un significato clinico limitato, a causa della sostanziale variabilità residua non stimata dal modello.

Popolazione pediatrica

Ribavirina in combinazione con peginterferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina e peginterferone alfa-2b nei bambini e negli adolescenti con epatite cronica C sono stati valutati in uno studio clinico. Nei bambini e negli adolescenti che ricevevano un dosaggio di peginterferone alfa-2b aggiustato in base alla superficie corporea a 60 µg/m²/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista essere del 58 % (IC 90 %: 141-177%), superiore a quella osservata negli adulti che ricevevano 1,5 µg/kg/settimana. In questo studio la farmacocinetica di ribavirina (a dosi normalizzate) è stata simile a quella

riportata in un precedente studio di ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b in bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Ribavirina in combinazione con interferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina capsule e interferone alfa-2b nei bambini e negli adolescenti tra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 14**. La farmacocinetica di ribavirina e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) è simile nei pazienti adulti e nei bambini o negli adolescenti.

| Tabella 14 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di interferone alfa-2b e ribavirina capsule somministrati a bambini o adolescenti con epatite cronica C | | |
|--|--|---|
| Parametro | Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n=17) | Interferone alfa-2b 3 MUI/m ² 3 volte la settimana (n=54) |
| T _{max} (h) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29.774 (26) | 622 (48) |
| Clearance apparente l/h/kg | 0,27 (27) | Non valutato |

*AUC₁₂ (ng.h/ml) per ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) per interferone alfa-2b.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina: ribavirina è embriotossica o teratogena, o entrambe, in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori alla dose raccomandata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni è aumentata con la dose. La sopravvivenza del feto e della prole sono state ridotte.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, i neonati trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 e 50 mg/kg di ribavirina hanno evidenziato una diminuzione dose-dipendente della crescita generale, che si è manifestata successivamente come una leggera diminuzione del peso corporeo, della lunghezza totale del corpo e delle ossa. Al termine del periodo di recupero, le variazioni a livello tibiale e femorale sono state minime, anche se in genere statisticamente significative rispetto ai controlli nei maschi a tutte le dosi e nelle femmine trattate con le due dosi più alte. Non sono stati osservati effetti istopatologici sulle ossa. Non sono stati rilevati effetti di ribavirina sullo sviluppo neuro-comportamentale e riproduttivo. Le

concentrazioni plasmatiche raggiunte nei ratti neonati sono risultate inferiori alle concentrazioni rilevate nel plasma umano dopo esposizione alle dosi terapeutiche.

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità di ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.

In studi di 3 e 6 mesi condotti sui topi per indagare gli effetti indotti da ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono state riscontrate anomalie nello sperma a dosi di 15 mg/kg e superiori. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si è verificato un recupero praticamente totale dalla tossicità testicolare indotta da ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere il paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che ribavirina esercita una certa attività genotossica. Ribavirina è risultata attiva nel test di trasformazione *in vitro* Balb/3T3. L'attività genotossica è stata osservata nel test del linfoma di topo e in un test del micronucleo di topo a dosaggi di 20-200 mg/kg. Un test dominante letale nei ratti è risultato negativo, a indicare che se si verificano mutazioni nei ratti esse non sono trasmesse attraverso i gameti maschili.

Studi convenzionali sulla carcinogenicità nei roditori con un'esposizione bassa in confronto a quella nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non hanno rivelato alcuna carcinogenicità di ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane che ha usato un modello di topo eterozigote p53(+/-), ribavirina non ha provocato tumori alla massima dose tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica 2,5 circa in confronto a quella nell'uomo). Questi studi suggeriscono che nell'uomo un potenziale carcinogenico di ribavirina è improbabile.

Ribavirina più interferone: quando utilizzata in combinazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con il principio attivo da solo. La principale alterazione correlata al trattamento è stata un'anemia reversibile di grado da medio a moderato, la gravità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Mannitolo
Ipromellosa 2910
Povidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula

Titanio diossido E 171
Gelatina
Inchiostro blu TekPrint SB-6026
(gommalaccapropilenglicole titanio diossido E 171
lacca di alluminio contenente indaco carminio)
Amido di mais

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Blister in alluminio/PVC/PCTFE (policlorotrifluoroetilene)

Confezioni:

Blister: 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105, 112, 119, 126, 133, 140, 147, 154, 161, 168, 175, 182, 189 and 196 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

Qualsiasi prodotto medicinale o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le normative locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA
Largo U. Boccioni, 1
21040 - Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040558013 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558025 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558037 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558049 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558052 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 35 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558064 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 42 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558076 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 49 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558088 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558090 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 63 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558102 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 70 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558114 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 77 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558126 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558138 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 91 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558140 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 98 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558153 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 105 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558165 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558177 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 119 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558189 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 126 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558191 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 133 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558203 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 140 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558215 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 147 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558227 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 154 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558239 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 161 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558241 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 168 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558254 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 175 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558266 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 182 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558278 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 189 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

AIC n. 040558280 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 196 CAPSULE IN BLISTER
AL/PVC/PCTFE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO