RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina Aurobindo 200 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina.
Eccipienti con effetti noti: Ribavirina Aurobindo contiene 45 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule rigide di gelatina bianche/bianche, di dimensione '1', riempite con polvere granulare da bianca a biancastra e stampate con 'E' sul cappuccio bianco e '81' sul corpo bianco con inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ribavirina Aurobindo è indicata in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in soggetti adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Ribavirina Aurobindo è indicata in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C (CHC) cronica nei pazienti pediatrici (bambini di età pari o superiore ai 3 anni e adolescenti) non trattati in precedenza e senza scompenso epatico (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia
Ribavirina Aurobindo deve essere usata in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Si prega di fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Aurobindo per maggiori informazioni prescrittive specifiche di quel prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Ribavirina Aurobindo.

Le capsule di Ribavirina devono essere somministrate per via orale tutti i giorni in due dosi separate (mattina e sera) con il cibo.

<u>Adulti:</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata e la durata del trattamento con Ribavirina Aurobindo dipendono dal peso del paziente e dal medicinale utilizzato in associazione. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Aurobindo.
Nei casi in cui non sia prevista una raccomandazione posologica specifica, utilizzare la seguente dose:
peso del paziente: <75 kg = 1.000 mg e >75 kg = 1.200 mg.

Popolazione pediatrica
Non ci sono dati disponibili nei bambini al di sotto dei 3 anni di età.

Nota: per i pazienti con peso corporeo < 47 kg, o che non sono in grado di deglutire le capsule, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Ribavirina 40 mg/mL soluzione orale.

La dose di Ribavirina Aurobindo per pazienti bambini e adolescenti è determinata secondo il peso corporeo del paziente. Per esempio, nella Tabella 1 viene mostrato il dosaggio usato in combinazione con interferone alfa-2b. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Aurobindo in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di Ribavirina Aurobindo fornite nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose di ribavirina basata sul peso corporeo quando utilizzato in associazione con interferone alfa-2b in pazienti pediatrici

Peso del paziente (kg)	Dose di ribavirina giornaliera	Numero di capsule da 200 mg
47-49	600 mg	3 capsule [a]
50 – 65	800 mg	4 capsule [b]
>65	Fare riferimento alle raccomandazioni posologiche per gli adulti	

a: 1 al mattino, 2 alla sera
b: 2 al mattino, 2 alla sera

Aggiustamento posologico per reazioni avverse

Aggiustamento posologico per gli adulti

La riduzione della dose di ribavirina dipende dalla posologia iniziale di ribavirina, che dipende dal medicinale usato in associazione con ribavirina.

Se un paziente manifesta una grave reazione avversa potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione interrotta, se necessario, fino alla risoluzione della reazione avversa o alla riduzione del suo grado di severità.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La Tabella 2 fornisce le linee guida per gli aggiustamenti posologici e l'interruzione del trattamento sulla base della concentrazione di emoglobina del paziente, del suo stato cardiaco e della concentrazione di bilirubina indiretta.

Table 2 Gestione delle reazioni avverse		
Valori di laboratorio	Ridurre la dose di ribavirina * se:	Interrompere ribavirina se:
Emoglobina in pazienti senza malattia cardiaca	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Emoglobina: pazienti con anamnesi positiva di malattia cardiaca stabile	diminuzione dell'emoglobina≥ 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane nel corso del trattamento (riduzione permanente della dose)	< 12 g/dL malgrado 4 settimane a dose ridotta
Bilirubina indiretta	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL (adulti)

* Per i pazienti trattati con una dose da 1.000 mg (<75 kg) o 1.200 mg (>75 kg), la dose di ribavirina deve essere ridotta a 600 mg/die (somministrazione di una capsula da 200 mg al mattino e due capsule da 200 mg alla sera). Se l'anomalia si risolve, ribavirina può essere ripreso alla dose di 600 mg al giorno e successivamente portato a 800 mg al giorno a discrezione del medico curante. Non è tuttavia raccomandato il ritorno a dosi più elevate.

Per i pazienti trattati con una dose da 800 mg (<65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) o 1.400 mg (>105 kg), 1a riduzione della dose di ribavirina è di 200 mg/giorno (eccetto i pazienti che ricevono 1.400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere di 400 mg/giorno). Se necessario, effettuare una 2a riduzione della dose di ribavirina di ulteriori 200 mg/giorno. I pazienti nei quali la dose di ribavirina è ridotta a 600 mg al giorno ricevono 1 capsula da 200 mg al mattino e 2 capsule da 200 mg alla sera.

In caso di gravi reazioni avverse potenzialmente correlate ai medicinali usati in associazione con ribavirina, fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tali medicinali in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per l'aggiustamento posologico e/o l'interruzione del trattamento con ribavirina descritte nella Tabella 2.

Aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici

La riduzione della dose nei pazienti pediatrici senza malattia cardiaca segue le medesime linee guida previste per i pazienti adulti senza malattia cardiaca per quanto concerne i livelli di emoglobina (Tabella 2).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici con malattia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

La Tabella 3 fornisce le linee guida per l'interruzione sulla base della concentrazione di bilirubina indiretta del paziente.

Table 3 Gestione delle reazioni avverse	
Valori di laboratorio	Interrompere Ribavirina se:
Bilirubina indiretta	> 5 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b)

Popolazioni speciali

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non sembra sussistere un significativo effetto correlato all'età sulla farmacocinetica di ribavirina. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, è necessario determinare la funzionalità renale prima della somministrazione di ribavirina (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (bambini dai 3 anni di età in su e adolescenti).

Ribavirina può essere usato in associazione con con interferone alfa-2b (vedere paragrafo 4.4). La scelta della formulazione di ribavirina si basa sulle caratteristiche individuali del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di ribavirina usata con antivirali ad azione diretta in questi pazienti non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con ribavirina per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Danno renale
La farmacocinetica di ribavirina viene alterata in pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente della creatinina in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda che la funzione renale venga valutata in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia con ribavirina. I pazienti adulti con danno renale moderato (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 mL/minuto) e i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o in emodialisi devono essere trattati con ribavirina 200 mg/die.
Nella Tabella 4 sono riportate le linee guida per l'aggiustamento posologico nei pazienti con funzionalità renale ridotta. I pazienti con funzione renale compromessa devono essere attentamente monitorati rispetto allo sviluppo di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con danno renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4 Aggiustamento posologico per danno renale in pazienti adulti	
Clearance della creatinina	Dose di ribavirina (giornaliera)
Da 30 a 50 mL/min	Alternare le dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Meno di 30 mL/min	200 mg al giorno
Eemodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Compromissione epatica
Non compaiono interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e la funzione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata vedere il corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con ribavirina.

Modo di somministrazione

Ribavirina Aurobindo deve essere somministrato per via orale con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Nelle donne in età fertile, la ribavirina non deve essere iniziata fino a che non è accertato il test di gravidanza negativo immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi di cardiopatia preesistente, inclusa cardiopatia instabile o non controllata nei 6 mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).
- Emoglobinopatie (ad es. talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al RCP dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ribavirina deve essere usata in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).
Fare riferimento al RCP di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione delle reazioni avverse elencate di seguito prima di iniziare la terapia e sulle altre precauzioni associate a (peg)interferone alfa.

La terapia di associazione di ribavirina con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi.

Queste comprendono:
- Gravi effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.)
- Inibizione della crescita in bambini e adolescenti che può essere irreversibile in alcuni pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (TSH) in bambini e adolescenti
- Gravi patologie oculari
- Patologie dentali e periodontali.

Popolazione pediatrica
Qualora si decida di non attendere l'età adulta per il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, è importante considerare che tale terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso.

Emolisi

Negli studi clinici è stata osservata una riduzione dei livelli di emoglobina a < 10 g/dl in pazienti adulti fino al 14% e in bambini e adolescenti fino al 7% trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Benché ribavirina non abbia effetti cardiovascolari diretti, anemia associata a ribavirina può causare un deterioramento della funzione cardiaca, o esacerbazione dei sintomi di coronaropatia o entrambi. Pertanto ribavirina deve essere somministrata con cautela in pazienti con cardiopatia preesistente (vedere paragrafo 4.3). Lo status cardiaco deve essere valutato prima dell'inizio della terapia e monitorato clinicamente durante la terapia; se si verifica qualsiasi deterioramento, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2).

Effetti cardiovascolari

I pazienti adulti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico e/o disturbi aritmici precedenti o in corso devono essere strettamente monitorati. Si raccomanda che questi pazienti con anomalie cardiache pre-esistenti siano sottoposti ad elettrocardiogramma prima e durante il trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale ma possono richiedere l'interruzione della terapia. Non ci sono dati su bambini e adolescenti con anamnesi di cardiopatia.

Rischio teratogeno

Prima di iniziare il trattamento con ribavirina il medico deve informare in maniera accurata i pazienti di entrambi i sessi sul rischio teratogeno di ribavirina, sulla necessità di adottare in maniera continuativa misure di contraccezione efficaci, sulla possibilità che i metodi di contraccezione non funzionino e sulle possibili conseguenze di un'eventuale gravidanza durante o dopo il trattamento con ribavirina (vedere paragrafo 4.6). Per informazioni sul monitoraggio della gravidanza con esami di laboratorio, fare riferimento al paragrafo Esami di laboratorio.

Ipersensibilità acuta

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se si sviluppa una reazione di ipersensibilità acuta (ad es. orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Ribavirina deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita una adeguata terapia medica. Eruzioni transitorie non necessitano l'interruzione del trattamento.

Funzione epatica

Qualsiasi paziente che sviluppa anomalie epatiche significative durante il trattamento deve essere strettamente monitorato. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Danno renale
La farmacocinetica di ribavirina risulta alterata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente in tali soggetti. Si raccomanda pertanto di valutare la funzionalità renale in tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con ribavirina. A causa dei sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina nei pazienti con danno renale moderato e severo, si raccomanda di aggiustare la dose di ribavirina nei pazienti adulti con una clearance della creatinina <50 mL/minuto. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con danno renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Le concentrazioni di emoglobina devono essere tenute sotto stretto monitoraggio durante il trattamento e, se necessario, vanno adottate misure correttive (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale esacerbazione dell'immunosoppressione

In letteratura sono riferiti pancitopenia e soppressione del midollo osseo entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di un peginterferone e ribavirina in concomitanza con azatioprina. Questa mielotossicità è stata reversibile entro 4-6 settimane in seguito all'interruzione di terapia antivirale per l'HCV e azatioprina concomitante e non si è verificata nuovamente con la reintroduzione di uno dei due trattamenti in monoterapia (vedere paragrafo 4.5).

Infezione concomitante da HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere osservata cautela in soggetti HIV-positivi infettati contemporaneamente con HCV trattati con inibitori della transcrittasi inversa nucleosidici (NRTI) (in particola ddI e d4T) e con l'associazione interferone alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV positiva trattata con regimi di NRTI, i medici devono monitorare attentamente i markers della tossicità mitocondriale e dell'acidosi lattica quando viene somministrata ribavirina. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Scompenso epatico in pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti infettati in maniera concomitante con cirrosi avanzata trattati con terapia antiretrovirale di combinazione (cART) possono essere ad aumentato rischio di scompenso epatico e morte. Altri fattori al basale in pazienti con infezione concomitante che possono essere associati ad un rischio più elevato di scompenso epatico includono il trattamento con didanosina e concentrazioni elevate di bilirubina sierica.

I pazienti con infezione concomitante trattati sia con antiretrovirali (ARV) e agenti contro l'epatite devono essere strettamente monitorati, con una valutazione del loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle raccomandazioni relative all'interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.
I pazienti in progressione a scompenso epatico devono avere interrotto immediatamente il loro trattamento anti-epatite e rivalutato il trattamento ARV.

Anomalie ematiche nei pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV

I pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV trattati con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART possono essere ad aumentato rischio di sviluppare anomalie ematiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto a pazienti infetti da solo HCV. Benché la maggior parte possa essere gestito con una riduzione della dose, in questa popolazione di pazienti deve essere intrapreso un attento monitoraggio dei parametri ematici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Test di laboratorio" e il paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con ribavirina e zidovudina sono ad aumentato rischio di sviluppare anemia; pertanto l'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con conta CD4 bassa

Nei pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia limitati (N = 25) in pazienti con conta dei CD4 inferiore a 200 cellule/µl. Si raccomanda pertanto cautela nel trattamento di pazienti con conta dei CD4 bassa.

Si prega di fare riferimento al relativo RCP dei farmaci antiretrovirali che devono essere assunti in concomitanza con la terapia per l'HCV per informazione e gestione delle tossicità specifiche di ciascun prodotto e per la possibilità di tossicità sovrapposte con ribavirina.

<u>Esami di laboratorio</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di iniziare la terapia in tutti i pazienti devono essere eseguiti test ematici standard, analisi chimiche del sangue (conta ematica completa [CBC] e differenziale, conta delle piastrine, elettroliti, creatinina sierica, test dei funzionalità epatica, acido urico) e test di gravidanza. I valori accettabili al basale possono essere considerati come linea guida prima di iniziare la terapia con ribavirina:

• Emoglobina	Adulti: ≥12 g/dl (donne); ≥13 g/dl (uomini) Bambini e adolescenti: ≥11 g/dl (donne); ≥12 g/dl (uomini)

Valutazione di laboratorio devono essere condotte alle settimane 2 e 4 della terapia, e successivamente in maniera periodica come clinicamente appropriato. L'HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'acido urico può aumentare con ribavirina a causa di emolisi, pertanto nei pazienti predisposti deve essere attentamente monitorata la possibilità di sviluppare gotta.

Informazioni sugli eccipienti
Ogni capsula di ribavirina contiene 40 mg di lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp- lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

I risultati provenienti da studi *in vitro* utilizzando preparazioni contenenti microsomi di fegato umano e di ratto non hanno indicato metabolismo mediato dal citocromo P450 per ribavirina. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Dagli studi di tossicità non c'è evidenza che la ribavirina induca gli enzimi epatici. Pertanto vi è un minimo potenziale per le interazioni basate sugli enzimi del P450.

Tramite il suo effetto inibitorio sulla inosina monofosfato deidrogenasi ribavirina può interferire con il metabolismo dell'azatioprina causando possibilmente un accumulo di 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato con mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'uso di interferoni alfa pegilati e ribavirina in concomitanza con azatioprina deve essere evitato. Nei casi individuali in cui il beneficio della somministrazione di ribavirina in concomitanza con azatioprina giustifica il potenziale rischio, si raccomanda che venga condotto uno stretto monitoraggio ematico durante l'uso concomitante con azatioprina per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati condotti studi di interazione con ribavirina e altri medicinali, ad eccezione del peginterferone alfa-2b, interferone alfa-2b e antiacidi.

In uno studio farmacocinetico a dosi multiple, non sono state notate interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi

La biodisponibilità di ribavirina 600 mg è stata ridotta dalla somministrazione concomitante con una antiacido contenente magnesio alluminio e simeticone. La AIC_{tf} si è ridotta del 14%. È possibile che l'aumentata biodisponibilità in questo studio sia stata dovuta al transito ritardato di ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata come clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidici, ha dato luogo a acidosi lattica. Da un punto di vista farmacologico, la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati della purina nucleoside in vitro. Questa attività può potenziare il rischio di acidosi lattica indotta dagli analoghi della purina nucleoside (ad es. didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. Sono stati riferiti casi di tossicità mitocondriale, in particolare acido lattica e pancreatite, alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.4).

È stata riferita esacerbazione di anemia dovuta a ribavirina quando la zidovudina è parte della terapia usata per il trattamento dell'HIV anche se l'esatto meccanismo resta ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere presa in considerazione la possibilità di sostituire la zidovudina nel regime di trattamento anti-retrovirale di associazione (ART) se questo è stato già istituito. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con anamnesi nota di anemia indotta da zivoduvina.

Qualsiasi potenziale rischio di interazione può persistere fino a due mesi (5 emivite di ribavirina) dopo la cessazione della terapia con ribavirina a causa dell'emivita lunga (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è evidenza che la ribavirina interagisca con gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa.

Risultati contrastanti sono stati riferiti in letteratura sulla somministrazione concomitante tra abacavir e ribavirina. Alcuni dati suggeriscono che i pazienti infettati da HIV/HCV in concomitanza trattati con abacavir contenente ART possono essere a rischio di una percentuale di risposta inferiore alla terapia con interferone pegilato/ribavirina. Si

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

deve esercitare cautela quando vengono somministrati entrambi i farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti donne

La ribavirina non deve essere usata da donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Deve essere osservata estrema cautela per evitare la gravidanza nelle pazienti donne (vedere paragrafo 5.3). La terapia con ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia avuto un referto negativo di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo la conclusione del trattamento; durante questo periodo devono essere eseguiti regolarmente test di gravidanza. Se durante il trattamento o entro 4 mesi dalla sua interruzione si verifica una gravidanza la paziente deve essere informata sui significativi rischi di effetti teratogeni di ribavirina sul feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti uomini e loro partner di sesso femminile

Deve essere osservata estrema cautela per evitare la gravidanza nelle partner di pazienti uomini che assumono ribavirina (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.3). La ribavirina si accumula a livello intracellulare e viene eliminata dall'organismo molto lentamente. Non è noto se nell'uomo la ribavirina contenuta nello sperma abbia potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto. Benché i dati su circa 300 gravidanze seguite in maniera prospettica con esposizione del padre a ribavirina non abbiano mostrato un aumento del rischio di malformazione rispetto alla popolazione generale, né alcun modello specifico di malformazione, sia i pazienti uomini che le loro partner in età fertile devono essere consigliati di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con ribavirina e per sette mesi dopo il trattamento. Gli uomini le cui partner sono in gravidanza devono essere istruiti ad utilizzare un preservativo per minimizzare il rilascio di ribavirina alla partner.

Gravidanza
L'uso di ribavirina è controindicato durante la gravidanza. In studi preclinici, ribavirina si è dimostrato teratogeno e genotossico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se ribavirina venga escreta nel latte materno. A causa del potenziale di reazioni avverse nei neonati allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dati preclinici:

- Fertilità: negli studi animali, la ribavirina ha prodotto effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: È stato dimostrato un potenziale teratogeno e/o embriocida significativo per la ribavirina in tutte le specie animali nelle quali sono stati condotti studi adeguati, che si verifica a dosi basse pari a un dodicesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
- Genotossicità: la ribavirina induce genotossicità (vedere paragrafo 5.3).

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

Ribavirina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia altri medicinali usati in associazione possono avere un effetto. Pertanto i pazienti che sviluppano affaticamento, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La problematica di sicurezza di maggior rilievo associata a ribavirina è l'anemia emolitica che si verifica nelle prime settimane di terapia. L'anemia emolitica associata al trattamento con ribavirina può portare a un deterioramento della funzionalità cardiaca e/o a un peggioramento della malattia cardiaca preesistente. In alcuni pazienti è stato inoltre osservato un aumento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi.

Le reazioni avverse elencate in questo paragrafo sono principalmente derivate da studi clinici e/o come reazioni avverse da farmaco in segnalazioni spontanee quando ribavirina è stato usato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali che vengono usati in associazione con ribavirina per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati con questi prodotti.

Adulti:

Duplice terapia con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b

La sicurezza delle capsule di ribavirina è stata valutata da dati provenienti da quattro studi clinici in pazienti senza precedente esposizione all'interferone (pazienti naïve per l'interferone): due studi hanno studiato la ribavirina in associazione con l'interferone alfa-2b, altri due l'hanno studiata in associazione con il peginterferone alfa-2b.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti trattati con interferone alfa-2b e ribavirina dopo precedente ricaduta dalla terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo più breve hanno maggiore probabilità di avere un profilo di sicurezza migliorato rispetto a quello descritto più sotto.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** si basano sull'esperienza degli studi clinici nei pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e nell'uso post-marketing. Nella **Tabella 5** sono inoltre elencate per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con l'interferone ma che sono state riferite nel contesto della terapia per l'epatite C (in associazione con ribavirina). Si deve inoltre fare riferimento agli RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con l'interferone. All'interno della classificazione per sistemi e organi le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100,<1/10), non comune (≥1/1.000,<1/100), raro (≥1/10.000,<1/1.000), molto raro <1/10.000), non nota. All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riferite durante gli studi clinici o in seguito all'uso dopo commercializzazione di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato or interferone alfa-2b.

Sistemi e Organi	**Reazioni avverse**
Infezioni e infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione delle vie aree, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione delle vie urinarie
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Tumore non specificato
Patologie del sistema emolinfopoeitico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia della serie rossa pura, porpora trombocitopenica idiopatica, porpora trombotica trombocitopenica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità ai farmaci

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o aggravata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus sistemico eritematoso, vasculite, reazioni di ipersensibilità acuta inclusi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, appetito aumentato
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva
Comune:	Idea suicida, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, comportamento anormale, nervosismo, disturbo del sonno, libido diminuita, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentato suicidio, attacco di panico, allucinazione
Raro:	Disturbo bipolare*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiro, bocca secca, concentrazione compromessa
Comune:	Amnesia, compromissione della memoria, sincope, emicrania, ataxia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonia, sonnolenza, alterazione dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi (convulsioni)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbo visivo, visione annebbiata, congiuntivite, irritazione oculare, dolore oculare, visione alterata, affezione della ghiandola lacrimale, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (incluso

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	edema maculare)*, occlusione dell'arteria retinica*, occlusione della vena retinica *, neurite ottica*, papilloedema*, perdità dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigine, deficit/perdita dell'udito, tinnito, otalgia
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazione, tachicardia
Non comune:	Infarto miocardico
Raro:	Cardiomiopatia*, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Versamento pericardico*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, rossore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, patologia respiratoria, congestione delle vie respiratorie, congestione sinusale, congestione nasale, rinorrea, ipersecrezione delle vie aeree superiori, dolore faringolaringeo, tosse non produttiva
Molto raro:	Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Comune:	Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazione della bocca, colite, dolore al quadrante addominale superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, sanguinamento gengivale, gengivite, feci liquide, patologia dei denti, stitichezza, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerosa*
Non nota:	Patologia periodontale, patologia dentaria, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (incluse fatalità)*
Patologie della cute e del tessuto Sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, pelle secca, eritema

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	cutaneo
	Psoriasi, psoriasi aggravata, eczema, reazione di fotosensibilità, eruzione maculo-papulosa, eruzione, eritematosi, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncolosi, eritema, orticaria, patologia della cute, contusione, sudorazione aumentata, struttura dei capelli anormale, patologia 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, dolore dorsale, spasmi muscolari, dolore agli arti
Non comune:	Dolore osseo, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, poliuria, urina anormale
Raro:	Insufficienza nella funzione renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrosica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbo mestruale, dismenorrea, dolore mammario, patologia dell'ovaio, patologia della vagina. Uomini: impotenza, prostatite, disfunzione erettile, Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, irrigidimenti, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sentirsi strano, sete
Non comune:	Edema della faccia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

* Poiché ribavirina viene sempre prescritta con un medicinale a base di interferone alfa e le reazioni avverse al farmaco incluse che riflettono l'esperienza post-marketing non consento di quantificare precisamente la frequenza, la frequenza riportata sopra deriva degli studi clinici che hanno utilizzato ribavirina in associazione con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato).
Descrizione di reazioni avverse selezionate

Una riduzione delle concentrazioni di emoglobina di >4 g/dl è stata osservata nel 30% dei pazienti trattati con ribavirina e peginterferone alfa-2b e nel 37% dei pazienti trattati con ribavirina e interferone alfa-2b. I livelli di emoglobina sono scesi al di sotto di 10 g/dl nei pazienti adulti fino al 14% e nei bambini e negli adolescenti fino al 7% trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

La maggior parte dei casi di anemia, neutropenia e trombocitopenia erano lievi (gradi 1 o 2 secondo la classificazione OMS). Ci sono stati alcuni casi di neutropenia più grave in pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b (grado 3 secondo la classificazione OMS: 39 su 186 [21%]; e grado 4 secondo la classificazione OMS: 13 su 186 [7%]); è stata inoltre riferita leucopenia di grado 3 secondo la classificazione OMS nel 7% di questo gruppo di trattamento.

In alcuni pazienti trattati con ribavirina usata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b negli studi clinici è stato osservato un aumento dell'acido urico e dei valori indiretti della bilirubina associato a emolisi, ma i valori sono tornati al basale entro 4 settimane dopo la conclusione del trattamento. Tra quei pazienti con livelli elevati di acido urico, pochissimi pazienti trattati con l'associazione hanno sviluppato gotta clinica, nessuno dei quali ha necessitato di modifica o interruzione del trattamento dagli studi clinici.

<u>Pazienti infettati in concomitanza da HCV/HIV</u>

Per i pazienti infettati da HCV/HIV in concomitanza trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b le altre reazioni avverse (che non sono riferite per i pazienti con una sola infezione) riferiti negli studi con una frequenza >5% sono stati: candidiasi orale (14%), lipodistrofia acquisita (13%), ridotti linfociti CD4 (8%), ridotto appetito (8%), aumentata gamma-glutamiltransferasi (9%), dolore dorsale (5%), aumentata amilasi ematica (6%), aumentato acido lattico ematico (5%), epatite citolitica (6%), aumentata lipasi (6%) e dolore degli arti (6%).

Tossicità mitocondriale

Nei pazienti HIV-positivi trattati con terapia a base di NRTI e ribavirina associata per l'infezione concomitante con HCV sono stati riferiti tossicità mitocondriale e acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Parametri di laboratorio per i pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Benché tossicità ematologiche quali neutropenia, trombicitopenia e anemia si verifichino più frequentemente in pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV, la maggior parte poteva essere gestita con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Le anomalie ematologiche sono state riferite più frequentemente in pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti trattati con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1) nel 4% (8/194) dei pazienti trattati con capsule di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b è stata osservata una riduzione nei livelli del numero assoluto di neutrofili al di sotto di 500 cellule/mm^3 e una riduzione delle piastrine al di sotto di 50.000/mm^3. Nel 12% (23/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b è stata riferita anemiae (emoglobina <9,4 g/dl).

Riduzione dei linfociti CD4

Il trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b è stato associato a riduzioni del numero assoluto di cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione della percentuale di cellule CD4+. La riduzione del numero di cellule CD4+ è stata reversibile con la riduzione della dose o la cessazione della terapia. L'uso di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un impatto negativo osservabile sul controllo della viremia HIV durante la terapia o nel follow-up. Sono disponibili dati di sicurezza limitati (N=25) in pazienti con infezione concomitante con numero di cellule CD4+ < 200/µl (vedere paragrafo 4.4).

Si prega di fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali antiretrovirali che devono essere presi in concomitanza con la terapia HCV per le informazioni e la gestione delle tossicità specifiche per ciascun prodotto e per la possibilità di tossicità sovrapposte con ribavirina in associazione con altri medicinali.

Popolazione pediatrica

In associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico con 107 bambini e adolescenti (3-17 anni di età) trattati con una terapia combinata di peginterferone alfa-2b e ribavirina, sono state necessarie modificazioni della dose nel 25% dei pazienti, più comunemente per 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, benché vi sia una problematica specificamente pediatrica relativa all'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con peginterferone alfa-2b e ribavirina, è stata osservata inibizione della crescita, che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento è stata molto comune la perdita di peso e l'inibizione della crescita (al termine del trattamento, riduzione media rispetto al basale dei percentili del peso e dell'altezza è stata

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rispettivamente di 15 percentile e 8 percentile) e la velocità della crescita è stata inibita (< 3° percentile nel 70% dei pazienti).

Al termine di un follow-up di 24 settimane dopo il trattamento, la riduzione media rispetto al basale dei percentili del peso e dell'altezza era ancora rispettivamente di 3 percentile e 7 percentile e il 20% dei bambini continuava a presentare crescita inibita (velocità di crescita < 3° percentile). Novantaquattro dei 107 bambini sono stati arruolati in uno 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 per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il 24% 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'11% 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 le reazioni avverse prevalenti in tutti i soggetti sono state piressia (80%), cefalea (62 %), neutropenia (33 %), affaticamento (30 %), anoressia (29 %) e eritema nel sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia in seguito ad una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse sono state riferite nel 7% (8/107) di tutti i soggetti e hanno incluso dolore nel sito di iniezione (1%), dolore agli arti (1 %), cefalea (1 %), neutropenia (1 %), e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse emerse in seguito al trattamento che si sono verificate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8%), aggressività (3%), rabbia (2%), depressione/umore depresso (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotirossina per ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b

Negli studi clinici su 118 bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età trattati con la terapia di associazione di interferone alfa-2b e ribavirina, il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6% ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale il profilo delle reazioni avverse nella popolazione limitato di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti, benché vi sia una problematica specificamente pediatrica relativa all'inibizione della crescita, poiché durante il trattamento è stata osservata una riduzione del percentile dell'altezza (riduzione percentile media di 9 percentili) e del percentile del peso (riduzione percentile media di 13 percentili). Entro il periodo di follow-up di 5 anni successivo al trattamento, i bambini avevano un'altezza media del 44° percentile che era al di sotto della mediana della popolazione normativa e inferiore alla loro altezza media al basale (48° percentile). Venti su 97 bambini (21%) avevano una riduzione percentile >15 nel percentile dell'altezza, dei quali 10 su 20 avevano una riduzione percentile >30 nella loro altezza percentile dall'inizio del trattamento al termine 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 inibizione della crescita, che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare la riduzione nel percentile medio dell'altezza a 1 anno dal follow-up a lungo termine è stata più cospicua nei bambini in età pre-puberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, sono stati riferiti ideazione suicidaria o tentativi di suicidio più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4% vs 1%) durante il trattamento e durante il follow-up di 6 mesi dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, anche i bambini e gli adolescenti hanno sviluppato altre reazioni avverse psichiatriche (ad es. depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Oltre a ciò, disturbi nel sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva si sono verificati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Nel 30% dei pazienti sono state necessarie modificazioni della dose, più comunemente per anemia e neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 6 sono basate sull'esperienza proveniente da due studi clinici multicentrici su bambini e adolescenti utilizzando ribavirina con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro <1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse riferite molto comunemente, comunemente e non comunemente durante gli studi clinici nei bambini e negli adolescenti con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b pegilato or interferone alfa-2b

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione fungina, infezione batterica, infezione polmonare, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione delle vie urinarie, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascariasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Tumore non specificato
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Ipertiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, appetito aumentato, appetito ridotto
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Idea suicida, comportamento aggressivo, confusione, labilità affettiva, disturbo del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, umore alterato, irrequietezza, nervosismo, disturbo del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune:	Comportamento anormale, umore depresso, disturbo delle emozioni, paura, incubi
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, concentrazione compromessa, sonnolenza,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	alterazione dell'attenzione, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Neuralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, irritazione oculare, visione alterata, affezione della ghiandola lacrimale
Non comune:	Emorragia della congiuntiva, prurito oculare, cheratite, visione annebbiata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigine
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, rossore
Non comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuto, dolore faringolaringeo
Non comune:	Sibilo, fastidio nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea
Comune:	Ulcerazione della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, patologia del retto, patologia gastrointestinale, stitichezza, feci liquide, mal di denti, patologia dei denti, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune:	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, eruzione cutanea
Comune:	Prurito, reazione di fotosensibilità, eruzione maculo-papulosa, eczema, iperidrosi, acne, patologia

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	della cute, patologia delle unghie, alterazione del colore della cute, pelle secca, eritema, contusione
Non comune:	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore agli arti, dolore dorsale, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbo della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbo mestruale, patologia vaginale Uomini: dolore testicolare
Non comune:	Donne: dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, irrigidimenti, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, edema, dolore, sensazione di freddo
Non comune:	Fastidio al torace, dolore facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Riduzione della velocità di crescita (riduzione dell'altezza e/o del peso rispetto all'età)
Comune:	Aumento dell'ormone tireostimolante ematico, aumento della tireoglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune:	Contusione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Gran parte delle alterazioni nei parametri di laboratorio nello studio clinico con ribavirina / peginterferone alfa-2b sono state lievi o moderate. Le riduzioni nell'emoglobina, nei globuli bianchi, nelle piastrine e nei neutrofili e l'aumento della bilirubina possono richiedere una riduzione della dose o un'interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Anche se sono stati osservati cambiamenti nei valori di laboratorio in alcuni pazienti trattati con ribavirina usata in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, i valori sono tornati ai livelli basali entro poche settimane dopo il termine della terapia.

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con ribavirina usata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferon alfa-2b, il sovradosaggio massimo riferito è stato una dose totale di 10 g di ribavirina (50x200 mg capsule) e 39 MIU di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MIU ciascuna) prese in un solo giorno da un paziente in un tentativo di suicidio. Il paziente è stato tenuto sotto osservazione per due giorni al pronto soccorso. Durante questo periodo non sono state notate reazioni avverse dovute al sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa, codice ATC: J05AB04.

Meccanismo d'azione

La ribavirina è un nucleoside sintetico analogo che ha mostrato attività in vitro contro alcuni virus dell'RNA e del DNA. Il meccanismo tramite il quale la ribavirina in associazione con altri medicinali esercita i suoi effetti contro l'HCV non è noto. In diversi studi clinici sono state studiate formulazioni orali di ribavirina in monoterapia come terapia per l'epatite C cronica. I risultati di questi studi hanno mostrato che la ribavirina in monoterapia non ha effetto nell'eliminazione del virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel miglioramento dell'istologia epatica dopo 6-12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

Efficacia e sicurezza clinica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ribavirina in associazione con un agente antivirale diretto (DAA):

Fare riferimento al RCP del corrispondente DAA per una descrizione completa dei dati clinici disponibili con tale combinazione.

Nel presente RCP viene descritto soltanto l'uso di ribavirina dallo sviluppo originario con interferone alfa-2b:

Duplice terapia con interferone alfa-2b:
L'uso di ribavirina nel trattamento di associazione con interferone alfa-2b è stato valutato in numerosi studi clinici. I pazienti idonei per questi studi clinici avevano l'epatite C cronica confermata da una positiva PCR (polymerase chain reaction assay) per l'HCV-RNA (>30 IU/ml), una biopsia del fegato coerente con una diagnosi istologica di epatite cronica senza altre cause per l'epatite cronica e ALT sierico anormale.

Pazienti mai trattati in precedenza

Tre studi clinici hanno esaminato l'uso di interferone in 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 durato un anno con un follow-up di 6 mesi. La risposta mantenuta al termine del follow-up è stata significativamente aumentata dall'aggiunta di ribavirina a interferone alfa-2b (41% vs. 16% p <0.001).

Negli studi clinici C95-132 and I95-143, la terapia di associazione ribavirina + interferone alfa-2b si è dimostrata significativamente più efficace dell'interferone alfa-2b in monoterapia (un raddoppiamento nella risposta mantenuta). La terapia di associazione ha inoltre ridotto la percentuale di ricadute. Ciò era vero per tutti i genotipi di HCV.

Nello studio clinico C/I98-580, 1.530 pazienti mai trattati precedentemente sono stati trattati per un anno con uno dei seguenti regimi di associazione:

• Ribavirina (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) (n = 511).
• Ribavirina (1.000/1.200 mg/ die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/ settimana per un mese seguito da 0,5 microgrammi/kg/ settimana per 11 mesi) (n = 514).
• Ribavirina (1.000/1.200 mg/ die) + interferone alfa-2b (3 MIU tre volte a settimana) (n = 505).

In questo studio l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) è stato significativamente più efficace rispetto all'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b, in particolare nei pazienti infettati dal Genotipo 1. La risposta mantenuta è stata valutata tramite la percentuale di risposta 6 mesi dopo la cessazione del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il genotipo di HCV e la carica virale al basale sono fattori di prognostici noti per avere un effetto sulle percentuali di risposta. Tuttavia, è stato dimostrato che le percentuali di risposta in questo studio dipendono anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. In quei pazienti che hanno ricevuto > 10,6 mg/kg di ribavirina (dose di 800 mg in un paziente tipico di 75 kg), indipendentemente dal genotipo o dalla carica virale, le percentuali di risposta sono state significativamente più elevate rispetto a quei pazienti trattati con ≤ 10,6 mg/kg di ribavirina (**Tabella 7**), mentre le percentuali di risposta nei pazienti trattati con > 13,2 mg/kg di ribavirina era addirittura più elevate.

Tabella 7 Percentuali di risposta mantenuta con ribavirina + peginterferone alfa-2b
(per dose di ribavirina [mg/kg], genotipo e carica 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 IU/ml	Tutti	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 IU/ml	Tutti	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 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 (1.000/1.200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)
I/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + interferone alfa-2b (3 MIU)

Pazienti con infezione concomitante con HCV/HIV:
Sono stati condotti due studi clinici in pazienti con infezione concomitante con HIC e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi clinici viene presentata nella **Tabella 8**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) è stato uno studio multicentrico randomizzato che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica che erano infettati in concomitanza con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ribavirina (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) o ribavirina (800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MIU TIW) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) è stato uno studio monocentrico randomizzato che ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica che erano infettati in

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

concomitanza con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 o 150 µg/settimana in base al peso) o ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MIU TIW). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione per i pazienti infettati con i genotipi 2 o 3 e carica virale < 800.000 IU/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow up fino a 6 mesi.

Tabella 8 Risposta virologica mantenuta in base al genotipo dopo ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti con infezione concomitante da HCV/HIV

	Studio 1[1]			**Studio 2**[2]		
	Ribavirina (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana)	Ribavirina (800 mg/ die) + interferone alfa-2b (3 MIU TIW)	p value[a]	Ribavirina (800-1.200 mg/ die)[d] + peginterferone alfa-2b (100 o 150[c]µg/ settimana)	Ribavirina (800-1.200 mg/ die)[d] + interferone alfa-2b (3 MIU TIW)	p value[b]
Tutti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU= milioni di unità internazionali; TIW= tre volte a settimana
a: valore p basato sul test Chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel
b: valore p basato sul test Chi quadrato
c: soggetti < 75 kg che sono stati trattati con 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e soggetti ≥75 kg che sono stati trattati con 150 µg/ settimana di peginterferone alfa-2b.
d: Il dosaggio di ribavirina è stato di 800 mg per i pazienti < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di 60-75 kg e 1.200 mg per i pazienti > 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 istopatologica

Sono state ottenute biopsie del fegato prima e dopo il trattamento nello Studio 1 ed erano disponibili per 210 soggetti su 412 (51%). Sia il punteggio di Metavir che il grado di Ishak si sono ridotti tra i soggetti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b. Questa riduzione è stata significativa tra i responder (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) tra i non responder. In termini di attività, circa un terzo dei responder mantenuti hanno mostrato

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

un miglioramento e nessuno ha mostrato un peggioramento. Non c'è stato miglioramento in termini di fibrosi osservata in questo studio. La steatosi è stata significativamente migliorata nei pazienti infettati dal genotipo 3 di HCV.

- Nuovo trattamento di pazienti recidivi con trattamento di associazione di ribavirina e interferone alfa-2b
Due studi clinici hanno esaminato l'uso del trattamento di associazione di ribavirina e interferone alfa-2b in pazienti recidivi (C95-144 e I95-145); 345 pazienti con epatite cronica che hanno subito una ricaduta dopo precedente trattamento con interferone sono stati trattati per 6 mesi con un follow-up di 6 mesi. La terapia di associazione con ribavirina e interferone alfa-2b ha dato luogo ad una risposta virologica sostenuta che è stata 10 volte più elevata di quella con interferone alfa-2b in monoterapia (49 % vs 5 %, $p < 0,0001$). Questo beneficio è stato mantenuto indipendentemente dai predittori standard della risposta all'interferone alfa-2b quali il livello del virus, il genotipo HCV e lo stadio istologico.

Dati sull'efficacia a lungo termine - Adulti

Due grandi studi di follow-up a lungo termine hanno arruolato 1.041 pazienti e 567 pazienti dopo il trattamento in studi precedenti rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e interferone alfa-2b pegilato (con o senza ribavirina). Lo scopo di questi studi è stato di valutare la durabilità della risposta virologica mantenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale continuata sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di follow-up a lungo termine sono stati completati dopo il trattamento rispettivamente in 462 pazienti e 327 pazienti. Rispettivamente 12 pazienti su 492 e 3 su 366 responder mantenuti hanno avuto una ricaduta in questi studi.

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

L'SVR dopo il trattamento di HCV cronica con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato, con o senza ribavirina) ha dato luogo a una clearance a lungo termine del virus fornendo una risoluzione dell'infezione epatica e una "cura" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, ciò non preclude l'insorgenza di eventi epatici in pazienti con cirrosi (inclusa epatocarcinoma).

Popolazione pediatrica

Efficacia clinica e sicurezza

Ribavirina in associazione con interferone-alfa 2b
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite C cronica compensata e HCV-RNA rilevabile (valutato da un laboratorio centrale tramite uso di una PCR RT di ricerca) sono stati arruolati in due studi multicentrici e sono stati trattati con 15 mg/kg di ribavirina al giorno più 3

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MIU/m^2 di interferone alfa-2b tre volte a settimana per 1 anno seguito da un follow-up di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % Caucasici e 78 % con genotipo 1, 64 % di età ≤12 anni. La popolazione arruolata era costituita principalmente da bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici le percentuali di risposta virologica mantenuta nei bambini e negli adolescenti sono state simili a quelle negli adulti. A causa della carenza di dati in questi due studi multicentrici per i bambini con grave progressione della patologia, e del potenziale degli effetti indesiderati, il rapporto rischio/beneficio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b deve essere attentamente considerato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).
I risultati dello studio sono riassunti nella **Tabella 9**.

Tabella 9 Risposta virologica mantenuta nei bambini e negli adolescenti non trattati in precedenza	
	Ribavirina 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MIU/m² 3 volte a settimana
Risposta globale [a] (n = 118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Numero (%) di pazienti
a. Definito come HCV-RNA al di sotto del limite di rilevazione tramite uso di una PCR RT di ricerca al termine del trattamento e durante il periodo di follow-up.

Dati di efficacia a lungo termine

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b

Uno studio di follow up osservazionale a lungo termine della durata di 5 anni ha arruolato 97 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento nei due precedenti studi multicentrici menzionati. Il 70% (68/97) di tutti i soggetti arruolati ha completato questo studio, il 75% dei quali (42/56) sono stati responder mantenuti. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durabilità della risposta virologica mantenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale continuata sugli esiti clinici per pazienti che erano responder mantenuti 24 settimane dopo il trattamento di 48 settimane con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti i soggetti pediatrici con una sola eccezione sono rimasti responder virologici mantenuti durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b più ribavirina. La stima di Kapla-Meier per la risposta mantenuta continuata oltre 5 anni è del 98 % [95 % IC: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con livelli di ALT normale alla settimana 24 di follow-up, hanno mantenuto livelli di ALT normali nella loro ultima visita.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronica con interferone alfa-2b non pegilato con ribavirina ha dato luogo a una clearance a lungo termine del virus fornendo una risoluzione dell'infezione epatica e una "cura" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, ciò non preclude l'insorgenza di eventi epatici in pazienti con cirrosi (inclusa epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio crossover a dose singola con ribavirina in soggetti adulti sani, le formulazioni capsule e soluzione orale sono risultate bioequivalenti.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di una dose singola la ribavirina viene rapidamente assorbita (T_{max} medio=1,5 ore), seguita da una rapida distribuzione e da fasi di eliminazione prolungate (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione della dose singola sono 0,05, 3,73 e 79 ore rispettivamente). L'assorbimento è estensivo con circa il 10% della dose radio marcata escreta nelle feci. Tuttavia la biodisponibilità assoluta è di circa 45%-65%, il che sembra essere dovuto al metabolismo di primo passaggio. Vi è una relazione lineare tra la dose e l'AUC_{tf} in seguito a dosi singole 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 in compartimenti non plasmatici è stato studiato estensivamente nei globuli rossi ed è stato identificato come dovuto principalmente ad un trasportatore nucleotidico bilanciato di tipo e_s. Questo tipo di trasportatore è presente virtualmente in tutti i tipi di cellule e può spiegare l'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto di sangue intero:concentrazioni plasmatiche di ribavirina è di circa 60:1; l'eccesso di ribavirina nel sangue intero esiste in forma di nucleotidi di ribavirina sequestrati negli eritrociti.

Biotrasformazione

La ribavirina ha due vie metaboliche: 1) una via reversibile di fosforilazione; 2) una via degradativa che comporta deribosilazione e amido idrolisi per produrre il metabolita triazolo carbossiacido. Sia ribavirina che i suoi metaboliti triazolo carbossiamido e triazolo acido carbossilico vengono 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione

Con dosi multiple ribavirina si accumula estensivamente nel plasma con un rapporto della dose multipla con l'AUC_{12hr} di dose singola di circa 6 volte. In seguito a somministrazione orale con 600 mg BID, lo stato stazionario è stato raggiunto entro circa quattro settimane, con concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario di circa 2.200 ng/ml. Con l'interruzione della somministrazione l'emivita è stata di circa 298 ore, e riflette probabilmente la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale di ribavirina. La concentrazione di ribavirina nel liquido seminale è circa due volte più alto rispetto al siero. Tuttavia, è stata stimata l'esposizione sistemica alla ribavirina della partner dopo il rapporto sessuale con un paziente trattato, che resta estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo

La biodisponibilità di una dose orale singola di ribavirina è stata aumentata dalla somministrazione concomitante di un pasto ad elevato contenuto di grassi (AUC_{tf} and C_{max} sono entrambi aumentati del 70%). È possibile che l'aumentata biodisponibilità in questo studio sia stata dovuta al transito ritardato di ribavirina o al pH modificato. La rilevanza clinica dei risultati provenienti da questo studio con dose singola non è nota. Nello studio clinico centrale di efficacia i pazienti sono stati istruiti a prendere ribavirina con il cibo per ottenere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzione renale

Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina a dose singole è stata alterata (AUC_{tf} and C_{max} aumentati) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina >90 ml/min). L'AUCtf media è stata tre volte superiore nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 10 e 30 mL/min rispetto ai controlli. Nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l'AUCtf è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò appare dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente immodificate dall'emodialisi.

Funzione epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La farmacocinetica a dose singola della ribavirina nei pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei pazienti di controllo normali.

Pazienti anziani (≥65 anni di età)

Non sono state eseguite valutazioni farmacocinetiche specifiche per i soggetti anziani. Tuttavia in uno studio sulla farmacocinetica di popolazione, l'età non è stata un fattore chiave per la ribavirina; la funzione renale è il fattore determinante.

Sono state eseguite analisi farmacocinetiche di popolazione utilizzando valori di concentrazioni sieriche sparse a campione da quattro studi clinici controllati. Il modello di clearance sviluppato ha mostrato che il peso corporeo, il sesso, l'età e la creatinina sierica sono state le principali covarianti. Per gli uomini la clearance è stata circa il 20% più elevata rispetto alle donne. La clearance è aumentata in funzione del peso corporeo e si è ridotta nelle età superiori ai 40 anni. Gli effetti di queste covarianti sulla clearance della ribavirina appaiono di limitata importanza clinica a causa della sostanziale variabilità residua non giustificata dal modello.

Popolazione pediatrica

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b:
Le proprietà farmacocinetiche a dosi multiple per le capsule di ribavirina e interferone alfa-2b nei bambini e negli adolescenti con epatite C cronica tra i 5 e 16 anni di età sono riassunte nella **Tabella 10**. La farmacocinetica di ribavirina e interferone alfa-2b (dose-normalizzata) sono simili negli adulti e nei bambini o adolescenti.

Tabella 10. Parametri farmacocinetici medi (% CV) a dosi multiple per interferone alfa-2b e ribavirina quando somministrati in bambini e adolescenti con epatite C cronica

Parametro	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi divise (n = 17)	**Interferone alfa-2b** 3MIU/m^2 3 volte a settimana (n = 54)
Tmax (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
Cmax (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non eseguita

*AUC12 (ng.hr/ml) per Ribavirina; AUC0-24 (IU.hr/ml) per interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La ribavirina è embriotossica o teratogena, o entrambe le cose, a dosi molto al di sotto della dose raccomandata nell'uomo in tutte le specie animali nelle quali sono stati condotti gli studi. Sono state notate malformazioni del cranio, del palato, dell'occhio, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni è aumentata con l'aumento della dose. La sopravvivenza dei feti e della prole è stata ridotta.

In uno studio sulla tossicità nei ratti giovani, i cuccioli trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 e 50 mg/kg di ribavirina hanno mostrato una riduzione nella crescita generale correlata alla dose, che si è successivamente manifestata in forma di lievi riduzioni del peso corporeo, della lunghezza vertice-sacro (CRL) e nella lunghezza delle ossa. Al termine del periodo di recupero, i cambiamenti alla tibia e al femore erano minimi anche se in genere statisticamente significativi rispetto ai controlli nei maschi a dosi elevate e nelle femmine trattate con dosi due volte superiori rispetto ai controlli. Non sono stati osservati effetti istopatologici sull'osso. Non sono stati osservati effetti della ribavirina sullo sviluppo neuro comportamentale o riproduttivo. Le concentrazioni plasmatiche raggiunte nei cuccioli di ratto sono state al di sotto delle concentrazioni plasmatiche nell'uomo alla dose terapeutiche.

Negli studi animali gli eritrociti sono un obiettivo primario della tossicità per ribavirina. Subito dopo l'inizio della somministrazione si verifica anemia, ma è rapidamente reversibile con la cessazione del trattamento.

In studi sui topi della durata di 3 e 6 mesi per studiare gli effetti sui testicoli e sullo sperma indotti da ribavirina, anomalie nello sperma si sono verificate a dosi pari e superiori a 15 mg/kg. Queste dosi negli animali hanno prodotto esposizioni sistemiche molto al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo alle dosi terapeutiche. Con la cessazione del trattamento, la guarigione essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta da ribavirina è avvenuta entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Studi di genotossicità hanno dimostrato che ribavirina esercita una qualche attività genotossica. La ribavirina è stata attiva nel saggio di trasformazione Balb/3T3 *in vitro*. È stata osservata attività genotossica nel saggio sul linfoma del topo e a dosi di 20-200 mg/kg in un saggio sul micronucleo del topo. Un saggio del letale dominante nei ratti è stato negativo e ha indicato che se si verificano mutazioni nei ratti non vengono trasmesse tramite i gameti maschili.

Studi convenzionali di carcinogenesi nei roditori con basse esposizioni rispetto all'esposizione nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non hanno rivelato potenzialità per i tumori della ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenesi della durata di 26 settimane che ha usato un modello p53 eterozigote per i topi, la ribavirina non ha prodotto tumori alle dose massima tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica di circa 2,5 rispetto all'esposizione nell'uomo). Questi studi suggeriscono che un potenziale cancerogeno di ribavirina nell'uomo è improbabile.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ribavirina più interferone

Quando usato in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non ha causato alcun effetto non precedentemente osservato con le sostanze attive in monoterapia. Il principale cambiamento correlato al trattamento è stato un'anemia reversibile da lieve a moderata, la cui gravità è stata maggiore rispetto a quella prodotto dalle sostanze attive in monoterapia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina,
Lattosio monoidrato,
Povidone K30,
Magnesio stearato.

Involucro della capsula:
Gelatina,
Titanio diossido (E171)
Sodio lauril solfato.

Inchiostro di stampa:
Gommalacca
Propilene glicole
Ossido di ferro nero (E172)
Idrossido di potassio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ribavirina Aurobindo è disponibile in blister in PVC/PE/PVDC/alluminio e flaconi in HDPE nelle seguenti confezioni:
Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio: 84, 112, 140 e 168 capsule.
Flacone in HDPE: 42 e 500 capsule.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

041806011 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
041806023 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 112 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
041806035 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 140 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
041806047 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 168 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
041806050 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 42 CAPSULE IN FLACONE HDPE
041806062 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 500 CAPSULE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25/02//2016
Data del rinnovo più recente: 21/09/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).