

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Moderiba 200 mg compresse rivestite con film.

Moderiba 400 mg compresse rivestite con film.

Moderiba 600 mg compresse rivestite con film.

## 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di ribavirina.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di ribavirina.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 600 mg di ribavirina.

Eccipiente con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg 30 mg 45 mg di lattosio (monoidrato).

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

## 3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

200 mg: Compressa rivestita con film a forma di capsula, di colore blu, di dimensioni 12,0 mm x 6,0 mm, senza linea di incisione, con '3RP' impresso su un lato e '200' sul lato opposto

400 mg: Compressa rivestita con film a forma di capsula, di colore blu, di dimensioni 17,5 mm x 7,0 mm, senza linea di incisione, con '3RP' impresso su un lato e '400' sul lato opposto

600 mg: Compressa rivestita con film a forma di capsula, di colore blu, di dimensioni 18,6 mm x 7,6 mm, senza linea di incisione, con '3RP' impresso su un lato e '600' sul lato opposto

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Moderiba è indicato in associazione con altri medicinali, per il trattamento dell'epatite cronica C (CHC).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Moderiba per il trattamento dell'epatite C.

#### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Moderiba sono somministrate per via orale in due dosi separate (al mattino e alla sera) con il cibo. A causa del potenziale teratogeno della ribavirina, le compresse non devono essere rotte o schiacciate.

#### Posologia

#### Dose da somministrare

La dose di Moderiba dipende dal peso corporeo del paziente, dal genotipo virale e dal medicinale usato in associazione (vedere Error: Reference source not found). Le compresse di Moderiba devono essere assunte per via orale ogni giorno, in due dosi separate (al mattino e alla sera), con il cibo.

### **Tabella 1: Raccomandazioni per la posologia di Moderiba in base al/ai medicinale/i usato/i in associazione**

<b>Medicinale usato in associazione</b>	<b>Dose giornaliera di Moderiba</b>	<b>Numero di compresse da 200/400/600 mg</b>
Antivirali ad azione diretta (DAA)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera) o 2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
PegIFN alfa-2a <b>con DAA</b>	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera) o 2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
PegIFN alfa-2a <b>senza DAA</b>	<i>Genotipo 2/3 naïve al trattamento</i>	
	<i>Genotipo 2/3/4 con coinfezione da HIV</i> 800 mg	4 x 200 mg (2 al mattino, 2 alla sera) o 2 x 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)

Medicinale usato in associazione	Dose giornaliera di Moderiba	Numero di compresse da 200/400/600 mg
	<p><i>Genotipo 1/4</i></p> <p><i>Genotipo 2/3 pazienti già trattati</i></p> <p><i>Genotipo 1 con coinfezione da HIV</i></p> <p>&lt; 75 kg = 1000 mg</p> <p>≥ 75 kg = 1200 mg</p>	<p>5 x 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)</p> <p>6 x 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)</p> <p>o</p> <p>2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera)</p>
IFN alfa-2a senza DAA	<p>&lt; 75 kg = 1000 mg</p> <p>≥ 75 kg = 1200 mg</p>	<p>5 x 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)</p> <p>6 x 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera)</p> <p>o</p> <p>2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera)</p>
PegIFN alfa-2b con o senza DAA	<p>&lt; 65 kg = 800 mg</p> <p>65 - 80 kg = 1000 mg</p>	<p>4 x 200 mg (2 al mattino, 2 alla sera)</p> <p>o</p> <p>2 x 400 mg (1 al mattino, 1 alla sera)</p> <p>5 x 200 mg (2 al mattino, 3 alla sera)</p>

<b>Medicinale usato in associazione</b>	<b>Dose giornaliera di Moderiba</b>	<b>Numero di compresse da 200/400/600 mg</b>
	81 - 105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 al mattino, 3 alla sera) o 2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 al mattino, 4 alla sera) o 2 x 600 mg (1 al mattino, 1 alla sera) + 1 x 200 mg (alla sera)

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento dipende dal medicinale usato in associazione con Moderiba e può dipendere da diverse caratteristiche del paziente o del virus incluso il genotipo, lo stato di co-infezioni, trattamenti o risposte al trattamento precedenti. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Moderiba.

#### *Modifica della posologia a causa di reazioni avverse*

La modifica della posologia di Moderiba dipende dal medicinale o dai medicinali usati in associazione.

Se un paziente manifesta una reazione avversa grave potenzialmente correlata alla ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o sospesa, se appropriato, fino

alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità. La tabella 2 fornisce indicazioni sulla modifica della posologia o la sospensione in base alla concentrazione di emoglobina e alle condizioni cardiache del paziente.

**Tabella 2: Linee guida sulla modifica della posologia per la gestione dell'anemia insorta in corso di terapia**

<b>Emoglobina Valori di laboratorio</b>	<b>Ridurre la dose di Moderiba a [1]/[2] se:</b>	<b>Interrompere Moderiba se:**</b>
Pazienti senza patologia cardiaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Pazienti con anamnesi di patologia cardiaca stabile	Riduzione $\geq$ 2 g/dl dell'emoglobina ad intervalli di 4 settimane durante il trattamento (riduzione permanente della dose)	< 12 g/dl nonostante 4 settimane a dose ridotta

[1] Per i pazienti trattati con una dose pari a 1000 mg (<75 kg) o 1200 mg (>75 kg), la dose di Moderiba deve essere ridotta a 600 mg al giorno (somministrata come segue: una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg o una compressa da 400 mg alla sera).

Se l'alterazione viene risolta, è possibile iniziare nuovamente la terapia con Moderiba a 600 mg al giorno, e aumentare ulteriormente la dose a 800 mg al giorno a discrezione del medico. Non è tuttavia raccomandato un ritorno alle dosi più alte.

[2] Per i pazienti trattati con una dose pari a 800 mg (<65 kg) - 1000 mg (65-80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) o 1400 mg (>105 kg), la dose di Moderiba può essere inizialmente ridotta di 200 mg/die (salvo per i pazienti trattati con una dose di 1400 mg, nei quali la dose deve essere ridotta di 400 mg/die). Se necessario, è possibile operare una seconda riduzione della dose di Moderiba di ulteriori 200 mg/die. I pazienti cui viene somministrata una dose di Moderiba ridotta a 600 mg/die ricevono una compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg alla sera.

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del peginterferone alfa o dell'interferone alfa per informazioni sulle modifiche della dose e/o sull'interruzione del trattamento nel caso in cui si manifesti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a questi medicinali.

### Popolazioni speciali

#### Uso in presenza di danno renale

I regimi posologici raccomandati di ribavirina (aggiustati secondo il limite del peso corporeo di 75 kg) danno origine a

sostanziali aumenti delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina nei pazienti con danno renale. La dose giornaliera totale di Moderiba deve essere ridotta per i pazienti con clearance della creatinina inferiore o uguale a 50 mL/min come indicato in Tabella 3 (vedere anche paragrafo 5.2).

**Tabella 3: Modifiche della dose in presenza di danno renale**

<b>Clearance della Creatinina</b>	<b>Dose (giornaliera) di Ribavirina</b>
30 - 50 ml/min	A dosi alternate, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
< 30 ml/min	200 mg al giorno
Emodialisi	200 mg al giorno

La terapia deve essere iniziata (o continuata nel caso si sviluppi danno renale durante la terapia) con estrema cautela applicando durante tutto il periodo di trattamento un monitoraggio intensivo delle concentrazioni di emoglobina, con la misura correttiva che può risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Se si sviluppano reazioni avverse gravi o anomalie nei parametri di laboratorio, il trattamento con Moderiba deve essere interrotto, se appropriato, fino alla scomparsa della reazione avversa o alla diminuzione della sua gravità.

Se l'intolleranza persiste dopo la ripresa del trattamento, il trattamento con Moderiba deve essere interrotto. Non sono disponibili dati su pazienti pediatrici con danno renale.

#### Uso in presenza di compromissione epatica

La funzione epatica non influisce sulla farmacocinetica della ribavirina (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non sono richiesti aggiustamenti della dose di Moderiba nei pazienti con compromissione epatica.

#### Uso nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni

Non sembra che vi sia un effetto significativo sulla farmacocinetica della ribavirina correlato all'età. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, la funzionalità renale deve essere determinata prima della somministrazione di Moderiba.

#### Uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni

Il trattamento con Moderiba non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (< 18anni) a causa dell'insufficienza dei dati sulla sicurezza ed efficacia in associazione con ° altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti (6-18 anni) in associazione con peginterferone alfa-2a. Per l'uso di Moderiba nei bambini è necessario fare una valutazione rischio/beneficio caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Moderiba è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Moderiba non deve essere iniziata fino a quando non è stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- donne che stanno allattando con latte materno (vedere paragrafo 4.6).
- un'anamnesi di grave cardiopatia pre-esistente, compresa la cardiopatia instabile o non controllata, nei sei mesi precedenti.
- emoglobinopatie (ad es. talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in combinazione con Moderiba per le controindicazioni relative a quei medicinali.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Moderiba non deve essere utilizzato in monoterapia.

Terapia di combinazione della ribavirina con (peg)interferone alfa

Ci sono molte reazioni avverse gravi che sono state associate alla terapia di combinazione della ribavirina con (peg)interferone alfa. Queste includono:

- Gravi effetti psichiatrici e a carico del sistema nervoso centrale (come depressione, idee suicide, tentato suicidio e comportamento aggressivo, etc'.)
- Gravi disturbi dell'occhio
- Disturbi dentali e periodontali
- Inibizione della crescita nei bambini e negli adolescenti che può essere irreversibile in alcuni pazienti

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del peginterferone alfa per i dettagli sulle raccomandazioni per il monitoraggio e la gestione di queste reazioni avverse prima di iniziare la terapia.

#### Rischio teratogeno (vedere paragrafo 4.6)

Prima dell'inizio del trattamento con ribavirina il medico deve informare in modo approfondito il paziente del rischio teratogeno della ribavirina, della necessità di una contraccezione efficace e continua, della possibilità che i metodi contraccettivi possano fallire e delle possibili conseguenze della gravidanza qualora si dovesse verificare durante il trattamento con ribavirina. Per il monitoraggio della gravidanza tramite test di laboratorio fare riferimento a Esami di laboratorio.

#### Cancerogenicità

La ribavirina è mutagena in alcuni test di genotossicità *in vivo* e *in vitro*. Non è possibile escludere un potenziale effetto cancerogeno della ribavirina (vedere paragrafo 5.3).

#### Emolisi e sistema cardiovascolare

Una riduzione dei livelli di emoglobina fino a < 10 g/dl è stata osservata fino al 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con 1000/1200 mg di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a e fino al 19% dei pazienti in associazione con interferone alfa-2a. Quando 800 mg di ribavirina sono stati associati a peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% di pazienti ha avuto una riduzione dei livelli di emoglobina fino a < 10 g/dl. Il rischio di sviluppare anemia è più elevato nella popolazione femminile. Sebbene Moderiba non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata alla ribavirina può avere come conseguenza un deterioramento della funzionalità cardiaca, o un'esacerbazione dei sintomi di malattia coronarica, o entrambi. Di conseguenza, la ribavirina deve essere somministrata con cautela ai pazienti con malattia cardiaca pre-esistente. Lo stato cardiaco deve essere

valutato prima dell'inizio della terapia e monitorato clinicamente durante la terapia; se si verifica qualsiasi peggioramento, interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, e/o disturbi aritmici pregressi o in atto, devono essere strettamente monitorati. Si raccomanda di sottoporre ad un elettrocardiogramma i pazienti con pre-esistenti anomalie cardiache prima e durante il corso del trattamento. In genere le aritmie cardiache (soprattutto sopraventricolari) rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione della terapia.

È stato riferito nella letteratura che la pancitopenia e la soppressione midollare si verificano entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di ribavirina e peginterferone contemporaneamente ad azatioprina. Questa mielotossicità è risultata reversibile entro 4-6 settimane all'interruzione della terapia antivirale HCV e dell'azatioprina concomitante e non si è verificata nuovamente alla reintroduzione di uno dei due trattamenti in monoterapia (vedere paragrafo 4.5).

L'uso dell'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a nei pazienti affetti da epatite cronica C nei quali è fallito il trattamento precedente non è stato adeguatamente studiato nei pazienti che hanno interrotto la terapia precedente a causa di eventi avversi ematologici. I medici che prendono in considerazione il trattamento in questi pazienti devono valutare attentamente i rischi rispetto ai benefici del ri-trattamento.

#### Ipersensibilità acuta

Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad es. orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Moderiba deve essere interrotta immediatamente e la terapia medica appropriata deve essere istituita. Le eruzioni cutanee transitorie non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

#### Funzionalità epatica

Nei pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico durante il trattamento, Moderiba in associazione con altri medicinali deve essere interrotta. Quando l'aumento dei livelli di alanina-aminotransferasi (ALT) è progressivo e clinicamente significativo, nonostante la riduzione della dose, o è

accompagnato da un aumento della bilirubina diretta, la terapia deve essere interrotta.

### Danno renale

La farmacocinetica della ribavirina è alterata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Pertanto, si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di iniziare la somministrazione di Moderiba, preferibilmente stimando la clearance della creatinina del paziente. Si osservano aumenti sostanziali delle concentrazioni plasmatiche della ribavirina nei pazienti con creatininemia > 2 mg/dl o con clearance della creatinina < 50 ml/minuto, pertanto in questi pazienti sono raccomandati aggiustamenti della dose di Moderiba (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Le concentrazioni di emoglobina devono essere monitorate intensivamente durante il trattamento e devono essere adottate le necessarie misure correttive (vedere paragrafo 4.2).

### Trapianto

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con peginterferone-alfa-2a e ribavirina non sono state stabilite nei pazienti con trapianti di fegato e di altro tipo. Rigetti degli impianti di fegato e di rene sono stati segnalati con peginterferone-alfa-2a, in monoterapia o in associazione con ribavirina.

### Co-infezione da HIV/HCV

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale(i) antiretrovirale(i) che deve essere assunto contemporaneamente alla terapia per l'HCV, per la consapevolezza e la gestione delle tossicità specifiche di ciascun medicinale e il potenziale per le tossicità sovrapponibili con la ribavirina e con gli altri medicinali. Nello studio NR15961, nei pazienti trattati contemporaneamente con la terapia con stavudina e interferone con o senza ribavirina, l'incidenza di pancreatite e/o acidosi lattica è risultata pari al 3% (12/398).

Nei pazienti con epatite cronica C e co-infezione da HIV e che ricevono la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy), può essere maggiore il rischio di effetti avversi gravi (ad es. acidosi lattica, neuropatia periferica, pancreatite).

Nei pazienti coinfectati con cirrosi avanzata che ricevono la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) può essere anche maggiore il rischio di scompenso epatico e possibilmente di morte, se sono trattati con ribavirina in associazione con interferoni. Le variabili basali che possono essere associate allo scompenso epatico nei pazienti cirrotici coinfectati comprendono: aumento di bilirubina sierica, riduzione di emoglobina, aumento di fosfatasi alcalina o riduzione della conta piastrinica, e trattamento con didanosina (ddl). È perciò necessario esercitare cautela quando si aggiunge il peginterferone alfa-2a e Moderiba alla terapia HAART (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Moderiba e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumento del rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento i pazienti coinfectati devono essere attentamente monitorati, per i segni e i sintomi di scompenso epatico (compresi asciti, encefalopatia, sanguinamento variceale, funzionalità sintetiche epatiche compromesse ad es. punteggio di Child-Pugh di 7 o superiore). Il punteggio di Child-Pugh può essere affetto da fattori correlati al trattamento (cioè iperbilirubinemia indiretta, diminuzione di albumina) e non necessariamente attribuibili allo scompenso epatico. Il trattamento con Moderiba in associazione con altri medicinali deve essere interrotto immediatamente nei pazienti con scompenso epatico.

La somministrazione concomitante di Moderiba e didanosina non è raccomandata a causa del rischio di tossicità mitocondriale (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, la somministrazione concomitante di Moderiba e stavudina deve essere evitata per limitare il rischio di sovrapposizione di tossicità mitocondriale.

#### Esami di laboratorio

Prima di iniziare la terapia, in tutti i pazienti devono essere eseguiti gli esami ematologici ed ematochimici standard (emocromo completo [CBC] con conta differenziale, conta piastrinica, elettroliti, glucosio, creatininemia, esami della funzionalità epatica, acido urico). Valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare la terapia con Moderiba:

- Emoglobina  $\geq$  12 g/dl (femmine);  $\geq$  13 g/dl (maschi)

Nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, sono disponibili dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza in soggetti con conte dei CD4 inferiori a 200 cellule/ $\mu$ L. Cautela è pertanto necessaria nel trattamento dei pazienti con una bassa conta dei CD4.

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alla 2<sup>a</sup> e alla 4<sup>a</sup> settimana di terapia, e in seguito periodicamente nel modo clinicamente appropriato.

Per le donne in età fertile: le pazienti devono essere sottoposte ad un test di gravidanza di routine effettuato ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi. Le partner femminili dei pazienti di sesso maschile devono essere sottoposte ad un test di gravidanza di routine effettuato ogni mese durante il trattamento e nei 7 mesi successivi.

L'acido urico può aumentare con la ribavirina a causa dell'emolisi e pertanto i pazienti predisposti devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di gotta.

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Studi di interazione sono stati condotti con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a, interferone alfa-2b e antiacidi. Le concentrazioni di ribavirina sono simili quando viene somministrata in monoterapia o contemporaneamente a interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2a.

Qualsiasi potenziale di interazioni può persistere fino a 2 mesi (5 emivite per la ribavirina) dopo il termine della terapia con ribavirina a causa della lunga emivita.

I risultati degli studi *in vitro* utilizzando preparati di microsomi di fegato sia umano che di ratto non hanno indicato alcun metabolismo della ribavirina mediato dall'enzima del citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non sono disponibili prove fornite dagli studi di tossicità che indichino che la ribavirina induca gli enzimi epatici. Pertanto, esiste una minima possibilità di interazioni basate sull'enzima P450.

### Antiacidi

La biodisponibilità di 600 mg di ribavirina è risultata diminuita dalla somministrazione concomitante di un antiacido contenente magnesio, alluminio e meticone; l' $AUC_{0-24}$  è stata ridotta del 14%. È possibile che la minore biodisponibilità in questo studio fosse dovuta al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

### Analoghi nucleosidici

La ribavirina ha dimostrato *in vitro* di inibire la fosforilazione della zidovudina e della stavudina. Il significato clinico di questi risultati non è noto. Tuttavia, questi risultati *in vitro* indicano la possibilità che l'utilizzo concomitante di ribavirina con zidovudina o stavudina possa causare un aumento della viremia plasmatica dell'HIV. Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli plasmatici di HIV RNA nei pazienti trattati con ribavirina contemporaneamente a uno di questi due agenti. Se aumentano i livelli di HIV RNA, l'uso di ribavirina contemporaneamente agli inibitori della trascrittasi inversa deve essere riesaminato.

### Didanosina (ddI)

La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. L'esposizione alla didanosina o al suo metabolita attivo (dideossiadenosina 5'-trifosfato) è aumentata *in vitro* quando la didanosina è stata somministrata contemporaneamente alla ribavirina. Con l'uso della ribavirina sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale, oltre a neuropatia periferica, pancreatite e iperlattatemia/acidosi lattica sintomatiche.

## Azatioprina

Poiché ha un effetto inibitorio sulla inosina monofosfato deidrogenasi, la ribavirina può interferire con il metabolismo dell'azatioprina con conseguente possibile accumulo di 6-metiliosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di ribavirina e peginterferone alfa-2a contemporaneamente all'azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione della ribavirina contemporaneamente all'azatioprina giustifica il rischio potenziale, si raccomanda di effettuare uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; a questo punto deve essere interrotto il trattamento con questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

## Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Nessuna evidenza apparente di interazione farmacologica è stata osservata in 47 pazienti con co-infezione da HIV-HCV che hanno completato un sottostudio di farmacocinetica della durata di 12 settimane, condotto per esaminare l'effetto della ribavirina sulla fosforilazione intracellulare di alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (lamivudina e zidovudina o stavudina). Tuttavia, a causa dell'alta variabilità, gli intervalli di confidenza sono stati alquanto ampi. L'esposizione plasmatica della ribavirina non è risultata affetta dalla somministrazione concomitante di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

È stata segnalata l'esacerbazione dell'anemia dovuta alla ribavirina quando la zidovudina è inclusa nel regime utilizzato per il trattamento dell'HIV, anche se l'esatto meccanismo deve essere ancora chiarito. L'uso concomitante della ribavirina e della zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumento del rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). È necessario prendere in considerazione la sostituzione della zidovudina in un regime antiretrovirale (ART) in associazione, se questo è già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante nei pazienti con nota anamnesi di anemia indotta da zidovudina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Dati preclinici

Un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida è stato dimostrato per la ribavirina in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi adeguati, che si verifica a dosi nettamente inferiori alla dose raccomandata nell'uomo. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e dell'apparato gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni sono aumentati con l'aumento della dose di ribavirina. La sopravvivenza dei feti e della prole è risultata ridotta.

### Pazienti di sesso femminile

Moderiba non deve essere utilizzata dalle donne che sono in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4). Estrema attenzione deve essere esercitata per evitare la gravidanza nelle pazienti. La terapia con Moderiba non deve essere iniziata fino a quando non sia stato ottenuto un test di gravidanza negativo immediatamente prima dell'inizio della terapia. Qualsiasi metodo contraccettivo può fallire. Pertanto, è assolutamente importante che le donne in età fertile utilizzino una forma efficace di contraccezione, durante il trattamento e nei 4 mesi dopo la conclusione del trattamento; durante questo periodo devono essere effettuati di routine test di gravidanza mensili. Se la gravidanza si verifica durante il trattamento o entro 4 mesi dall'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del rischio teratogeno significativo della ribavirina per il feto.

### Pazienti di sesso maschile e le loro partner di sesso femminile

Estrema attenzione deve essere esercitata per evitare una gravidanza nelle partner dei pazienti di sesso maschile trattati con Moderiba. La ribavirina si accumula all'interno della cellula e viene eliminata molto lentamente dall'organismo. Negli studi condotti sugli animali, la ribavirina ha provocato alterazioni negli spermatozoi a dosi inferiori alla dose clinica. Non è noto se la ribavirina che è contenuta negli spermatozoi eserciti i suoi noti effetti teratogeni sulla fecondazione degli ovuli. I pazienti di sesso maschile o le loro partner di sesso femminile in età fertile devono essere perciò avvisati di utilizzare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento con Moderiba e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Un test di gravidanza deve essere effettuato prima dell'inizio della terapia. Gli uomini le cui partner sono incinte devono essere istruiti ad usare un preservativo per minimizzare il rilascio di ribavirina alla partner.

### Allattamento

Non è noto se la ribavirina venga escreta nel latte umano. A causa del potenziale di reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

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

Moderiba non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, il peginterferone alfa, l'interferone alfa° o altri medicinali usati in associazione con Moderibapossano avere un effetto. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale(i)° usato in associazione con Moderiba per ulteriori informazioni.

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'anemia emolitica, che si verifica entro le prime settimane di trattamento, rappresenta il problema di sicurezza più importante correlato alla ribavirina. L'anemia emolitica associata alla terapia con ribavirina può portare al deterioramento della funzionalità cardiaca e/o al peggioramento di una patologia cardiaca preesistente. In alcuni pazienti è stato anche osservato un aumento dei valori dell'acido urico e della bilirubina indiretta associati all'emolisi (vedere sotto e il paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi elencati in questo paragrafo sono stati riportati negli studi clinici e/o come reazioni avverse al farmaco da segnalazioni spontanee soprattutto quando la ribavirina è stata usata in associazione ad interferone alfa-2a o peginterferone alfa-2a.

Gli eventi avversi segnalati nei pazienti trattati con ribavirina in associazione con interferone alfa-2a sono essenzialmente uguali a quelli segnalati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Moderiba per gli effetti indesiderati aggiuntivi che sono stati riportati con questi medicinali.

### Epatite cronica C

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a 180 µg sono risultati prevalentemente di gravità da lieve a moderata. La maggior parte sono risultati gestibili senza il bisogno di interrompere la terapia.

### Epatite cronica C in pazienti precedentemente non-responsivi

Complessivamente, il profilo di sicurezza della ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a in pazienti precedentemente non-responsivi è risultato simile a quello nei pazienti mai sottoposti al trattamento. In uno studio clinico condotto su pazienti non-responder alla terapia precedente con interferone alfa-2b/ribavirina, che ha esposto i pazienti a 48 o a 72 settimane di trattamento, la frequenza di interruzione della terapia per eventi avversi o anomalie dei valori di laboratorio derivanti dal trattamento con peginterferone alfa-2a e dal trattamento con ribavirina è risultata pari al 6% e al 7%, rispettivamente, nei bracci di trattamento per 48 settimane e al 12% e al 13%, rispettivamente, nei bracci di trattamento per 72 settimane. Analogamente, per i pazienti con cirrosi o transizione a cirrosi, le frequenze di interruzione del trattamento con peginterferone alfa-2a e del trattamento con ribavirina sono risultate più elevate nei bracci di trattamento per 72 settimane (13% e 15%) che nei bracci di trattamento per 48 settimane (6% e 6%). I pazienti che si erano ritirati dalla terapia precedente con peginterferone alfa-2b/ribavirina a causa di tossicità ematologica sono stati esclusi da questo studio clinico.

In un altro studio clinico, i pazienti non-responder con fibrosi avanzata o cirrosi (punteggio di Ishak compreso tra 3 e 6) e basse conte piastriniche al basale di 50.000/mm<sup>3</sup> sono stati trattati per 48 settimane. Le anomalie ematologiche degli esami di laboratorio osservate durante le prime 20 settimane dello studio clinico comprendevano anemia (il 26% dei pazienti ha avuto un livello di emoglobina < 10 g/dl),

neutropenia (il 30% ha avuto una conta assoluta dei neutrofilici (CAN) < 750/mm<sup>3</sup>), e trombocitopenia (il 13% ha avuto una conta piastrinica <50.000/mm<sup>3</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

#### Co-infezione da epatite cronica C e virus dell'immunodeficienza umana

Nei pazienti con co-infezione da HIV-HCV, i profili degli eventi avversi clinici segnalati per il peginterferone alfa-2a, in monoterapia o in associazione con ribavirina, sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti con mono-infezione da HCV. Per i pazienti con co-infezione da HIV-HCV che ricevono ribavirina e peginterferone alfa-2a in associazione sono stati riferiti altri effetti indesiderati in  $\geq 1\%$  fino a  $\leq 2\%$  dei pazienti: iperlattacidemia/acidosi lattica, influenza, polmonite, labilità affettiva, apatia, tinnito, dolore faringolaringeo, cheilite, lipodistrofia acquisita e cromaturia. Il trattamento con peginterferone alfa-2a, entro le prime 4 settimane, è risultato associato a diminuzioni delle conte assolute delle cellule CD4+ senza una riduzione della percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione delle conte delle cellule CD4+ è risultata reversibile alla riduzione della dose o al termine di terapia. L'utilizzo di peginterferone alfa-2a non ha avuto un impatto negativo osservabile sul controllo della viremia da HIV durante la terapia o il follow-up. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza nei pazienti con co-infezione con conte delle cellule CD4+ < 200/ $\mu$ l (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del peginterferone alfa-2a).

La Tabella 44 mostra gli effetti indesiderati segnalati nei pazienti che hanno ricevuto ribavirina soprattutto in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a.

**Tabella 4: Effetti indesiderati segnalati con Ribavirina soprattutto in associazione con Peginterferone alfa-2a o Interferone alfa 2-a per i pazienti con HCV per sistema corporeo**

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frequenza non nota</b> (Identificati nell'esperienza post-marketing)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>					
	Infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, candidiasi orale, herpes simplex	Infezione delle vie respiratorie inferiori, polmonite, infezione delle vie urinarie, infezione cutanea	Endocardite, otite esterna		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					
Anemia neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplastica	Aplasia pura delle cellule della serie rossa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
		Sarcoidosi, tiroidite	Anafilassi, lupus sistemico eritematoso, artrite reumatoide	Porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica	Rigetto di impianto di fegato e rene, malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
<i>Patologie endocrine</i>					
	Ipotiroidismo, ipertiroidismo	Diabete			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					
Anoressia		Disidratazione			
<i>Disturbi psichiatrici</i>					

<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frequenza non nota</b> (Identificati nell'esperienza post-marketing)
Depressione, insonnia	Alterazione dell'umore, disturbi emotivi, ansia, aggressività, nervosismo, riduzione di libido	Ideazione di suicidio, allucinazioni, rabbia	Suicidio, disturbo psicotico		Mania, disturbi bipolari, ideazione omicida
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					
Cefalea, capogiri, compromissione della concentrazione	Compromissione della memoria, sincope, debolezza, emicrania, ipoestesia, iperestesia, parestesia, tremore, alterazione del gusto, incubi, sonnolenza	Neuropatia periferica	Coma, convulsioni, paralisi facciale	Ischemia cerebrale	
<i>Patologie dell'occhio</i>					
	Vista annebbiata, dolore oculare, infiammazione oculare, xeroftalmia	Emorragia retinica	Neuropatia ottica, papilloedema, disturbo vascolare retinico, retinopatia, ulcera corneale	Perdita della vista	Distacco sieroso della retina
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>					
	Vertigini, mal d'orecchio, tinnito	Perdita dell'udito			
<i>Patologie cardiache</i>					

<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frequenza non nota</b> (Identificati nell'esperienza post- marketing)
	Tachicardia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, angina, aritmia tachicardia sopraventricolare, fibrillazione atriale, pericardite		
<i>Patologie vascolari</i>					
	Rossore, ipotensione	Ipertensione	Emorragia cerebrale, vasculite		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
Dispnea, tosse	Dispnea da sforzo, epistassi, nasofaringite, congestione dei seni nasali, congestione nasale, rinite, mal di gola	Sibilo	Polmonite interstiziale con esito fatale, embolia polmonare		
<i>Patologie gastrointestinali</i>					

<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt; <math>1/1.000</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota (Identificati nell'esperienza post- marketing)</b>
Diarrea, nausea, dolore addominale	Vomito, dispepsia, disfagia, ulcerazione orale, sanguinamento gengivale, glossite, stomatite, flatulenza, stipsi, secchezza della bocca	Sanguinamento gastrointestinale, cheilite, gengivite	Ulcera peptica, pancreatite		Colite ischemica, colite ulcerosa, pigmentazione linguale
<i>Patologie epatobiliari</i>					
		Disfunzione epatica	Insufficienza epatica, colangite, steatosi epatica		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					
Alopecia, dermatite, prurito, pelle secca	Eruzione cutanea, aumento della sudorazione, psoriasi, orticaria, eczema, disturbo cutaneo, reazione di fotosensibilità, sudorazione notturna			Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					

<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frequenza non nota</b> (Identificati nell'esperienza post-marketing)
Mialgia, artralgia	Mal di schiena, artrite, debolezza muscolare, dolore osseo, dolore al collo, dolore muscolo scheletrico, crampi muscolari		Miosite		Rabdomiolisi
<i>Patologie renali e urinarie</i>					
					Insufficienza renale, sindrome nefrotica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					
	Impotenza				
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					
Piressia, irrigidimenti, dolore, astenia, affaticamento, irritabilità	Dolore al torace, malattia similinfluenzale, malessere, letargia, vampate di calore, sete				
<i>Esami diagnostici</i>					
	Riduzione del peso				
<i>Traumatismo e avvelenamento</i>					
			Sovradosaggio		

### Valori di laboratorio

Negli studi clinici di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a, la maggior parte

dei casi di valori di laboratorio anomali è stata gestita con modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2). Con il trattamento con l'associazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina, fino al 2% dei pazienti ha avuto un aumento dell'alanina-aminotransferasi (ALT) che ha portato alla modifica della dose o all'interruzione del trattamento.

L'emolisi è la tossicità dose-limitante della terapia con ribavirina. Una diminuzione dei livelli di emoglobina a < 10 g/dl è stata osservata fino nel 15% dei pazienti trattati per 48 settimane con ribavirina 1000/1200 mg in associazione con peginterferone alfa-2a e fino nel 19% dei pazienti trattati in associazione con interferone alfa-2a. Quando ribavirina alla dose di 800 mg è stata associata al peginterferone alfa-2a per 24 settimane, il 3% dei pazienti ha avuto una riduzione dei livelli di emoglobina a < 10 g/dl. Nella maggior parte dei casi la diminuzione dell'emoglobina si è verificata inizialmente nel periodo di trattamento e si è stabilizzata contemporaneamente ad un aumento compensatorio dei reticolociti.

La maggior parte dei casi di anemia, leucopenia e trombocitopenia è stata di grado lieve (grado 1 secondo l'OMS). Alterazioni dei valori di laboratorio di grado 2 secondo l'OMS sono state segnalate per l'emoglobina (4% dei pazienti), i leucociti (24% dei pazienti) e i trombociti (2% dei pazienti). Una neutropenia moderata (conta assoluta dei neutrofilici (CAN):  $0,749-0,5 \times 10^9/L$ ) e una neutropenia grave (CAN: <  $0,5 \times 10^9/L$ ) sono state osservate nel 24% (216/887) e nel 5% (41/887) dei pazienti trattati per 48 settimane con 1000/1200 mg di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a.

Un aumento dei valori dell'acido urico e della bilirubina indiretta associati all'emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con ribavirina utilizzata in associazione con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a e i valori sono ritornati ai livelli basali entro 4 settimane dopo il termine della terapia. In casi rari (2/755) questo era associato alla manifestazione clinica (gotta acuta).

#### Valori di laboratorio per pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Anche se le tossicità ematologiche di neutropenia, trombocitopenia e anemia si sono verificate più frequentemente nei pazienti con HIV-HCV, è stato possibile

gestire la maggior parte mediante la modifica della dose e l'uso di fattori di crescita e ha richiesto raramente l'interruzione prematura del trattamento. La riduzione dei valori della conta assoluta dei neutrofili (CAN) al di sotto delle 500 cellule/mm<sup>3</sup> è stata osservata rispettivamente nel 13% e nell'11% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in associazione. La riduzione delle piastrine al di sotto di 50.000/mm<sup>3</sup> è stata osservata rispettivamente nel 10% e nell'8% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia e in associazione. L'anemia (emoglobina < 10 g/dL) è stata segnalata rispettivamente nel 7% e nel 14% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a in monoterapia o in associazione.

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio di Moderiba negli studi clinici. In persone alle quali sono stati somministrate dosi quattro volte superiori alle dosi massime raccomandate, sono state osservate ipocalcemia e ipomagnesemia. In molti di questi casi la ribavirina è stata somministrata per via endovenosa. A causa del grande volume di distribuzione della ribavirina, quantità significative di ribavirina non vengono efficacemente eliminate dall'emodialisi.

### **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi (esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa), codice ATC: J05AB04.

#### Meccanismo d'azione

La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* mostra attività contro alcuni virus a RNA e DNA. Non è noto il meccanismo con cui la ribavirina esercita i suoi effetti contro l'HCV.

I livelli di HCV-RNA diminuiscono in maniera bifasica nei pazienti affetti da epatite C che rispondono e che hanno ricevuto il trattamento con 180 µg di peginterferone alfa-2a. La prima fase di diminuzione si verifica 24-36 ore dopo la prima dose di peginterferone alfa-2a ed è seguita dalla seconda fase di diminuzione che continua nelle successive 4-16 settimane nei pazienti che ottengono una risposta sostenuta. La ribavirina non ha avuto un effetto significativo sulla cinetica virale iniziale nelle prime 4-6 settimane nei pazienti trattati con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a o interferone alfa.

Formulazioni orali di ribavirina in monoterapia sono state studiate come terapia per l'epatite cronica C in diversi studi clinici. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la ribavirina in monoterapia non ha avuto alcun effetto sull'eliminazione del virus dell'epatite (HCV-RNA) o sul miglioramento dell'istologia epatica dopo 6-12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Ribavirina in associazione con DAA*

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del corrispondente medicinale(i) antivirale diretto per una descrizione completa dei dati clinici con questo tipo di combinazione. Nell'attuale Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Moderiba è dettagliata solo la descrizione relativa all'uso della ribavirina con (peg)interferone.

#### *Ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a*

#### *Predittività della risposta*

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del peginterferone alfa-2a.

*Risultati dello studio nei pazienti mai sottoposti al trattamento in precedenza*

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a sono state stabilite in due studi cardine (NV15801 e NV15942), comprendenti un totale di 2.405 pazienti. La popolazione in studio comprendeva pazienti naïve all'interferone, affetti da epatite cronica C, confermata da livelli rilevabili di HCV-RNA del siero, livelli elevati di alanina-aminotransferasi (ALT) e una biopsia epatica concordante con l'infezione dell'epatite cronica C. Soltanto i pazienti con co-infezione da HIV-HCV sono stati inclusi nello studio NR15961 (vedere la Tabella 13). Questi pazienti avevano una malattia da HIV stabile e una conta media dei linfociti T CD4 di circa 500 cellule/ $\mu$ l.

Lo Studio NV15801 (1.121 pazienti trattati) ha confrontato l'efficacia di 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2a (180  $\mu$ g una volta alla settimana) e ribavirina (1.000/1.200 mg al giorno) con peginterferone alfa-2a in monoterapia o in associazione con interferone-alfa-2b e ribavirina. L'associazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina è risultata significativamente più efficace dell'associazione di interferone alfa-2b e ribavirina o della monoterapia con peginterferone alfa-2a.

Lo Studio NV15942 (1.284 pazienti trattati) ha confrontato l'efficacia di due periodi di trattamento (24 settimane rispetto a 48 settimane) e due dosi di ribavirina (800 mg rispetto a 1.000/1.200 mg).

Per i pazienti con monoinfezione da HCV e i pazienti con co-infezione da HIV-HCV, per i regimi terapeutici, la durata della terapia e l'esito dello studio vedere rispettivamente le Tabelle 5, 6 7 e 13 rispettivamente. La risposta virologica era definita come HCV-RNA non rilevabile misurato con il test dell'HCV COBAS AMPLICOR™, versione 2.0 (limite di rilevamento 100 copie/mL equivalenti a 50 unità internazionali/mL) e la risposta sostenuta era definita come un campione negativo circa 6 mesi dopo il termine della terapia.

**Tabella 5: Risposta virologica nella popolazione globale (comprendente pazienti non cirrotici e cirrotici)**

	<b>Studio NV15942</b>	<b>Studio NV15801</b>	
	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Peginterferon</b> <b>e alfa-2a</b> 180 µg	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Peginterferon</b> <b>e alfa-2a</b> 180 µg	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Interferone</b> <b>alfa-2b</b> 3 MUI
	<b>48 settimane</b> (N=436)	<b>48 settimane</b> (N=453)	<b>48 settimane</b> (N=444)
Risposta al termine del trattamento	68%	69%	52%
Risposta sostenuta globale	63%	54%*	45%*

\*IC al 95% per la differenza: p-value dal 3% al 16% (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) = 0,003

Le risposte virologiche dei pazienti con mono-infezione da HCV trattati con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento e in relazione al genotipo, alla carica virale pre-trattamento e alla risposta virologica rapida alla 4<sup>a</sup> settimana, sono riassunte rispettivamente nella Tabella 6 e nella Tabella 7. I risultati dello studio NV15942 forniscono il rationale per raccomandare i regimi terapeutici basati sul genotipo, sulla carica virale basale e sulla risposta virologica alla 4<sup>a</sup> settimana (vedere le Error: Reference source not found, 6 e7).

La differenza tra i regimi terapeutici non è risultata in generale influenzata dalla presenza/assenza di cirrosi; pertanto le raccomandazioni terapeutiche per il genotipo 1, 2 o 3 sono indipendenti da questa caratteristica basale.

**Tabella 6: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a**

Agenzia Italiana del Farmaco

	<b>Studio NV15942</b>				<b>Studio NV15801</b>	
	<b>Ribavirina</b> 800 mg & <b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>24 settimane</b>	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>24 settimane</b>	<b>Ribavirina</b> 800 mg & <b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>48 settimane</b>	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>48 settimane</b>	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>48 settimane</b>	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>interferone alfa-2b</b> 3 MUI <b>48 settimane</b>
<b>Genotipo 1</b>	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250) *	52% (142/271) *†	45% (134/298)	36% (103/285)
Bassa carica virale	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Alta carica virale	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
<b>Genotipo 2/3</b>	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Bassa carica virale	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Alta carica virale	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
<b>Genotipo 4</b>	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Bassa carica virale: ≤800.000 UI/mL; alta carica virale: > 800.000 UI/mL

\*Ribavirina 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, 48 settimane vs. ribavirina 800 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, 48 settimane:

rapporto degli odds (odds ratio) (IC al 95%) = 1,52 (da 1,07 a 2,17) p-value (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) = 0,020

†Ribavirina 1000/1200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, 48 settimane vs. ribavirina 1.000/1.200 mg + peginterferone alfa-2a 180 µg, 24 settimane: rapporto degli odds (odds ratio) (IC al 95%) = 2,12 (da 1,30 a 3,46) p-value (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) = 0,002

La possibilità della riduzione della durata del trattamento a 24 settimane nei pazienti con genotipo 1 e 4 è stata esaminata in base a una risposta virologica rapida sostenuta osservata nei pazienti con risposta virologica rapida alla 4<sup>a</sup> settimana negli studi NV15942 e ML17131 (vedere la Tabella 7).

**Tabella 7: Risposta virologica sostenuta in base alla risposta virologica rapida alla 4<sup>a</sup> settimana per il genotipo 1 e 4 dopo la terapia con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2a nei pazienti con HCV**

<b>Studio NV15942</b>		<b>Studio ML17131</b>	
	<b>Ribavirina 1.000/1.200 mg &amp; Peginterferon e alfa-2a 180 µg 24 settimane</b>	<b>Ribavirina 1.000/1.200 mg &amp; Peginterferon e alfa-2a 180 µg 48 settimane</b>	<b>Ribavirina 1.000/1.200 mg &amp; Peginterferon e alfa-2a 180 µg 24 settimane</b>
<b>Genotipo 1</b>	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
<b>RVR</b>			
Bassa carica virale	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Alta carica virale	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
<b>Genotipo non RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Bassa carica virale	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carica virale	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Genotipo 4</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>RVR</b>			
<b>Genotipo non RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Bassa carica virale: ≤800.000 UI/mL; alta carica virale: >800.000

UI/mL

RVR: risposta virologica rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla 4<sup>a</sup> settimana e HCV-RNA non rilevabile alla 24<sup>a</sup> settimana

Anche se limitati, i dati indicano che la riduzione della durata del trattamento a 24 settimane potrebbe essere associata ad un rischio superiore di recidiva (vedere la Tabella 8).

**Tabella 8: Recidiva della risposta virologica al termine del trattamento per la popolazione con risposta virologica rapida**

	Studio NV15942		Studio NV15801
	Ribavirina 1.000/1.200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg <b>24 settimane</b>	Ribavirina <b>1.000/1.200</b> <b>mg</b> & Peginterferone alfa-2a 180 µg <b>48 settimane</b>	Ribavirina 1.000/1.200 mg & Peginterferone alfa-2a 180 µg <b>48 settimane</b>
<b>Genotipo 1 RVR</b>	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Bassa carica virale	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Alta carica virale	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Genotipo 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilità di riduzione della durata del trattamento a 16 settimane nei pazienti con genotipo 2 o 3 è stata esaminata in base alla risposta virologica rapida sostenuta osservata nei pazienti con risposta virologica rapida entro la 4<sup>a</sup> settimana nello studio NV17317 (vedere la Tabella 9).

Nello studio NV17317 condotto in pazienti infettati con genotipo virale 2 o 3, tutti i pazienti hanno ricevuto peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea ogni settimana e una dose di 800 mg di ribavirina e sono stati randomizzati al trattamento per 16 o 24 settimane. Complessivamente il trattamento per 16 settimane ha prodotto una risposta virale sostenuta inferiore (65%) rispetto al trattamento per 24 settimane (76%) ( $p < 0,0001$ ).

La risposta virale sostenuta ottenuta con 16 settimane di trattamento e con 24 settimane di trattamento è stata inoltre valutata in un'analisi di sottogruppo retrospettiva di pazienti che erano HCV-RNA-negativi entro la 4<sup>a</sup> settimana e che avevano una bassa carica virale (LVL) al basale (vedere la Tabella 9).

**Tabella 9: Risposta virologica sostenuta complessiva e basata sulla risposta virologica rapida entro la 4<sup>a</sup> settimana nei pazienti con HCV con genotipo 2 o 3 dopo la terapia con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a**

<b>Studio NV17317</b>				
	<b>Ribavirina 800 mg &amp; peginterfe rone alfa- 2a 180 µg 16 settimane</b>	<b>Ribavirina 800 mg &amp; peginterfe rone alfa- 2a 180 µg 24 settimane</b>	<b>Differenza del trattamen to IC al 95%</b>	<b>p-value</b>
<b>Genotipo 2 o 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% (- 15,5%; -0,06%)	p<0,0001
<b>Genotipo 2 o 3 RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% (- 12,8%; -3,7%)	p=0,0006
Bassa carica virale	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% (- 12%; 0,9%)	p=0,11
Alta carica virale	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% (- 15,9%; -3,6%)	p=0,002

Bassa carica virale: ≤ 800.000 UI/mL al basale; alta carica virale: > 800.000 UI/mL al basale

RVR: risposta virologica rapida (HCV-RNA negativo) alla 4<sup>a</sup> settimana

Non è attualmente chiaro se una dose più alta di ribavirina (ad es. 1.000/1.200 mg/die sulla base del peso corporeo) produca tassi più elevati di risposta virologica sostenuta (SVR) rispetto alla dose di 800 mg/die, quando il trattamento viene ridotto a 16 settimane.

I dati indicano che la riduzione della durata del trattamento a 16 settimane è associata ad un rischio superiore di recidiva (vedere la Tabella 10).

**Tabella10: Recidiva di risposta virologica dopo il termine del trattamento nei pazienti con genotipo 2 o 3 con risposta virologica rapida**

<b>Studio NV17317</b>				
	<b>Ribavirina 800 mg &amp; peginterfe rone alfa- 2a 180 µg 16 settimane</b>	<b>Ribavirina 800 mg &amp; peginterfe rone alfa- 2a 180 µg 24 settimane</b>	<b>Differenza del trattamen to IC al 95%</b>	<b>pP-value</b>
<b>Genotipo 2 o 3 RVR</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% (5,2%; 13,6%)	<b>p&lt;0,0001</b>
Bassa carica virale	6% (10/155)	1% (2/141)	5% (0,6%; 10,3%)	<b>p=0,04</b>
Alta carica virale	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% (5,6%; 17,4%)	<b>p=0,0002</b>

*Epatite cronica C in pazienti che non hanno risposto al trattamento precedente*

Nello studio MV17150, i pazienti che non avevano risposto alla terapia precedente con peginterferone alfa-2b più ribavirina sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti:

- peginterferone alfa-2a 360 µg/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per altre 60 settimane
- peginterferone alfa-2a 360 µg/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 µg/settimana per altre 36 settimane
- peginterferone alfa-2a 180 µg/settimana per 72 settimane
- peginterferone alfa-2a 180 µg/settimana per 48 settimane

Tutti i pazienti hanno ricevuto ribavirina (1.000 o 1.200 mg/die) in associazione con peginterferone alfa-2a. Tutti i bracci di trattamento sono stati sottoposti a follow-up senza trattamento di 24 settimane.

Le analisi molteplici di regressione e di gruppi aggregati per la valutazione dell'influenza della durata del trattamento e dell'utilizzo della dose di induzione hanno chiaramente identificato la durata del trattamento di 72 settimane come il principale fattore che determina il conseguimento di una risposta virologica sostenuta. Le differenze nella risposta virologica sostenuta (SVR) basata sulla durata del trattamento, sui dati demografici e sulle migliori risposte alla terapia precedente sono esposte nella Tabella .

Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 11: Risposta virologica (VR) alla 12<sup>a</sup> settimana e risposta virologica sostenuta (SVR) nei pazienti con risposta virologica alla 12<sup>a</sup> settimana dopo il trattamento con ribavirina e peginterferone alfa-2a in associazione in pazienti che non hanno risposto a peginterferone alfa-2b più ribavirina**

Agenzia Italiana del Farmaco

	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>peginterferone alfa-2a</b> 360/180 o 180 µg <b>72 o 48</b> <b>settimane</b> (N = 942) <b>pazienti con VR alla 12<sup>a</sup> settimana<sup>a</sup></b> (N = 876)	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>peginterferone alfa-2a</b> 360/180 o 180 µg <b>72</b> <b>settimane</b> (N = 473) <b>SVR in pazienti con VR alla 12<sup>a</sup> settimana<sup>b</sup></b> (N = 100)	<b>Ribavirina</b> 1.000/1.200 mg & <b>peginterferone alfa-2a</b> 360/180 o 180 µg <b>48</b> <b>settimane</b> (N = 469) <b>SVR in pazienti con VR alla 12<sup>a</sup> settimana<sup>b</sup></b> (N = 57)
<b>Complessiva</b> Bassa carica virale Alta carica virale	18% (157/876) 35% (56/159) 14% (97/686)	57% (57/100) 63% (22/35) 54% (34/63)	35% (20/57) 38% (8/21) 32% (11/34)
<b>Genotipo 1/4</b> Bassa carica virale Alta carica virale	17% (140/846) 35% (54/154) 13% (84/663)	55% (52/94) 63% (22/35) 52% (30/58)	35% (16/46) 37% (7/19) 35% (9/26)
<b>Genotipo 2/3</b> Bassa carica virale Alta carica virale	58% (15/26) (2/5) (11/19)	(4/5) - (3/4)	(3/10) (1/2) (1/7)
<b>Stato di cirrosi</b> Cirrosi Non cirrosi	8% (19/239) 22% (137/633)	(6/13) 59% (51/87)	(3/6) 34% (17/50)
<b>Migliore risposta durante la terapia precedente</b>			
Riduzione $\geq 2\log_{10}$ di HCV-RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
Riduzione	12%	64% (16/25)	(5/14)

< 2log <sub>10</sub> di HCV-RNA	(39/323)		
Migliore risposta precedente mancante	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Alta carica virale: > 800.000 UI/mL, bassa carica virale: ≤ 800.000 UI/mL.

- <sup>a</sup> I pazienti che hanno raggiunto la soppressione virale (HCV-RNA non rilevabile, < 50 UI/mL) alla 12<sup>a</sup> settimana sono stati considerati come aventi una risposta virologica alla 12<sup>a</sup> settimana. I pazienti per i quali mancavano i risultati relativi all'HCV-RNA alla 12<sup>a</sup> settimana sono stati esclusi dall'analisi.
- <sup>b</sup> I pazienti che hanno raggiunto la soppressione virale alla 12<sup>a</sup> settimana, ma per i quali non erano disponibili i risultati relativi all'HCV-RNA al termine del follow-up sono stati considerati non-responsivi.

Nello studio HALT-C, pazienti con epatite cronica C e fibrosi avanzata o cirrosi che non avevano risposto alla terapia precedente con interferone alfa o peginterferone alfa, in monoterapia o in associazione con ribavirina, sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 180 µg/settimana e ribavirina 1.000/1.200 mg al giorno. I pazienti che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo 20 settimane di trattamento hanno continuato la terapia con l'associazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina per un totale di 48 settimane e sono stati poi sottoposti a follow-up per 24 settimane dopo il termine del trattamento. La probabilità di risposta virologica sostenuta variava a seconda del regime terapeutico precedente (vedere la Tabella 12).

**Tabella 12: Risposta virologica sostenuta nello studio HALT-C fornita dal regime terapeutico precedente nella popolazione di pazienti non-responsivi**

Terapia precedente	Ribavirina 1.000/1.200 mg e peginterferone alfa-2a 180 µg 48 settimane
Interferone	27% (70/255)
Peginterferone	34% (13/38)
Interferone più ribavirina	13% (90/692)
Peginterferone più ribavirina	11% (7/61)

### *HCV pazienti con alanina-aminotransferasi (ALT) normale*

Nello studio NR16071, i pazienti con HCV con valori normali di alanina-aminotransferasi (ALT) sono stati randomizzati per ricevere peginterferone alfa-2a 180 µg/settimana con una dose di ribavirina di 800 mg/die per 24 o 48 settimane seguiti da un periodo di follow-up senza trattamento di 24 settimane o a un gruppo di controllo non trattato per 72 settimane. Le risposte virologiche sostenute (SVR) segnalate nei bracci di trattamento di questo studio sono risultate simili ai corrispondenti bracci di trattamento dello studio NV15942.

### *Bambini e adolescenti*

Nello studio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study, Studio pediatrico internazionale sull'epatite cronica C) sponsorizzato dagli sperimentatori, 65 bambini e adolescenti (6-18 anni) con infezione cronica da HCV sono stati trattati con peginterferone alfa-2a 100 µg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea una volta alla settimana e ribavirina 15 mg/kg/die, per 24 settimane (genotipi 2 e 3) o 48 settimane (tutti gli altri genotipi). I dati preliminari e limitati della sicurezza non hanno dimostrato alcuna deviazione evidente dal profilo di sicurezza noto dell'associazione negli adulti con infezione cronica da HCV, ma, fatto importante, non è stato segnalato il potenziale impatto sulla crescita. I risultati dell'efficacia sono stati simili a quelli segnalati negli adulti.

### *Pazienti con co-infezione da HIV-HCV*

Le risposte virologiche dei pazienti trattati con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento per i pazienti con co-infezione da HIV-HCV sono riassunte sotto nella Tabella 13.

**Tabella 13: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia con l'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2a in pazienti con co-infezione da HIV-HCV**

	<b>Studio NR15961</b>		
	<b>Interferone alfa-2a</b> 3 MUI <b>e</b> <b>ribavirina</b> 800 mg	<b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>e</b> <b>placebo</b>	<b>Peginterferone alfa-2a</b> 180 µg <b>e</b> <b>ribavirina</b> 800 mg
	<b>48 settimane</b>	<b>48 settimane</b>	<b>48 settimane</b>
<b>Tutti i pazienti</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Genotipo 1</b>	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Bassa carica virale	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Alta carica virale	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
<b>Genotipo 2-3</b>	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Bassa carica virale	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Alta carica virale	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Bassa carica virale =  $\leq$  800.000 UI/mL; alta carica virale  $\Rightarrow$  800.000 UI/mL

peginterferone alfa-2a 180 µg + ribavirina 800 mg vs. interferone alfa-2a 3 MUI + ribavirina 800 mg: rapporto degli odds (odds ratio) (IC al 95%) = 5,40 (da 3,42 a 8,54), p-value (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) =  $<$  0,0001

peginterferone alfa-2a 180 µg + ribavirina 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 µg: rapporto degli odds (odds ratio) (IC al 95%) = 2,89 (da 1,93 a 4,32), p-value (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) =  $<$  0,0001

interferone alfa-2a 3 MUI + ribavirina 800 mg vs. peginterferone alfa-2a 180 µg: rapporto degli odds (odds ratio) (IC al 95%) = 0,53 (da 0,33 a 0,85), p-value (test di Cochran-Mantel-Hänszel stratificato) =  $<$  0,0084

Uno studio successivo (NV18209) in pazienti con co-infezione da HCV di genotipo 1 e HIV ha confrontato il trattamento utilizzando peginterferone alfa-2a 180 µg per settimana e o ribavirina 800 mg o 1.000 mg (<75 kg/1.200 mg (≥75 kg)) al giorno per 48 settimane. Lo studio ha presentato una potenza insufficiente per effettuare considerazioni dell'efficacia. I profili di sicurezza in entrambi i gruppi trattati con ribavirina erano coerenti con il profilo di sicurezza conosciuto della terapia di associazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina e non erano indicativi di qualsiasi differenza rilevante, con l'eccezione di un leggero aumento dell'anemia nel braccio trattato con ribavirina a dose elevata.

### Ribavirina in associazione con interferone alfa-2a

L'efficacia terapeutica di interferone alfa-2a in monoterapia e in associazione con ribavirina orale è stata confrontata negli studi clinici condotti in pazienti naïve (mai trattati in precedenza) e in pazienti con recidiva affetti da epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico e istologico. Sei mesi dopo il termine del trattamento sono stati valutati la risposta biochimica e virologica e il miglioramento istologico.

Un aumento statisticamente significativo di 10 volte (dal 4% al 43%;  $p < 0,01$ ) della risposta virologica e biochimica sostenuta è stato osservato nei pazienti con recidiva (M23136; N=99). Il profilo favorevole della terapia di associazione è stato anche riflesso nei tassi di risposta relativi al genotipo dell'HCV o nella carica virale basale. Nei bracci trattati con l'associazione e con l'interferone in monoterapia, rispettivamente, i tassi di risposta sostenuta nei pazienti con genotipo 1 dell'HCV erano rispettivamente del 28% rispetto allo 0% e con genotipo non-1 erano del 58% rispetto all'8%. Inoltre, il miglioramento istologico era a favore della terapia di associazione. Risultati di supporto favorevoli (monoterapia rispetto a associazione; 6% rispetto a 48%,  $p < 0,04$ ) ottenuti da un piccolo studio pubblicato effettuato in pazienti naïve (N=40) sono stati riferiti con l'utilizzo di interferone alfa-2a (3 MUI 3 volte alla settimana) con ribavirina.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La ribavirina viene assorbita rapidamente a seguito di somministrazione orale di una singola dose di ribavirina ( $T_{max}$  mediano = 1-2 ore). L'emivita media in fase terminale della

ribavirina dopo dosi singole di ribavirina è compresa tra 140 e 160 ore. I dati della letteratura relativi alla ribavirina dimostrano che l'assorbimento è esteso con circa il 10% di una dose radiomarcata escreto nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è di circa il 45%-65%, che sembra dovuto ad un metabolismo di primo passaggio. Esiste un rapporto approssimativamente lineare tra la dose e l' $AUC_{tr}$  dopo dosi singole di 200-1.200 mg di ribavirina. La clearance orale apparente media della ribavirina dopo dosi singole di 600 mg di ribavirina è compresa tra 22 e 29 litri/ora. Il volume di distribuzione è di circa 4.500 litri dopo la somministrazione di ribavirina. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

La ribavirina ha dimostrato di produrre un'elevata variabilità farmacocinetica inter- e intra-soggetto dopo dosi orali singole di ribavirina (variabilità intra-soggetto  $\leq 25\%$  sia per l' $AUC$  che per la  $C_{max}$ ), che può essere dovuta ad un esteso metabolismo di primo passaggio ed al trasferimento all'interno e al di là del compartimento ematico.

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato a fondo nei globuli rossi ed è stato identificato che avviene principalmente tramite un trasportatore nucleosidico equilibrativo-sensibile (es). Questo tipo di trasportatore è presente praticamente in tutti i tipi di cellula e può spiegare l'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra le concentrazioni di ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; l'eccesso di ribavirina nel sangue intero esiste sotto forma di nucleotidi della ribavirina sequestrati negli eritrociti.

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una via di fosforilazione reversibile, 2) una via di degradazione che coinvolge la deribossilazione e l'idrolisi amidica per produrre un metabolita triazol-carbossiacido. La ribavirina ed entrambi i suoi metaboliti triazol-carbossamide e acido triazol-carbossilico vengono escreti per via renale.

A seguito di somministrazione ripetuta, la ribavirina si accumula largamente nel plasma con un rapporto di sei volte l' $AUC_{12h}$  tra la dose ripetuta e la dose singola in base ai dati della letteratura. Dopo la somministrazione orale di 600 mg due volte al giorno, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 4 settimane circa, con concentrazioni plasmatiche medie in stato stazionario di circa 2.200 ng/mL. All'interruzione della

somministrazione l'emivita è risultata pari a circa 300 ore, che probabilmente riflette l'eliminazione lenta dai compartimenti non plasmatici.

### Effetto del cibo

La biodisponibilità di una dose orale singola di 600 mg di ribavirina è stata aumentata dalla somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi. I parametri dell'esposizione alla ribavirina di  $AUC_{(0-192h)}$  e  $C_{max}$  sono aumentati rispettivamente del 42% e del 66%, quando la ribavirina è stata assunta nel corso di una prima colazione ad alto contenuto di grassi rispetto a quando è stata assunta a digiuno. Non è nota la rilevanza clinica dei risultati di questo studio a dose singola. L'esposizione alla ribavirina dopo la somministrazione di dosi multiple quando è assunta con il cibo è risultata comparabile nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e ribavirina e interferone alfa-2b e ribavirina. Per ottenere concentrazioni plasmatiche ottimali di ribavirina, si raccomanda di assumere la ribavirina con il cibo.

### Funzionalità renale

L'eliminazione apparente della ribavirina è ridotta nei pazienti con clearance della creatinina  $\leq 50$  mL/min, compresi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi cronica, che esibiscono circa il 30% del valore rilevato nei pazienti con funzionalità renale normale. In base ad un piccolo studio condotto in pazienti con alterazione della funzionalità renale moderata o grave (clearance della creatinina  $\leq 50$  mL/min) che hanno ricevuto dosi giornaliere ridotte di 600 mg e 400 mg di ribavirina, rispettivamente, l'esposizione plasmatica della ribavirina (AUC) è risultata essere dal 20 al 30 % più elevata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $> 80$  mL/min) che hanno ricevuto la dose standard di ribavirina. Nei pazienti con ESRD in emodialisi cronica e che hanno ricevuto dosi giornaliere di 200 mg di ribavirina, l'esposizione media di ribavirina (AUC) era più bassa del 20 % rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale che hanno ricevuto la dose giornaliera standard di 1.000/1.200 mg di ribavirina. La ribavirina plasmatica viene eliminata dall'emodialisi con un rapporto di estrazione di circa il 50%; tuttavia, a causa del grande volume di distribuzione della ribavirina, significative quantità di ribavirina non vengono efficacemente eliminate dal corpo mediante emodialisi. Un aumento dei tassi di reazioni avverse al farmaco è stato osservato nei pazienti con alterazione della funzionalità renale moderata e grave che hanno ricevuto le dosi valutate in questo studio.

Sulla base dei modelli e delle simulazioni farmacocinetiche, si raccomandano aggiustamenti della dose nei pazienti con danno renale significativo (vedere paragrafo 4.2). Questi aggiustamenti delle dosi dovrebbero dare esposizioni plasmatiche di ribavirina comparabili con quelle ottenute nei pazienti con funzionalità renale normale che ricevono la dose standard di ribavirina. Molte delle dosi raccomandate derivano dai modelli e dalle simulazioni farmacocinetiche e non sono stati studiati negli studi clinici.

### Funzionalità epatica

La farmacocinetica di dosi singole di ribavirina nei pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata o grave (Classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

### Uso nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni

Non sono state effettuate valutazioni farmacocinetiche per i soggetti anziani. Tuttavia, in uno studio pubblicato di farmacocinetica di popolazione, l'età non è risultato un fattore chiave nella cinetica della ribavirina; la funzionalità renale è il fattore determinante.

### Pazienti di età inferiore ai 18 anni

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali che sono indicati in associazione con Moderiba in questa popolazione. Non è stata eseguita un'analisi farmacocinetica con la ribavirina nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

### Farmacocinetica di popolazione

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione è stata effettuata utilizzando i valori delle concentrazioni plasmatiche forniti da cinque studi clinici. Mentre il peso corporeo e la razza erano covariate statisticamente significative nel modello di clearance, soltanto l'effetto del peso corporeo è risultato clinicamente significativo. La clearance è aumentata in funzione del peso corporeo ed era prevista variare da 17,7 a 24,8L/h nell'intervallo di peso compreso tra 44 e 155 kg. La clearance della creatinina (bassa fino a 34 mL/min) non ha influito sulla clearance della ribavirina.

### Trasferimento nel fluido seminale

Il trasferimento seminale della ribavirina è stato studiato. Le concentrazioni di ribavirina nel fluido seminale sono circa il doppio rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica della ribavirina di una partner femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata stimata e rimane estremamente limitata rispetto alle concentrazioni plasmatiche di ribavirina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La ribavirina è embriotossica e/o teratogena a dosi nettamente inferiori alla dose umana raccomandata in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi adeguati. Sono state osservate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mandibola, degli arti, dello scheletro e dell'apparato gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni sono aumentate con l'aumento della dose. La sopravvivenza dei feti e della prole è ridotta.

Gli eritrociti sono un target primario della tossicità per la ribavirina negli studi eseguiti negli animali, compresi gli studi eseguiti nel cane e nella scimmia. L'anemia si verifica poco dopo l'inizio della somministrazione, ma è rapidamente reversibile all'interruzione del trattamento. L'anemia ipoplastica è stata osservata soltanto nei ratti alla dose alta di 160 mg/kg/die nello studio subcronico.

Una riduzione delle conte di leucociti e/o linfociti è stata osservata costantemente negli studi di tossicità a dose ripetuta con ribavirina nei roditori e nel cane e temporaneamente nelle scimmie a cui è stata somministrata la ribavirina nello studio subcronico. Gli studi di tossicità a dose ripetuta hanno dimostrato una deplezione linfoide timica e/o una deplezione delle aree timo-dipendenti della milza (guaine linfoidi periarteriolarari, polpa bianca) e dei linfonodi mesenterici. A seguito di somministrazione ripetuta di ribavirina nel cane, sono stati osservati un aumento della dilatazione/necrosi delle cripte intestinali del duodeno, nonché un'infiammazione cronica dell'intestino tenue e erosione dell'ileo.

In studi con dose ripetuta condotti nel topo per studiare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sugli spermatozoi, si sono verificate negli animali anomalie degli spermatozoi a dosi nettamente inferiori alle dosi terapeutiche. All'interruzione del trattamento, un recupero essenzialmente

totale dalla tossicità testicolare indotta dalla ribavirina si è verificato entro uno o due cicli spermatogenici.

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina è risultata attiva in un test di trasformazione *in vitro*. Un'attività genotossica è stata osservata nel test del micronucleo nel topo *in vivo*. Un test dominante letale nel ratto è risultato negativo, il che indica che se si sono verificate mutazioni nel ratto, queste non sono state trasmesse attraverso gameti maschili. La ribavirina è un possibile cancerogeno per l'uomo.

La somministrazione di ribavirina e di peginterferone alfa-2a in associazione non ha provocato alcuna tossicità inaspettata nella scimmia. La principale alterazione correlata al trattamento è stata l'anemia reversibile lieve-moderata, la cui gravità è risultata superiore a quella provocata da ciascun principio attivo da solo.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica

Povidone

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Indigotina lacca di alluminio (E132) - 200 mg

**Blu brillante FCF - lacca di alluminio (E133) - 400 mg**

**Blu brillante FCF - lacca di alluminio (E133) - 600 mg**

Cera di carnauba

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Moderiba compresse rivestite con film sono fornite in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con un coperchio a vite in polipropilene a prova di bambino.

La formulazione da 200 mg è fornita in confezioni di 168 compresse rivestite con film.

La formulazione da 400 mg è fornita in confezioni di 56 compresse rivestite con film.

La formulazione da 600 mg è fornita in confezioni di 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

A causa del rischio teratogeno della ribavirina, le compresse non devono essere rotte o schiacciate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina km 52 snc

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

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

042250011 - "200 Mg Compresse Rivestite Con Film" 168

Compresse In Flacone Hdpe Con Chiusura A Prova Di Bambino

042250023 - "400 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse

In Flacone Hdpe Con Chiusura A Prova Di Bambino

042250035 - "600 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse

In Flacone Hdpe Con Chiusura A Prova Di Bambino

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 Luglio 2014

Data del rinnovo più recente: N.A.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**