ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina Teva Pharma B.V. 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Ribavirina Teva Pharma B.V. contiene 200 mg di ribavirina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Da rosa chiaro a rosa (con impresso "93" su un lato e "7232" sull'altro).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ribavirina Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. è indicata in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in pazienti pediatrici (bambini dai 3 anni in su 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 seguito da un medico esperto nella terapia dell'epatite cronica C.

<u>Posologia</u>

Ribavirina Teva Pharma B.V. deve essere usato in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Teva Pharma B.V. per maggiori informazioni di prescrizione per il prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Ribavirina Teva Pharma B.V.

Le compresse di Ribavirina Teva Pharma B.V. devono essere somministrate per via orale tutti i giorni suddivise in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Adulti:
La dose raccomandata e la durata del trattamento con Ribavirina Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V.
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Nota: Per i pazienti con peso corporeo < 47 Kg, o che non sono in grado di deglutire le compresse, la ribavirina è disponibile anche in soluzione orale e deve essere usata se necessario

La dose di ribavirina 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 o peginterferone alfa-2b basato sul peso corporeo. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di ribavirina fornite nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Dose di Ribavirina Teva Pharma B.V. in base al peso corporeo quando utilizzata in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b in pazienti pediatrici

Peso del paziente (kg)	Dose giornaliera di ribavirina	Numero di compresse da 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg compresse [a]
50-65	800 mg	4 x 200 mg compresse[b]
> 65	Far 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.

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.

Tabella 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 compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg alla sera). Se l'anomalia si risolve, ribavirina può essere ripresa alla dose di 600 mg al giorno e successivamente portata 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), la 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

dose di ribavirina è ridotta a 600 mg al giorno ricevono 1 compressa da 200 mg al mattino e 2 compresse 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**).

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.

Tabella 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), oppure > 4 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone 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 in su e adolescenti)
Ribavirina può essere usata in associazione con peginterferone alfa-2b o 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 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Insufficienza renale
La farmacocinetica della ribavirina risulta modificata nei pazienti con alterata funzionalità renale a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con ribavirina. I pazienti adulti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con insufficienza renale severa (clearence 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 insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con insufficienza renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 insufficienza 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
Emodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Insufficienza epatica
Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra la ribavirina e la funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina.

Modo di somministrazione
Le compresse di Ribavirina Teva Pharma B.V. devono essere somministrate 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, ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi positiva di severa malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).
- Emoglobinopatie (ad esempio talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Teva Pharma B.V. per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ribavirina deve essere usata in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).
Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 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:
- Severi 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
- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (TSH) in bambini e adolescenti
- Severe 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 stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dL nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene la ribavirina non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a ribavirina può portare ad un deterioramento della funzionalità cardiaca o

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica od entrambi. Pertanto, la ribavirina deve essere somministrata con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Cardiovascolare
I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

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
Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), ribavirina deve essere sospesa immediatamente e istituita una appropriata terapia medica. Eruzioni cutanee transitorie non necessitano di interruzione del trattamento.

Funzionalità epatica
Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzionalità epatica, deve essere strettamente controllato. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavarina per informazioni sulle raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Insufficienza 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 insufficienza renale moderata e severa, 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 insufficienza 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'immunosopressione
In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3 - 7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e ribavirina in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità risultava reversibile entro 4 - 6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si ripresentava dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione da HCV/HIV
Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:Deve essere posta particolare attenzione a soggetti HIV-positivi coinfettati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV-positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrata ribavirina. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Scompenso epatico in pazienti coinfettati con HCV/HIV con cirrosi avanzata:
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione (cART) possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. Altri fattori basali nei pazienti coinfettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione sierica di bilirubina.
I pazienti coinfettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle raccomandazioni relative all'interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Anomalie ematologiche in pazienti coinfettati con HCV/HIV:
I pazienti coinfettati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e il paragrafo 4.8).
I pazienti trattati con ribavirina e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia, pertanto l'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4:
In pazienti coinfettati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/µL. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con ribavirina.

<u>Esami di laboratorio</u>
Gli esami ematologici standard, gli esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzionalità epatica, acido urico) e i test di gravidanza devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con ribavirina sono:

Emoglobina	Adulti: ≥ 12 g/dL (femmine); ≥ 13 g/dL (maschi) Bambini e adolescenti: ≥ 11 g/dL (femmine); ≥ 12 g/dL (maschi)

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Eccipiente(i)

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Sono stati effettuati studi d’interazione solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non indicavano nessun metabolismo della ribavirina mediato dall’enzima citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c’è riscontro negli studi di tossicità che la ribavirina provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto la possibilità di interazioni basate sull’enzima P450 è minima.

La ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull’inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell’azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L’utilizzo di interferoni alfa pegilati e ribavirina in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione della ribavirina con altri prodotti medicinali fatta eccezione per il peginterferone, l’interferone alfa-2b e gli antiacidi.

In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi
La somministrazione contemporanea di 600 mg di ribavirina con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l’AUC_{tf} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici
L’uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4). Esacerbazione di anemia dovuta alla ribavirina è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l’esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L’uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con un’anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti di sesso femminile
Ribavirina non deve essere utilizzato in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Le pazienti devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei quattro mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, il test di gravidanza deve essere ripetuto mensilmente (vedere paragrafo 4.4). Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei quattro mesi successivi all'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno della ribavirina per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di sesso maschile e loro partner di sesso femminile
Le partner di uomini in trattamento con ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). La ribavirina si accumula nelle cellule ed è eliminata molto lentamente dall'organismo. Non è noto se la ribavirina contenuta nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna alla ribavirina, non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale, né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Ribavirina Teva Pharma B.V. e per sette mesi dopo la conclusione del trattamento. In tale periodo vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Agli uomini le cui partner sono in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo del preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento della ribavirina alla partner.

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

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

Fertilità
Dati preclinici:
- Fertilità: negli studi su animali, la ribavirina ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida della ribavirina, a dosi pari ad un ventesimo 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 l'uso in associazione con altri medicinali può avere un effetto. Pertanto i pazienti che avvertono spossatezza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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 stata usata in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 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 di ribavirina è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti ad interferone (pazienti naïve): in due studi la ribavirina è stata studiata in associazione con interferone alfa-2b ed in due in associazione con peginterferone alfa-2b.

È probabile un miglioramento del profilo di sicurezza rispetto a quello più sotto descritto nei pazienti che sono stati trattati con interferone alfa-2b e ribavirina in seguito a recidiva da terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo di tempo inferiore.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti
Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 5** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con ribavirina). Inoltre, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferone. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise 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 ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al farmaco
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia
Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, diminuzione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto,ipoestesia, iperestesia, ipertonia, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrite ottica*, papilledema*, perdita

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

	dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia*, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, 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, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheiliti, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrotica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. Uomini: impotenza, prostatite, disfunzione erettile Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

*Poichè la ribavirina è sempre stata prescritta con un interferone alfa e le reazioni avverse elencate che riflettono l'esperienza postcommercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con ribavirina in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Una riduzione della concentrazione di emoglobina > 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 sotto i 10 g/dL nel 14 % dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti trattati con ribavirina in associazione sia con il peginterferone alfa-2b che con l'interferone alfa-2b.

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

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi, è stato osservato in alcuni pazienti trattati con ribavirina utilizzata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia. Dei pazienti con livelli di acido urico elevati, pochissimi, tra quelli trattati con l'associazione, hanno sviluppato gotta clinicamente manifesta ma nessuno tra questi ha richiesto modificazione del trattamento o esclusione dagli studi clinici.

Pazienti coinfettati con HCV/HIV

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

Tossicità mitocondriale

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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

Valori di laboratorio in pazienti coinfettati con HCV/HIV
Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti coinfettati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto 50.000/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dL) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b.

Diminuzione dei linfociti CD4:
Il trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti coinfettati con conta delle cellule CD4+ < 200/µL (vedere paragrafo 4.4).
Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con ribavirina in associazione con altri medicinali.

Popolazione pediatrica:
In associazione con peginterferone alfa-2b
In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e ribavirina, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo delle reazioni avverse nei bambini e adolescenti era simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3°percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza sono risultate ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (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 ventiquattro percento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici percento 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

pre-trattamento 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 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 più frequenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse riportate nello studio erano lievi o moderate. Reazioni avverse gravi sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b
In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e ribavirina, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento di percentile di altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e ribavirina è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

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

<u>Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica</u>
Le reazioni avverse riportate elencate nella **Tabella 6** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato ribavirina con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10), e non comune (≥ 1/1000, < 1/100). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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).

Tabella 6 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati durante gli studi clinici in bambini e adolescenti con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed 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 del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Ipertiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno.
Non comune	Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzionalità epatica anormale
Non comune	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. Uomini: dolore ai testicoli
Non comune	Donne: dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, 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:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservati negli studi clinici con ribavirina/peginterferone alfa-2b sono stati lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Sebbene i cambiamenti nei valori di laboratorio siano stati osservati in alcuni pazienti trattati con ribavirina in associazione con

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP01.

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

Efficacia e sicurezza clinica
Ribavarina in associazione con un agente antivirale diretto (DAA):
Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del DAA per una descrizione completa dei dati clinici disponibili con tale combinazione.
Nel presente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto viene descritto soltanto l'uso di ribavarina dallo sviluppo originario con (peg)interferone alfa-2b.

Duplice terapia con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b:
L'utilizzo di ribavirina in associazione con interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti eligibili per questi studi avevano epatite cronica C confermata da un test di PCR positivo (> 30 UI/mL), una biopsia epatica consistente con diagnosi istologica di epatite cronica ed assenza di altre cause di epatite cronica e livelli sierici di ALT anormali.

Pazienti naïve
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 stato di un anno con un follow-up di sei mesi. La risposta sostenuta alla fine del follow-up, è stata aumentata significativamente dall'aggiunta di ribavirina all'interferone alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

Negli studi C95-132 e I95-143, la associazione di ribavirina + interferone alfa-2b ha dimostrato essere significativamente più efficace della monoterapia con interferone alfa-2b (con raddoppio delle risposte sostenute). La terapia di associazione ha diminuito anche la frequenza delle recidive. Ciò è vero per

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

tutti i genotipi HCV, in particolare per il Genotipo 1 in cui la frequenza di recidiva è ridotta del 30 % rispetto alla monoterapia con interferone alfa-2b.

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

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

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di ribavirina + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana), è stata significativamente più efficace della associazione di ribavirina + interferone alfa-2b, in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1. La risposta sostenuta è stata valutata attraverso la frequenza di risposta dopo sei mesi dalla fine del trattamento.

Il genotipo HCV e i valori basali di carica virale sono fattori prognostici conosciuti come in grado di influire sulla percentuale di risposta. Peraltro le percentuali di risposta in questo studio, hanno dimostrato di essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale, in quei pazienti che hanno ricevuto ribavirina a dosi > 10,6 mg/kg (equivalenti a 800 mg nel paziente tipo di 75 kg), la percentuale di risposta è stata significativamente più alta rispetto a quei pazienti trattati con dosi di ribavirina ≤ 10,6 mg/kg (**Tabella 7**) mentre la percentuale di risposta nei pazienti trattati con dosi di ribavirina > 13,2 mg/kg era ancora più elevata.

Tabella 7 Frequenza di risposta sostenuta 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	**Tutte** ≤ 10,6 > 10,6	**54 %** 50 % 61 %	**47 %** 41 % 48 %	**47 %** 27 % 47 %
Genotipo 1	**Tutte** ≤ 10,6 > 10,6	**42 %** 38 % 48 %	**34 %** 25 % 34 %	**33 %** 20 % 34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/mL	Tutte ≤ 10,6 > 10,6	73 % 74 % 71 %	51 % 25 % 52 %	45 % 33 % 45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/mL	Tutte ≤ 10,6 > 10,6	30 % 27 % 37 %	27 % 25 % 27 %	29 % 17 % 29 %
Genotipo 2/3	**Tutte** ≤ 10,6 > 10,6	**82 %** 79 % 88 %	**80 %** 73 % 80 %	**79 %** 50 % 80 %

P1,5/R Ribavirina (800 mg) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg)
P0,5/R Ribavirina (1000/1200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)
I/R Ribavirina (1000/1200 mg) + interferone alfa-2b (3 MUI)

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina 800 mg a 1.400 mg per os per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso > 105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (**Tabella 8**). Il 24 % aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

Tabella 8 Risposta virologica alla fine del trattamento, Risposta virologica sostenuta e Ricaduta in base al genotipo HCV e alla carica virale*

	Ribavirina 800-1.400 mg/die più peginterferone alfa-2b 1,5 μg/kg una volta alla settimana

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta	Ricaduta
Tutti i soggetti	**94 % (211/224)**	**81 % (182/224)**	**12 % (27/224)**
HCV 2	**100 % (42/42)**	**93 % (39/42)**	**7 % (3/42)**
≤ 600.000 UI/mL	**100 % (20/20)**	**95 % (19/20)**	**5 % (1/20)**
> 600.000 UI/mL	**100 % (22/22)**	**91 % (20/22)**	**9 % (2/22)**
HCV 3	**93 % (169/182)**	**79 % (143/182)**	**14 % (24/166)**
≤ 600.000 UI/mL	**93 % (92/99)**	**86 % (85/99)**	**8 % (7/91)**
> 600.000 UI/mL	**93 % (77/83)**	**70 % (58/83)**	**23 % (17/75)**

* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24 sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti mancanti di dati durante e dopo la settimana 12 di follow-up sono stati considerati non responder alla settimana 24 di follow-up.

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

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50 %. Il quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).
I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di peginterferone alfa-2b/ribavarina [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con rivabarina da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite C cronica genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere **Tabella 9**).

Tabella 9 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	peginterferone alfa 2b 1 µg/kg + ribavirina	peginterferone alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Risposta alla fine del trattamento*	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Ricaduta*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*****Test PCR HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/mL
La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione < 2 $\log_{10}$ rispetto al basale) è stata un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta erano simili. Nei pazienti di origine Afro-Americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavarina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a peginterferone alfa-2b alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di peginterferone alfa-2b alla dose di 1,5 µg/kg più ribavarina erano inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/mL e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti Caucasici avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto agli Afro-Americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 24 %.

Predittività della risposta virologica sostenuta in pazienti mai trattati in precedenza
La risposta virologica alla settimana 12, è definita come un decremento della carica virale di almeno 2 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. La risposta virologica alla settimana 4, è definita come un decremento della carica virale di almeno 1 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. Questi punti temporali (settimana di trattamento 4 e settimana di trattamento 12) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 10**).

.**Tabella 10** Valore predittivo della risposta virologica in trattamento con terapia di associazione peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/rivabarina 800 -1.400 mg

	Negativo			**Positivo**		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4*** **(n= 950)**						
HCV-RNA negativo	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1 log	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
Alla settimana 12*** **(n= 915)**						
HCV-RNA negativo	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotipo 2, 3**						
Alla settimana 12 (n=215)						

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane
**Genotipo 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane
***I risultati presentati derivano da un singolo punto temporale. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la settimana 4 o la settimana 12.
†Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è < 2 $\log_{10}$, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è ≥ 2 $\log_{10}$, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

Pazienti coinfettati con HCV/HIV
Due studi sono stati condotti in pazienti coinfettati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 11.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere o ribavirina (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) o ribavirina (800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 or 150 µg/settimana in base al peso) o ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i pazienti infetti con genotipi 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 11 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfettati con 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 MUI TIW)	Valore di p[a]	Ribavirina (800-1200 mg/die)[d] + peginterferone alfa-2b (100 o 150[c]µg/ settimana)	Ribavirina (800-1200 mg/die)[d] + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p[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

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.
b: valore di p in base al test del chi-quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di peginterferone alfa-2b.
d: la dose di ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 1200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.
[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Risposta istologica

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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

Pazienti precedentemente trattati
Ritrattamento con peginterferone alfa 2b in associazione con ribavarina dei fallimenti di un precedente trattamento (pazienti recidivanti o non responder)
In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con l'associazione interferone alfa/rivabarina, sono stati ritrattati con peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

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

Tabella 12 Percentuali di risposta al trattamento nei fallimenti di un precedente trattamento

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				
	interferone alfa/ribavirina		peginterferon afa/ribavirina		Intera popolazione*
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% SVR (n/N) 99 % CI
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0,64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					
HVL (> 600.000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤ 600.000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Non responder definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.
*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/mL). In questo sottogruppo, ci fu una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone nonpegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I non responder a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai non responder a interferone alfa nonpegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza della SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 di efficacia a lungo termine - Adulti
In due ampi studi di follow-up sono stati arruolati 1071 e 567 pazienti precedentemente trattati in altri studi rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). L'obiettivo degli studi era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto sulla continua negatività virale sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di follow-up sono stati completati in 462 e 327 pazienti rispettivamente. Dodici dei 492 pazienti con risposta sostenuta e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta, hanno evidenziato recidiva nei rispettivi studi.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni, è stata del 97 % (95 % CI: 95¬99 %) nei pazienti trattati con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e del 99 % (95 % CI: 98-100 %) nei pazienti trattati con interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). La SVR dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa--2b (pegilato e non pegilato con o senza ribavirina), risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Popolazione pediatrica

Efficacia e sicurezza clinica
Ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b
Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavarina 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg/m^2 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 13**.

Tabella 13 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n[a,b] (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti
n = 107

	24 settimane	**48 settimane**
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.
b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato.
c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 tre volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. E' stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 14**.

Tabella 14 Risposta virologica:sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza

	Ribavirina 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 3 volte la settimana
Risposta generale[a] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
a. Definita come HCV--RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione

Dati di efficacia a lungo termine
Ribavirina Teva Pharma B.V. in associazione con peginterferone alfa-2b
In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatre di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da fasi di una rapida distribuzione e prolungataeliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e AUC_{tf} in seguito ad una dose singola di 200-1200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 L. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

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

Biotrasformazione
La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi ammidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti per via renale.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione
In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/mL. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale
È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo
Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{tf} e C_{max} aumentate del 70 %). E' possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati dello studio di dose singola. Nello studio clinico pivotal di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzionalità renale
Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alteratava (AUC_{tf} e C_{max} aumentate) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 mL/minuto). L'AUC_{tf} 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l'AUC_{tf} è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emodialisi.

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

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

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

Popolazione pediatrica

Ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b
Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di ribavarina e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate in uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano una dose di peginterferone alfa-2b secondo la superficie corporea a 60 µg/m^2/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 µg/kg/settimana. In questo studio la farmacocinetica di ribavarina e peginterferone alfa-2b (a dosi normalizzate) era simile a quella riportata nel precedente studio di ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b
Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite C cronica sono riassunte nella **Tabella 15**. Le farmacocinetiche di ribavirina e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 15 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di interferone alfa-2b e ribavirina somministrati a pazienti pediatrici con epatite C cronica

Parametro	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Interferone alfa-2b** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (n = 54)
Tmax (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.hr/mL) per ribavirina; AUC_{0-24} (IU.hr/mL) per Interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con la dose. La sopravvivenza del feto e della prole era ridottae.

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

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.
Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono stati riscontrati, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anormalità nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta dalla ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

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

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

Ribavirina più interferone
Quando utilizzato in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da lieve a moderato, la gravità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cuore della compressa
Calcio idrogeno fosfato
Croscarmellosa sodica
Povidone
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Rivestimento della compressa
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
Macrogol / Polietilene glicole 3350
Titanio diossido (E171)
Talco
Ferro ossido rosso
Ferro ossido giallo
Ferro ossido nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 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 Teva Pharma B.V. compresse sono confezionate in blister costituito da polivinil cloruro (PVC)/polietilene (PE)/polivinilidene acetato (PVAc).

Confezioni da 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/09/527/001 - 14 compresse
EU/1/09/527/002 - 28 compresse
EU/1/09/527/003 - 42 compresse
EU/1/09/527/004 - 56 compresse
EU/1/09/527/005 - 84 compresse
EU/1/09/527/006 - 112 compresse
EU/1/09/527/007 - 140 compresse
EU/1/09/527/008 - 168 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Data di prima autorizzazione: 01 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu/.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Ribavirina Teva Pharma B.V. contiene 400 mg di ribavirina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Da rosa chiaro a rosa (con impresso "R" su un lato e "400" sull'altro).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ribavirina Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. è indicata in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in pazienti pediatrici (bambini dai 3 anni in su 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 seguito da un medico esperto nella terapia dell'epatite cronica C.

<u>Posologia</u>

Ribavirina Teva Pharma B.V. deve essere usato in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Teva Pharma B.V. per maggiori informazioni di prescrizione per il prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Ribavirina Teva Pharma B.V.

Le compresse di Ribavirina Teva Pharma B.V. devono essere somministrate per via orale tutti i giorni suddivise in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Adulti:
La dose raccomandata e la durata del trattamento con Ribavirina Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V.
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Nota: Per i pazienti con peso corporeo < 47 Kg, o che non sono in grado di deglutire le compresse, la ribavirina è disponibile anche in soluzione orale e deve essere usata se necessario

La dose di ribavirina 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 o peginterferone alfa-2b basato sul peso corporeo. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di ribavirina fornite nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Dose di Ribavirina Teva Pharma B.V. in base al peso corporeo quando utilizzata in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b in pazienti pediatrici		
Peso del paziente (kg)	Dose giornaliera di ribavirina	Numero di compresse da 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg compresse [a]
50-65	800 mg	4 x 200 mg compresse[b]
> 65	Far riferimento alle raccomandazioni posologiche per gli adulti	

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

Ribavirina Teva Pharma B.V. 400 mg compresse
*Nb: per le dosi giornaliere da 800 mg, 2 x 200 mg compresse possono essere sostituite con 1 x 400 mg compresse.

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.

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.

Tabella 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 compressa da 200 mg al mattino e due compresse da 200 mg alla sera). Se l'anomalia si risolve, ribavirina può essere ripresa alla dose di 600 mg al giorno e successivamente portata 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), la 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,

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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 compressa da 200 mg al mattino e 2 compresse 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**).

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.

Tabella 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), oppure > 4 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone 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 in su e adolescenti)
Ribavirina può essere usata in associazione con peginterferone alfa-2b o 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 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Insufficienza renale
La farmacocinetica della ribavirina risulta modificata nei pazienti con alterata funzionalità renale a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con ribavirina. I pazienti adulti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con insufficienza renale severa (clearence 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 insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con insufficienza renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 insufficienza 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
Emodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Insufficienza epatica
Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra la ribavirina e la funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina.

Modo di somministrazione
Le compresse di Ribavirina Teva Pharma B.V. devono essere somministrate 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, ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi positiva di severa malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).
- Emoglobinopatie (ad esempio talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con Ribavirina Teva Pharma B.V. per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ribavirina deve essere usata in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).
Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 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:
- Severi 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
- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (TSH) in bambini e adolescenti
- Severe 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 stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dL nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene la ribavirina non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a ribavirina può portare ad un deterioramento della funzionalità cardiaca o

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica od entrambi. Pertanto, la ribavirina deve essere somministrata con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Cardiovascolare
I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

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
Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), ribavirina deve essere sospesa immediatamente e istituita una appropriata terapia medica. Eruzioni cutanee transitorie non necessitano di interruzione del trattamento.

Funzionalità epatica
Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzionalità epatica, deve essere strettamente controllato. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Insufficienza 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 insufficienza renale moderata e severa, 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 insufficienza 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'immunosopressione
In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3 - 7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e ribavirina in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità risultava reversibile entro 4 - 6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si ripresentava dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione da HCV/HIV
Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:Deve essere posta particolare attenzione a soggetti HIV-positivi coinfettati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV-positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrata ribavirina. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Scompenso epatico in pazienti coinfettati con HCV/HIV con cirrosi avanzata:
I pazienti coinfettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione (cART) possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. Altri fattori basali nei pazienti coinfettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione sierica di bilirubina.
I pazienti coinfettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sulle raccomandazioni relative all'interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Anomalie ematologiche in pazienti coinfettati con HCV/HIV:
I pazienti coinfettati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e il paragrafo 4.8).
I pazienti trattati con ribavirina e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia, pertanto l'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4:
In pazienti coinfettati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/µL. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con ribavirina.

<u>Esami di laboratorio</u>
Gli esami ematologici standard, gli esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzionalità epatica, acido urico) e i test di gravidanza devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con ribavirina sono:

Emoglobina	Adulti: ≥ 12 g/dL (femmine); ≥ 13 g/dL (maschi) Bambini e adolescenti: ≥ 11 g/dL (femmine); ≥ 12 g/dL (maschi)

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

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

<u>Eccipiente(i)</u>

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non indicavano nessun metabolismo della ribavirina mediato dall'enzima citocromo P450. La ribavirina non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c'è riscontro negli studi di tossicità che la ribavirina provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto la possibilità di interazioni basate sull'enzima P450 è minima.

La ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e ribavirina in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione della ribavirina con altri prodotti medicinali fatta eccezione per il peginterferone, l'interferone alfa-2b e gli antiacidi.

In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra ribavirina e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi
La somministrazione contemporanea di 600 mg di ribavirina con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l'AUC_{tf} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici
L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4). Esacerbazione di anemia dovuta alla ribavirina è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con un'anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti di sesso femminile
Ribavirina non deve essere utilizzato in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Le pazienti devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con ribavirina non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei quattro mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, il test di gravidanza deve essere ripetuto mensilmente (vedere paragrafo 4.4). Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei quattro mesi successivi all'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno della ribavirina per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di sesso maschile e loro partner di sesso femminile
Le partner di uomini in trattamento con ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). La ribavirina si accumula nelle cellule ed è eliminata molto lentamente dall'organismo. Non è noto se la ribavirina contenuta nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna alla ribavirina, non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale, né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Ribavirina Teva Pharma B.V. e per sette mesi dopo la conclusione del trattamento. In tale periodo vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Agli uomini le cui partner sono in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo del preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento della ribavirina alla partner.

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

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

Fertilità
Dati preclinici:
- Fertilità: negli studi su animali, la ribavirina ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida della ribavirina, a dosi pari ad un ventesimo 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 l'uso in associazione con altri medicinali può avere un effetto. Pertanto i pazienti che avvertono spossatezza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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 stata usata in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 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 di ribavirina è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti ad interferone (pazienti naïve): in due studi la ribavirina è stata studiata in associazione con interferone alfa-2b ed in due in associazione con peginterferone alfa-2b.

È probabile un miglioramento del profilo di sicurezza rispetto a quello più sotto descritto nei pazienti che sono stati trattati con interferone alfa-2b e ribavirina in seguito a recidiva da terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo di tempo inferiore.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti
Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 5** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con ribavirina). Inoltre, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferone. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise 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 ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di ribavirina con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al farmaco
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia
Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, diminuzione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto,ipoestesia, iperestesia, ipertonia, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrite ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia*, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, 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, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheiliti, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale*, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrotica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. Uomini: impotenza, prostatite, disfunzione erettile Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

*Poichè la ribavirina è sempre stata prescritta con un interferone alfa e le reazioni avverse elencate che riflettono l'esperienza postcommercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con ribavirina in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Una riduzione della concentrazione di emoglobina > 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 sotto i 10 g/dL nel 14 % dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti trattati con ribavirina in associazione sia con il peginterferone alfa-2b che con l'interferone alfa-2b.

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

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi, è stato osservato in alcuni pazienti trattati con ribavirina utilizzata in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia. Dei pazienti con livelli di acido urico elevati, pochissimi, tra quelli trattati con l'associazione, hanno sviluppato gotta clinicamente manifesta ma nessuno tra questi ha richiesto modificazione del trattamento o esclusione dagli studi clinici.

Pazienti coinfettati con HCV/HIV

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

Tossicità mitocondriale

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

Valori di laboratorio in pazienti coinfettati con HCV/HIV

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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

Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti coinfettati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto 50.000/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dL) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b.

Diminuzione dei linfociti CD4:
Il trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti coinfettati con conta delle cellule CD4+ < 200/µL (vedere paragrafo 4.4).
Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun farmaco e il potenziale sovrapporsi di tossicità con ribavirina in associazione con altri medicinali.

Popolazione pediatrica:
In associazione con peginterferone alfa-2b
In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e ribavirina, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo delle reazioni avverse nei bambini e adolescenti era simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3°percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza sono risultate ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (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 ventiquattro percento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici percento 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 pre-trattamento 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

diminuzione nel tasso medio di crescita lineare nel 1° anno del periodo 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 più frequenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse riportate nello studio erano lievi o moderate. Reazioni avverse gravi sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b
In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e ribavirina, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento di percentile di altezza (decremento medio percentile di velocità di crescita di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e ribavirina è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

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

Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica
Le reazioni avverse riportate elencate nella **Tabella 6** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato ribavirina con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10), e non comune (≥ 1/1000, < 1/100). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6	Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati durante gli studi clinici in bambini e adolescenti con ribavirina in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b
Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Infezioni ed 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 del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfoadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Ipertiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno.
Non comune	Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzionalità epatica anormale
Non comune	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Donne: amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. Uomini: dolore ai testicoli
Non comune	Donne: dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, 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:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservati negli studi clinici con ribavirina/peginterferone alfa-2b sono stati lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Sebbene i cambiamenti nei valori di laboratorio siano stati osservati in alcuni pazienti trattati con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP01.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Ribavarina in associazione con un agente antivirale diretto (DAA):
Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del DAA per una descrizione completa dei dati clinici disponibili con tale combinazione.
Nel presente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto viene descritto soltanto l'uso di ribavarina dallo sviluppo originario con (peg)interferone alfa-2b.

Duplice terapia con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b:
L'utilizzo di ribavirina in associazione con interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti eligibili per questi studi avevano epatite cronica C confermata da un test di PCR positivo (> 30 UI/mL), una biopsia epatica consistente con diagnosi istologica di epatite cronica ed assenza di altre cause di epatite cronica e livelli sierici di ALT anormali.

Pazienti naïve
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 stato di un anno con un follow-up di sei mesi. La risposta sostenuta alla fine del follow-up, è stata aumentata significativamente dall'aggiunta di ribavirina all'interferone alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

Negli studi C95-132 e I95-143, la associazione di ribavirina + interferone alfa-2b ha dimostrato essere significativamente più efficace della monoterapia con interferone alfa-2b (con raddoppio delle risposte sostenute). La terapia di associazione ha diminuito anche la frequenza delle recidive. Ciò è vero per tutti i genotipi HCV, in particolare per il Genotipo 1 in cui la frequenza di recidiva è ridotta del 30 % rispetto alla monoterapia con interferone alfa-2b.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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

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

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di ribavirina + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana), è stata significativamente più efficace della associazione di ribavirina + interferone alfa-2b, in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1. La risposta sostenuta è stata valutata attraverso la frequenza di risposta dopo sei mesi dalla fine del trattamento.

Il genotipo HCV e i valori basali di carica virale sono fattori prognostici conosciuti come in grado di influire sulla percentuale di risposta. Peraltro le percentuali di risposta in questo studio, hanno dimostrato di essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale, in quei pazienti che hanno ricevuto ribavirina a dosi > 10,6 mg/kg (equivalenti a 800 mg nel paziente tipo di 75 kg), la percentuale di risposta è stata significativamente più alta rispetto a quei pazienti trattati con dosi di ribavirina ≤ 10,6 mg/kg (**Tabella 7**) mentre la percentuale di risposta nei pazienti trattati con dosi di ribavirina > 13,2 mg/kg era ancora più elevata.

Tabella 7 Frequenza di risposta sostenuta 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	**Tutte**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	**Tutte**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/mL	Tutte	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/mL	Tutte	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	**Tutte**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirina (800 mg) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg)
P0,5/R Ribavirina (1000/1200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)
I/R Ribavirina (1000/1200 mg) + interferone alfa-2b (3 MUI)

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina 800 mg – 1.400 mg per os per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso > 105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (**Tabella 8**). Il 24 % aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

Tabella 8 Risposta virologica alla fine del trattamento, Risposta virologica sostenuta e Ricaduta in base al genotipo HCV e alla carica virale*

	Ribavirina 800-1.400 mg/die più peginterferone alfa-2b 1,5 μg/kg una volta alla settimana		
	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta	Ricaduta
Tutti i soggetti	**94 % (211/224)**	**81 % (182/224)**	**12 % (27/224)**

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

HCV 2	**100 % (42/42)**	**93 % (39/42)**	**7 % (3/42)**
≤ 600.000 UI/mL	**100 % (20/20)**	**95 % (19/20)**	**5 % (1/20)**
> 600.000 UI/mL	**100 % (22/22)**	**91 % (20/22)**	**9 % (2/22)**
HCV 3	**93 % (169/182)**	**79 % (143/182)**	**14 % (24/166)**
≤ 600.000 UI/mL	**93 % (92/99)**	**86 % (85/99)**	**8 % (7/91)**
> 600.000 UI/mL	**93 % (77/83)**	**70 % (58/83)**	**23 % (17/75)**

* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24 sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti mancanti di dati durante e dopo la settimana 12 di follow-up sono stati considerati non responder alla settimana 24 di follow-up.

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

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50 %. Il quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).
I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di peginterferone alfa-2b/ribavarina [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con rivabarina da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite C cronica genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane posttrattamento (vedere **Tabella 9**).

Tabella 9 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	peginterferon alfa 2b 1 µg/kg + ribavirina	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Risposta alla fine del trattamento*	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Ricaduta*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

*Test PCR HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/mL
La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione < 2 $\log_{10}$ rispetto al basale) è stata un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta erano simili. Nei pazienti di origine Afro-Americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavarina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a peginterferone alfa-2b alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di peginterferone alfa-2b alla dose di 1,5 µg/kg più ribavarina erano inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/mL e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti Caucasici avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto agli Afro-Americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 24 %.

Predittività della risposta virologica sostenuta in pazienti mai trattati in precedenza
La risposta virologica alla settimana 12, è definita come un decremento della carica virale di almeno 2 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. La risposta virologica alla settimana 4, è definita come un decremento della carica virale di almeno 1 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. Questi punti temporali (settimana di trattamento 4 e settimana di trattamento 12) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 10**).

Tabella 10 Valore predittivo della risposta virologica in trattamento con terapia di associazione peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/rivabarina 800 -1.400 mg

	Negativo			**Positivo**		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4* **(n= 950)**						
HCV-RNA negativo	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1 log	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
Alla settimana 12* **(n= 915)**						
HCV-RNA negativo	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotipo 2, 3**						
Alla settimana 12 (n=215)						
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

≥ 2 log		

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane
**Genotipo 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane
***I risultati presentati derivano da un singolo punto temporale. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la settimana 4 o la settimana 12.
† Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è < 2 $\log_{10}$, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è ≥ 2 $\log_{10}$, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

Pazienti coinfettati con HCV/HIV
Due studi sono stati condotti in pazienti coinfettati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 11.** Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere o ribavirina (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) o ribavirina (800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C coinfettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 or 150 µg/settimana in base al peso) o ribavirina (800-1200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i pazienti infetti con genotipi 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 11 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con ribavirina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfettati con 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 MUI TIW)	Valore di p[a]	Ribavirina (800-1200 mg/die)[d] + peginterferone alfa-2b (100 o 150[c]µg/ settimana)	Ribavirina (800-1200 mg/die)[d] + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p[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

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.
a: valore di p in base al test di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.
b: valore di p in base al test del chi-quadro.
c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di peginterferone alfa-2b.
d: la dose di ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 1200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.
[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Risposta istologica

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

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

Pazienti precedentemente trattati
Ritrattamento con peginterferone alfa 2b in associazione con ribavarina dei fallimenti di un precedente trattamento (pazienti recidivanti o non responder)
In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con l'associazione interferone alfa/ribavirina, sono stati ritrattati con peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con ribavarina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

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

Tabella 12 Percentuali di risposta al trattamento nei fallimenti di un precedente trattamento

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				
	interferone alfa/ribavirina		peginterferon afa/ribavirina		Intera popolazione*
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% SVR (n/N) 99 % CI
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0,64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					
HVL (> 600.000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤ 600.000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Non responder definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.
*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/mL). In questo sottogruppo, ci fu una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone nonpegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I non responder a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai non responder a interferone alfa nonpegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 di efficacia a lungo termine - Adulti
In due ampi studi di follow-up sono stati arruolati 1071 e 567 pazienti precedentemente trattati in altri studi rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). L'obiettivo degli studi era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto sulla continua negatività virale sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di follow-up sono stati completati in 462 e 327 pazienti rispettivamente. Dodici dei 492 pazienti con risposta sostenuta e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta, hanno evidenziato recidiva nei rispettivi studi.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni, è stata del 97 % (95 % CI: 95¬99 %) nei pazienti trattati con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) e del 99 % (95 % CI: 98-100 %) nei pazienti trattati con interferone pegilato alfa-2b (con o senza ribavirina). La SVR dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa--2b (pegilato e non pegilato con o senza ribavirina), risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Popolazione pediatrica

Efficacia e sicurezza clinica
Ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b
Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavarina 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg/m^2 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e peginterferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 13**.

Tabella 13 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n[a,b] (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti
n = 107

	24 settimane	**48 settimane**
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.
b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato.
c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b
Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 tre volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. E' stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).
I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 14**.

Tabella 14 Risposta virologica:sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza

	Ribavirina 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m^2 3 volte la settimana
Risposta generale[a] (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti
a. Definita come HCV--RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione

Dati di efficacia a lungo termine
Ribavirina Teva Pharma B.V. in associazione con peginterferone alfa-2b
In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatre di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da fasi di una rapida distribuzione e prolungataeliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45 %-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e AUC_{tf} in seguito ad una dose singola di 200-1200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 L. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

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

Biotrasformazione
La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi ammidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti per via renale.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione
In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/mL. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale
È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo
Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{tf} e C_{max} aumentate del 70 %). E' possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati dello studio di dose singola. Nello studio clinico pivotal di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzionalità renale
Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alteratava (AUC_{tf} e C_{max} aumentate) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 mL/minuto). L'AUC_{tf} 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l'AUC_{tf} è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emodialisi.

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

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

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

Popolazione pediatrica

Ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b
Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di ribavarina e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate in uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano una dose di peginterferone alfa 2b secondo la superficie corporea a 60 µg/m^2/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 µg/kg/settimana. In questo studio la farmacocinetica di ribavarina e peginterferone alfa-2b (a dosi normalizzate) era simile a quella riportata nel precedente studio di ribavarina in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Ribavirina in associazione con interferone alfa-2b
Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di ribavirina e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite C cronica sono riassunte nella **Tabella 15**. Le farmacocinetiche di ribavirina e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) sono simili in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 15 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di interferone alfa-2b e ribavirina somministrati a pazienti pediatrici con epatite C cronica

Parametro	**Ribavirina** 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	**Interferone alfa-2b** 3 MUI/m^2 3 volte la settimana (n = 54)
Tmax (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC_{12} (ng.hr/mL) per ribavirina; AUC_{0-24} (IU.hr/mL) per Interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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 in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la gravità degli effetti teratogeni aumentavano con la dose. La sopravvivenza del feto e della prole era ridottae.

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

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.
Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono stati riscontrati, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anormalità nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta dalla ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

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

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

Ribavirina più interferone
Quando utilizzato in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da lieve a moderato, la gravità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cuore della compressa
Calcio idrogeno fosfato
Croscarmellosa sodica
Povidone
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Rivestimento della compressa
Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
Macrogol / Polietilene glicole 3350
Titanio diossido (E171)
Talco
Ferro ossido rosso
Ferro ossido giallo
Ferro ossido nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ribavirina Teva Pharma B.V. compresse sono confezionate in blister costituito da polivinil cloruro (PVC)/polietilene (PE)/polivinilidene acetato (PVAc).

Confezioni da 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 e 168 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/09/527/009 - 14 compresse
EU/1/09/527/010 - 28 compresse
EU/1/09/527/011 - 42 compresse
EU/1/09/527/012 - 56 compresse
EU/1/09/527/013 - 84 compresse
EU/1/09/527/014 - 112 compresse
EU/1/09/527/015 - 140 compresse
EU/1/09/527/016 - 168 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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

Data di prima autorizzazione: 01 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu/.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021

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).

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
H-4042 Debrecen
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spain

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/07/2021
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