

# **RIBAVIRIN<sup>®</sup>**

Blau Farmacêutica S.A.  
Cápsulas  
250 mg

**MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09****RIBAVIRIN®**  
ribavirina**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas contendo 250 mg de ribavirina. Embalagem contendo um frasco com 60 cápsulas.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula contém:

ribavirina..... 250 mg

excipientes\* q.s.p..... 1 cápsula

\*excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada e estearato de magnésio.

**D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hepatite viral crônica C em associação com alfainterferona.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em 1998 foram publicados dois ensaios clínicos envolvendo 1744 pacientes que mostraram o maior benefício da terapia combinada de alfainterferona e ribavirina sobre a monoterapia com alfainterferona<sup>1,2</sup> tendo sido mostrado maior benefício no tratamento de pacientes com genótipo 1 por 48 semanas e genótipo não-1 por 24 semanas. Essa conduta foi posteriormente ratificada pelo consenso Internacional de Paris realizado em 1999<sup>3</sup>.

Um outro estudo foi realizado com a finalidade de se estabelecer a melhor dose de ribavirina para ser associada a alfainterferona peguilada, assim como o tempo de tratamento mais adequado<sup>4</sup>. Quatro grupos foram tratados, um associando-se alfainterferona peguilada e ribavirina 800 mg por 24 semanas, um grupo associando alfainterferona peguilada e ribavirina 1000-1200 mg por 24 semanas, outro grupo utilizando alfainterferona peguilada e ribavirina 800 mg por 48 semanas e um quarto grupo tratado com interferona peguilada e ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas. O estudo mostrou que para pacientes com genótipo tipo 1, grupos que utilizaram o tratamento por 48 semanas foi estatisticamente superior ao tratamento por 24 semanas e a dose padrão de ribavirina foi estatisticamente superior a doses baixas de ribavirina. Em pacientes com genótipo tipo 2 e 3 o percentual de resposta viral no grupo de tratamento 4 não obteve diferença estatística significativa. Portanto, o tratamento com alfainterferona peguilada e ribavirina é individualizada pelo genótipo. Pacientes com HCV do genótipo 1 requer tratamento por 48 semanas e dose padrão de ribavirina; aqueles com genótipo tipos 2 e 3 podem ser tratados adequadamente com alfainterferona peguilada e baixas doses de ribavirina por 24 semanas.

**Referências bibliográficas:**

1. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1458-1492.
2. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet. 1998;352(9138):1426-32.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C - Paris Consensus Statement. J Hepatol 1999;30:956-961.
4. Stephanos J, Hadziyannis, MD; Hoel Sette Jr. et. al. Peginterferon-2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. Ann Intern Med. 2004;140:346-355.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A ribavirina é rapidamente absorvida, amplamente distribuída nos tecidos, metabolizada em grande parte e excretada principalmente pela urina.

Ensaio clínicos em humanos com ribavirina têm demonstrado sua eficácia e segurança no controle de infecções virais comuns. A ribavirina é rapidamente absorvida através da administração oral, com a concentração do pico plasmático da droga ocorrendo dentro de 1-2 horas após administração e excretada principalmente na urina. Em adultos saudáveis com função renal normal, aproximadamente 53% da dose oral única é excretada na urina dentro de 72-80 horas, e cerca de 33% é excretada dentro das primeiras 24 horas. Cerca de 15% da dose oral única é excretada nas fezes dentro de 72 horas.

Em homens, ratos, e macacos rhesus, o acúmulo de ribavirina e/ou seus metabólitos tem sido notada nas hemácias. Foi observado um platô de hemácias em homens dentro de 4 dias, que decresce gradualmente com uma aparente meia-vida de 40 dias (a meia-vida dos eritrócitos).

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Ribavirin® é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade à ribavirina ou a qualquer um dos excipientes.
- mulheres grávidas. O tratamento com Ribavirin® só deve ser iniciado após obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início da terapêutica.
- durante a amamentação.
- história prévia de doença cardíaca grave, incluindo doença cardíaca instável ou não-controlada, nos seis meses anteriores.
- disfunção hepática grave ou cirrose descompensada.
- hemoglobinopatias (ex.: talassemia, drepanocitose).
- o início da terapêutica com interferon está contraindicado em doentes co-infectados por HCV e HIV, com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh  $\geq 6$ .

**Categoria de risco na gravidez: categoria X.****Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.****Uso durante a gravidez, lactação e pacientes em idade fértil**

A ribavirina demonstrou potencial teratogênico e/ou de causa de óbito fetal significativo em todas as espécies animais incluídas nos estudos adequados, com doses claramente inferiores à dose recomendada em humanos. Observaram-se malformações do crânio, palato, olhos, mandíbulas, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A incidência e a gravidade dos efeitos teratogênicos aumentam com a dose de ribavirina. A sobrevida dos fetos e das crias diminuiu.

Deve ter-se extrema precaução de forma a evitar que as pacientes engravidem. O tratamento com a ribavirina só deve ser iniciado após obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início do tratamento. Qualquer método anticoncepcional pode falhar. Portanto, é muito importante que as mulheres em idade fértil e os seus parceiros utilizem simultaneamente 2 métodos eficazes de contraceção durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Durante esse período, deverá ser efetuado mensalmente um teste de gravidez. Se a paciente engravidar durante o tratamento ou nos 4 meses seguintes à sua conclusão deverá ser advertido do risco teratogênico significativo que a ribavirina representa para o feto.

Deve ter-se extrema precaução a fim de evitar que as parceiras de pacientes do sexo masculino, em tratamento com a ribavirina, engravidem. A ribavirina acumula-se a nível intracelular e é eliminada do organismo muito lentamente. Nos estudos em animais a ribavirina, em doses inferiores à dose utilizada na prática clínica, originou alterações no esperma.

Desconhece-se se a ribavirina presente no esperma irá exercer os seus efeitos teratogênicos conhecidos após a fertilização do óvulo. Assim, os doentes do sexo masculino e as suas parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a utilizar simultaneamente 2 métodos eficazes de contraceção no decurso do tratamento com a ribavirina e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento. Os pacientes do sexo masculino cujas companheiras estejam grávidas devem ser instruídos no sentido de utilizar preservativo para minimizar a transferência de ribavirina à sua companheira.

Desconhece-se se a ribavirina é excretada no leite humano. Devido ao potencial para ocorrência de reações adversas no lactente, deve suspender-se o aleitamento antes do início do tratamento.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.****Este medicamento é contraindicado para uso em paciente com doença hepática severa ou cirrose hepática.****5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Alterações psíquicas e do Sistema Nervoso Central (SNC):** Em alguns pacientes foram observados efeitos graves no SNC, em particular depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com a ribavirina em associação com a alfainterferona e após a suspensão do tratamento, principalmente, durante o período de acompanhamento de 6 meses.

Foram observados outros efeitos no SNC com a alfainterferona, incluindo comportamento agressivo (por vezes em relação a outras pessoas), confusão e alterações do estado mental. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de perturbação psiquiátrica. Se estes sintomas surgirem, o médico deve ter em conta a potencial gravidade destes efeitos indesejáveis e considerar a necessidade de instituição de tratamento adequado. Se os sintomas de alterações psíquicas persistirem ou se agravarem, ou se for identificada ideação suicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com ribavirina e alfainterferona e o acompanhamento do paciente, com intervenção psiquiátrica, se necessário.

**Em pacientes com distúrbios psiquiátricos graves ou com história clínica de distúrbio psiquiátrico grave:** Se o tratamento com ribavirina, em associação com alfainterferona, for considerado necessário em pacientes com distúrbio psiquiátrico grave, ou com história clínica de distúrbio psiquiátrico grave, deve ser iniciada após estar assegurado o diagnóstico e o controle terapêutico do distúrbio psiquiátrico pré-existente.

Todos os pacientes envolvidos em estudos da hepatite C crônica realizaram uma biópsia hepática antes da inclusão, mas, em alguns casos (ou seja, pacientes com genótipo 2 ou 3) é possível proceder ao tratamento sem confirmação histológica. Deverão ser consultados os protocolos de tratamento atuais relativamente à necessidade de efetuar uma biópsia hepática antes do início do tratamento.

Nos pacientes com valores de ALT normais, a progressão da fibrose ocorre, em média, mais lentamente do que nos pacientes com ALT elevadas. Este fato deve ser considerado conjuntamente com os outros fatores que influenciam a decisão de tratar, ou não, como o genótipo do HCV, a idade, a presença de manifestações extra-hepáticas, o risco de transmissão, etc.

Antes do início do tratamento com ribavirina, o médico deve informar ao paciente do risco teratogênico da ribavirina, da necessidade de efetuar contraceção eficaz e continuada, da possibilidade de falência dos métodos contraceptivos e das possíveis consequências de uma gravidez caso esta ocorra durante o tratamento com ribavirina. Para informação sobre o monitoramento laboratorial da gravidez ver "Interferência a exames laboratoriais".

A ribavirina revela-se mutagênica em alguns ensaios de genotoxicidade in vivo e in vitro. Não se pode excluir a existência de um potencial efeito carcinogênico da ribavirina.

**Hemólise e sistema cardiovascular:** Observou-se uma diminuição da hemoglobina para valores < 10 g/dL em até 15% dos pacientes tratados durante 48 semanas com 1000/1200 mg de ribavirina em associação com alfainterferona e em 19% dos doentes tratados com ribavirina em associação com alfainterferona. Quando se associou 800 mg de ribavirina e alfainterferona durante 24 semanas, 3% dos pacientes apresentaram uma diminuição dos níveis da hemoglobina para valores < 10 g/dL. O risco de desenvolver anemia é superior na população feminina de pacientes.

Embora a ribavirina não tenha efeitos cardiovasculares diretos, a anemia associada a ribavirina pode causar deterioração da função cardíaca, exacerbação dos sintomas de doença coronariana, ou ambos. Assim, ribavirina deve ser administrada com precaução em pacientes com doença cardíaca prévia.

Dever-se-á proceder à avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento e à seu monitoramento clínico no decurso do tratamento; se observar qualquer agravamento da função cardíaca, o tratamento tem de ser suspenso. Os pacientes com história clínica de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e/ou arritmia prévia ou atual, devem ser cuidadosamente monitorizados. Recomenda-se que os pacientes com alterações cardíacas pré-existentes efetuem um eletrocardiograma antes e no decurso do tratamento. Embora as arritmias (principalmente as supraventriculares) habitualmente respondam ao tratamento convencional, pode ser necessário suspender a ribavirina.

A associação terapêutica de ribavirina com alfainterferona em pacientes com hepatite C crônica que falharam ao tratamento prévio e não foi adequadamente estudada em pacientes que suspenderam o tratamento prévio devido a eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerem o tratamento destes pacientes devem ponderar cautelosamente os riscos versus os benefícios de novo curso terapêutico.

**Hipersensibilidade aguda:** Se desenvolver uma reação aguda de hipersensibilidade (como urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), a ribavirina deve ser imediatamente suspensa e deve instituir-se o tratamento médico adequado. O aparecimento transitório de exantema não justifica a interrupção do tratamento.

**Função hepática:** Em pacientes que apresentem indícios de insuficiência hepática durante o tratamento, deve-se suspender a terapêutica com ribavirina em associação com alfa interferona. Quando o aumento dos níveis de ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou quando este é acompanhado pelo aumento da bilirrubina direta, deve-se suspender o tratamento.

**Disfunção renal:** A farmacocinética da ribavirina encontra-se alterada em pacientes com disfunção renal devido à diminuição da depuração aparente que se verifica nestes pacientes. Por conseguinte, recomenda-se a avaliação da função renal de todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com ribavirina, de preferência através do cálculo da depuração da creatinina. Observou-se um aumento substancial da concentração plasmática da ribavirina, com o regime posológico recomendado, em pacientes com concentração sérica da creatinina > 2 mg/dL ou com depuração da creatinina < 50 mL/minuto. Não há dados suficientes sobre a segurança e eficácia da ribavirina neste grupo de pacientes para estabelecer recomendações quanto ao ajuste da dose. O tratamento com ribavirina não deve ser iniciado (ou continuado, no caso de a insuficiência renal se desenvolver no decurso do tratamento) nestes pacientes, independentemente de efetuarem ou não hemodiálise, exceto se tal for considerado indispensável. O tratamento deve ser efetuado com extrema precaução. Durante o tratamento, deve proceder-se o monitoramento frequente da concentração da hemoglobina introduzindo medidas corretivas, se tal for.

**Alterações oculares:** A ribavirina é utilizada em associação com as alfa interferonas. Com o tratamento combinado com a alfa interferona foram notificados casos raros de retinopatia, incluindo hemorragia da retina, manchas, edema papilar, neuropatia óptica e obstrução de artérias ou veias da retina que podem resultar em perda da visão. Todos os pacientes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes do início do tratamento. Os pacientes que se queixam de diminuição ou perda da acuidade visual deverão ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Em pacientes com alterações oculares preexistentes (por ex. diabetes mellitus ou com retinopatia hipertensiva) recomendam-se exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento combinado com as alfa interferonas. O tratamento combinado com alfa interferona deve ser interrompido nos pacientes que desenvolverem perturbações oftalmológicas ou nos pacientes em que estes efeitos se agravem.

Em pacientes com co-infecção por HIV e HCV recomenda-se a consulta as bulas dos medicamentos antirretrovirais, utilizados concomitantemente com o tratamento para o HCV, para conhecimento e controle: 1) da toxicidade associada a cada medicamento e 2) da possível sobreposição de toxicidade com alfa interferona associada ou não com a ribavirina. No estudo NR15961, a incidência de pancreatite e/ou acidose láctica em pacientes concomitantemente tratados com estavudina e alfa interferona, associado ou não a ribavirina, foi de 3% (12/398).

Pacientes com hepatite C crônica infectados pelo HIV e em tratamento com HAART (Highly Active Antirretroviral Therapy) podem apresentar risco aumentado de desenvolver efeitos adversos graves (como por exemplo acidose láctica, neuropatia periférica, pancreatite).

Pacientes co-infectados e com cirrose avançada, em tratamento com HAART podem também apresentar um risco aumentado de desenvolver descompensação hepática e possível morte, quando tratados com a ribavirina em associação com alfa interferona. As variáveis basais em pacientes co-infectados e com cirrose avançada que podem estar associadas a descompensação hepática incluem: a bilirrubina sérica aumentada, hemoglobina baixa, valores elevados de fosfatase alcalina, ou contagem de plaquetas baixa e tratamento com didanosina (ddI). Por conseguinte, deve ter-se precaução ao associar alfa interferona e ribavirina.

O uso concomitante de ribavirina com zidovudina não é recomendado devido ao risco acrescido de anemia.

Os pacientes co-infectados devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento, sendo avaliada a pontuação na escala de Child-Pugh. O tratamento deve ser imediatamente suspenso se atingir uma pontuação Child-Pugh maior ou igual a 7.

A administração concomitante de ribavirina e didanosina não é recomendada devido ao risco de toxicidade mitocondrial. Adicionalmente a administração concomitante de ribavirina e estavudina deve ser evitada para limitar o risco de exacerbação da toxicidade mitocondrial.

**Afecções dentárias e periodontais:** Em pacientes a receber tratamento combinado com ribavirina e alfa interferona foram notificadas afecções dentárias e periodontais, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente a secura da boca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca, durante o tratamento de longa duração com a associação de ribavirina e alfa interferona. Os pacientes devem escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazerem exames dentários regulares. Em alguns pacientes podem também ocorrer vômitos. Os pacientes devem ser aconselhados a lavar completamente a boca após o vômito, se esta reação ocorrer.

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Realizaram-se estudos de interação com a ribavirina em associação com alfa interferona e antiácidos. As concentrações da ribavirina são similares quando esta é administrada isoladamente ou concomitantemente com alfa interferona.

O potencial para a ocorrência de interações pode persistir durante um período de até 2 meses (5 vezes à meia-vida da ribavirina) após a conclusão do tratamento com ribavirina devido à sua longa meia-vida.

Os resultados dos estudos in vitro nos quais foram utilizadas preparações de microsomas hepáticos de rato e humanos indicaram não existir metabolismo da ribavirina mediado pelas enzimas do citocromo P450. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450. Os estudos de toxicidade não revelaram indícios de indução das enzimas hepáticas pela ribavirina. Por conseguinte, é mínimo o potencial para a ocorrência de interações com as enzimas do citocromo P450.

**Antiácidos:** A biodisponibilidade de 600 miligramas de ribavirina diminuiu com a co-administração de um antiácido contendo magnésio, alumínio e meticoná; a AUC<sub>0-∞</sub> diminuiu em 14%. É possível que a biodisponibilidade diminuída, neste estudo, se tenha devido ao atraso no trânsito da ribavirina ou à alteração do pH. Esta interação não é considerada clinicamente relevante.

**Análogos dos nucleosídeos:** A ribavirina mostrou inibir in vitro a fosforilação da zidovudina e da estavudina. Desconhece-se o significado clínico destes dados. No entanto, estes dados in vitro levantam a possibilidade de que a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina ou com estavudina possa conduzir ao aumento da viremia do HIV. Por conseguinte, recomenda-se o monitoramento frequente das concentrações plasmáticas do RNA do HIV em pacientes em tratamento com ribavirina e um dos fármacos anteriormente referidos. Se o nível de RNA do HIV aumentar, a utilização de ribavirina concomitantemente com inibidores da transcriptase reversa deve ser revista.

**Didanosina (ddI):** A co-administração de ribavirina e didanosina não é recomendada. Dados in vitro, a exposição à didanosina ou ao seu metabolito ativo (5'-trifosfato de dideoxiadenosina) está aumentada, quando a didanosina é co-administrada com a ribavirina. Foram notificados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactacidemia/acidose láctica sintomática, com a utilização da ribavirina.

Pacientes co-infectados por HCV e HIV Não foi observada evidência aparente de interação medicamentosa em 47 doentes co-infectados por HCV e HIV, que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas, para avaliar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). No entanto, devido à elevada variabilidade, os intervalos de confiança são muito alargados. A exposição plasmática à ribavirina pareceu não ser afetada pela administração concomitante de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs).

Foi notificada a exacerbação da anemia devida à ribavirina quando a zidovudina é parte do regime de tratamento do HIV, embora o mecanismo exato ainda não seja conhecido. Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia. Deve considerar-se a substituição da zidovudina num regime de tratamento antirretroviral combinado se este já estiver estabelecido. Tal seria particularmente importante em pacientes com história conhecida de anemia induzida por zidovudina.

#### **Interferência a exames laboratoriais:**

Todos os pacientes devem efetuar as análises hematológicas e bioquímicas habituais antes do início do tratamento (contagem de células sanguíneas completa e diferencial com fórmula leucocitária, contagem de plaquetas, eletrólitos, creatinina sérica, parâmetros da função hepática, ácido úrico). São considerados aceitáveis como orientação, antes do início do tratamento com ribavirina em associação com a alfainterferona, os seguintes valores laboratoriais:

Hemoglobina  $\geq 12$  g/dL (mulheres);  $\geq 13$  g/dL (homens)

Plaquetas  $\geq 90.000/\text{mm}^3$

Contagem de neutrófilos  $\geq 1500/\text{mm}^3$

Os dados sobre a eficácia e segurança em doentes co-infectados por HIV e HCV e com contagem de células CD4 abaixo das 200 cel/ $\mu\text{L}$ , são limitados (N = 51). Assim, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de células CD4 baixas.

A avaliação laboratorial deverá ser feita na 2ª e 4ª semanas de terapêutica e depois, periodicamente, de acordo com a necessidade clínica.

Mulheres em idade fértil: As pacientes do sexo feminino devem efetuar mensalmente um teste de gravidez durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. As parceiras de pacientes do sexo masculino devem efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão.

O ácido úrico pode aumentar com a ribavirina devido à hemólise pelo que o desenvolvimento de gota deve ser cuidadosamente monitorizado nos pacientes com predisposição.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e proteger da umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Ribavirin® apresenta-se na forma de cápsula de coloração verde claro/verde escuro com pó cristalino branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **Adultos**

Para o tratamento da hepatite C, a dose ora recomendada é de 1000 mg por dia, divididos em 2 doses para pacientes com peso < 75 kg e 1200 mg, em 2 tomadas diárias, para pacientes com peso > 75 kg. Tem ocorrido recaída da doença após a suspensão do tratamento.

##### **Crianças**

A dose média diária, também dividida é de 10 mg/kg de peso corporal. Uma vez que não há estudos suficientes do uso da ribavirina em crianças a relação risco/benefício deve ser considerada para o tratamento de crianças com menos de 3 anos de idade. Para estas crianças, a dose pediátrica diária não foi estabelecida, mas com base em estudos, pode chegar a 12 mg/kg de peso corporal.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os efeitos adversos notificados em pacientes em tratamento com ribavirina em associação com alfainterferona são essencialmente semelhantes aos notificados com ribavirina em associação com alfainterferona.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### **Hepatite viral crônica C:**

Os efeitos adversos notificados mais frequentemente com ribavirina em associação com 180 microgramas de alfainterferona foram, na maior parte dos casos, de natureza leve a moderada.

A maioria deles foi controlada sem necessidade de suspender o tratamento.

##### **Hepatite viral crônica C em pacientes que previamente não responderam à terapêutica:**

Amplamente, o perfil de segurança de ribavirina em associação com alfainterferona em pacientes que previamente não responderam ao tratamento foi semelhante ao dos pacientes não previamente tratados.

Num ensaio clínico em pacientes que não responderam a um tratamento prévio com alfainterferona/ribavirina, que expôs pacientes a 48 ou 72 semanas de tratamento, a frequência de abandonos ao tratamento com alfainterferona e ribavirina por acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais, foi de 6% e 7%, respectivamente, no grupo de 48 semanas, e de 12% e 13%, respectivamente, no grupo de 72 semanas. Também nos pacientes com cirrose ou transição para cirrose, as frequências de abandono de tratamento com alfainterferona de tratamento com ribavirina foram maiores nos grupos de 72 semanas de tratamento (13% e 15%), do que nos de 48 semanas (6% e 6%).

Os pacientes que abandonaram o tratamento prévio com alfainterferona/ribavirina devido a toxicidade hematológica foram excluídos do recrutamento neste ensaio.

Noutro ensaio clínico, pacientes não-respondedores com fibrose avançada ou cirrose (pontuação Ishak de 3 a 6) e contagem basal de plaquetas baixa, atingindo as 50.000/mm<sup>3</sup>, foram tratados durante 48 semanas. As alterações laboratoriais hematológicas observadas durante as primeiras 20 semanas do ensaio incluíram anemia (26% dos pacientes apresentaram níveis de hemoglobina <10 g/dL), neutropenia (30% revelaram CAN <750/mm<sup>3</sup>), e trombocitopenia (13% revelaram uma contagem de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>).

#### Hepatite viral crônica C e co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana:

Nos pacientes co-infectados por HCV e HIV, o perfil de eventos clínicos adversos notificados com alfainterferona-2a peguilada em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos pacientes mono-infectados por HCV. Nos pacientes co-infectados por HCV-HIV ao receberem tratamento combinado com ribavirina e alfainterferona, foram notificados outros efeitos indesejáveis em ≥ 1% a ≤ 2% dos pacientes: hiperlactacidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, acufeno, dor faringolaríngea, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria.

O tratamento com alfainterferona foi associado à diminuição da contagem absoluta de células CD4+, nas primeiras 4 semanas, sem redução da percentagem de células CD4+. A diminuição da contagem de células CD4+ foi reversível, após redução da dose ou interrupção do tratamento. A utilização de alfainterferona não teve impacto negativo, observável, no controle da viremia do HIV, durante o tratamento e no período seguinte. Em pacientes co-infectados com contagem de células CD4+ ≤ 200/μl, os dados de segurança disponíveis são limitados (N=51).

A Tabela abaixo apresenta os efeitos indesejáveis notificados nos pacientes que receberam tratamento combinado com ribavirina e alfainterferona ou alfainterferona alfa-2a.

Efeitos Indesejáveis Notificados com o Tratamento Combinado com ribavirina e alfainterferona nos pacientes infectados por HCV					
	Muito Frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1000	Muito raros <1/10.000
Infecções e infestações		Infecção do trato respiratório superior, bronquite, candidíase oral, herpes simplex	Infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, infecção cutânea	Endocardite, otite externa	
Neoplasias benignas e malignas			Neoplasia hepática maligna		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplásica
Doenças do sistema imune			Sarcoidose, tireoidite	Anafilaxia, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide	Púrpura trombocitopênica idiopática ou trombótica
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		Desidratação		
Alterações psiquiátricas	Depressão, insônia	Alterações do humor, distúrbios emocionais, ansiedade, agressividade, nervosismo, diminuição da libido	Ideação suicida, alucinações, fúria	Suicídio, perturbação psicótica	

Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, vertigens, diminuição da concentração	Diminuição da memória, síncope, fraqueza, enxaqueca, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, tremores, alterações do paladar, pesadelos, sonolência	Perda de audição neuropatia periférica	Coma, convulsões, paralisia facial	
Afecções oculares		Visão turva, dor ocular, inflamação ocular, xeroftalmia	Hemorragia na retina	Neuropatia óptica, papiledema, alterações vasculares da retina, retinopatia, ulceração da córnea	Perda de visão
Afecções do ouvido e do labirinto		Vertigens, otalgia			
Cardiopatias		Taquicardia, palpitações, edema periférico		Enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilação auricular, pericardite	
Vasculopatias		Rubor	Hipertensão	Hemorragia cerebral	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, tosse	Dispneia de esforço, epistaxe, nasofaringite, congestão sinusal, congestão nasal, rinite, garganta inflamada	Sibilos	Pneumonite intersticial com desenlace fatal, embolia pulmonar	
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náuseas, dor abdominal	Vômitos, dispepsia, disfagia, ulceração oral, hemorragia gengival, glossite, estomatite, flatulência, obstipação, xerostomia	Hemorragia gastrointestinal, queilite, gengivite	Úlcera gástrica, pancreatite	
Afecções hepatobiliares			Disfunção hepática	Disfunção hepática, colangite, esteatose hepática	
Afecções dos tecidos cutâneos e	Alopecia, dermatite, prurido,	Erupção cutânea, aumento da			Necrólise epidérmica tóxica,

subcutâneos	pele seca	sudorese, psoríase, urticária, eczema, afecções cutâneas, reação de fotossensibilidade e suores noturnos			síndrome Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme
Afecções Musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia, artralgia	Lombalgia, artrite, fraqueza muscular, dor óssea, dor cervical, dor musculoesquelética, câibras musculares		Miosite	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Impotência			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, arrepios, dor, astenia, fadiga, reação no local de administração, irritabilidade	Dor torácica, síndrome do tipo gripal “flu-like”, mal-estar, letargia, ondas súbitas de calor, sede			
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Superdosagem	

#### Reações adversas pós-comercialização:

Afecções oculares: Descolamento seroso da retina: frequência desconhecida.

Foi notificado descolamento seroso da retina com ribavirina em associação com alfainterferona, incluindo peguilada.

Valores dos parâmetros laboratoriais: Nos ensaios clínicos com ribavirina em associação com alfainterferona, a maioria dos casos de alterações dos valores laboratoriais foi controlada com o ajuste posológico. Até 2% dos pacientes tratados com tratamento de ribavirina em associação com alfainterferona apresentaram um aumento dos níveis de ALT que conduziu à modificação da dose ou à suspensão do tratamento.

A hemólise é a toxicidade da terapêutica com ribavirina limitante da dose. Observou-se uma diminuição dos níveis de hemoglobina para < 10 g/dL, em 15% dos pacientes tratados durante 48 semanas com 1000/1200 miligramas de ribavirina em associação com alfainterferona e em 19% dos doentes tratados em associação com alfainterferona. Quando se utilizaram 800 miligramas de ribavirina e alfainterferona durante 24 semanas, 3% dos pacientes apresentaram diminuição da hemoglobina para níveis < 10 g/dL. Na maioria dos casos, a diminuição da hemoglobina ocorreu numa fase precoce do tratamento, tendo estabilizado com o aumento compensatório dos reticulócitos.

A maioria dos casos de anemia, leucopenia e trombocitopenia foram de natureza ligeira (grau 1 da OMS). Foram notificadas alterações nos parâmetros laboratoriais de grau 2 da OMS para a hemoglobina (4% dos pacientes), leucócitos (24% dos pacientes) e trombócitos (2% dos pacientes).

Observou-se neutropenia moderada (contagem absoluta de neutrófilos - CAN: 0,749 - 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) e grave (CAN: < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) em 24% (216/887) e em 5% (41/887) respectivamente, dos pacientes tratados durante 48 semanas com 1000/1200 miligramas de ribavirina em associação com alfainterferona.

Em alguns pacientes tratados com ribavirina em associação com alfainterferona, observou-se um aumento do ácido úrico e dos valores de bilirrubina indiretos associados a hemólise, tendo estes regressado aos valores no início do tratamento nas 4 semanas que se seguiram ao final do tratamento. Em casos raros (2/755), estas alterações estiveram associadas a manifestação clínica (gota aguda).

Valores laboratoriais em pacientes co-infectados por HCV e HIV Embora a toxicidade hematológica como neutropenia, trombocitopenia e anemia tenha ocorrido mais frequentemente nos pacientes HCV-HIV, a maioria dos casos pode ser controlada por modificação da dose e com a utilização de fatores de crescimento; não tendo sido frequente a necessidade de suspensão prematura do tratamento. A diminuição de CAN para níveis inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup> foi notificada em 13% e 11% dos pacientes a receberem alfainterferona em monoterapia e em associação, respectivamente. A diminuição de plaquetas para valores inferiores a 50000/mm<sup>3</sup> foi observada em 10% e 8% dos pacientes tratados com alfainterferona em monoterapia e em tratamento combinado, respectivamente. Anemia (hemoglobina <10g/dL) foi notificada em 7% e 14% dos pacientes tratados com alfainterferona em monoterapia ou com o tratamento combinado, respectivamente.



**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Nenhuma superdosagem com ribavirina foi relatada em humanos. A  $DL_{50}$  oral em ratos é 2 g e está associada com hipoatividade e sintomas gastrointestinais (a dose equivalente humana estimada é de 0,17 g/kg, baseada na área da superfície corpórea).

**Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **II) DIZERES LEGAIS**

Reg. MS. 1.1637.0030

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Fabricado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0002-40

Av. Ivo Mário Isaac Pires, 7602

CEP 06720-480 – Cotia - SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ nº 58.430.828/0001-60

Rod. Raposo Tavares km 30,5 nº 2833

CEP 06705-030 – Cotia - SP

CNPJ nº 58.430.828/0001-60

Indústria Brasileira

[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)



**Venda sob prescrição médica**

**Só pode ser vendido com retenção da receita**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2014	0272879/14-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
31/03/2017	0518039/17-2	10450 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS	Todas
30/01/2019	-	10450 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	27/07/2018	0605338/18-6-	11021 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	-	DIZERES LEGAIS	VPS	Todas