

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película Ribavirina BioPartners contiene 200 mg de ribavirina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película redondo, blanco, biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ribavirina BioPartners está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos, niños a partir 3 años de edad y adolescentes, y sólo debe ser utilizado como parte de un régimen combinado con interferón alfa-2b. No debe utilizarse Ribavirina en monoterapia.

No hay información de seguridad ni de eficacia sobre la utilización de Ribavirina con otras formas de interferón (es decir, diferentes del alfa-2b).

Pacientes no tratados previamente

Pacientes adultos: Ribavirina BioPartners está indicado, en asociación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con todos los tipos de hepatitis C crónica, excepto el genotipo 1, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, con elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), que sean positivos para el ácido ribonucleico viral del VHC ARN-VHC (ver sección 4.4).

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes: Ribavirina BioPartners está concebido para su uso en un régimen de combinación con interferón alfa-2b, en el tratamiento de los niños de edad igual o superior a 3 años y los adolescentes con todos los tipos de hepatitis C crónica, excepto el genotipo 1, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento. La reversión de la inhibición del crecimiento no está clara. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4)

Pacientes con fracaso terapéutico previo

Pacientes adultos: Ribavirina BioPartners está indicado, en asociación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que hayan respondido previamente (con normalización de la ALT al finalizar el tratamiento) a interferón alfa en monoterapia pero que hayan recidivado después (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado, y controlado, por un médico experto en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Ribavirina BioPartners debe utilizarse en combinación con interferón alfa-2b.

Véase también en la Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto (RCP) de interferón alfa-2b la información de prescripción específica de estos productos.

Dosis a administrar

La dosis de Ribavirina BioPartners se basa en el peso corporal del paciente. Ribavirina BioPartners en comprimidos se administra por vía oral diariamente, dividido en dos dosis (mañana y noche) con los alimentos.

Pacientes adultos:

La dosis de Ribavirina BioPartners se basa en el peso corporal del paciente (**tabla 1**).

Ribavirina BioPartners debe utilizarse en asociación con o interferón alfa-2b (3 millones de unidades internacionales (MUI) tres veces a la semana). La elección de la posología se basa en las características del paciente. La posología debe basarse en la eficacia y seguridad previstas para el tratamiento combinado en ese paciente en concreto (ver sección 5.1).

Tabla 1 Dosis de Ribavirina BioPartners basadas en el peso corporal		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de Ribavirina BioPartners	Número de comprimidos recubiertos con película de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1.000 mg	5 ^b
81 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 por la mañana, 2 por la noche

b: 2 por la mañana, 3 por la noche

c: 3 por la mañana, 3 por la noche

d: 3 por la mañana, 4 por la noche

Ribavirina BioPartners comprimidos recubiertos con película en combinación con interferón alfa-2b:

En función de los resultados de los ensayos clínicos, se recomienda que los pacientes sean tratados durante al menos seis meses. En aquellos ensayos clínicos en los que los pacientes fueron tratados durante un año, los pacientes que no mostraron una respuesta virológica después de seis meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no mantuvieron una respuesta virológica (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la suspensión del tratamiento).

Duración del tratamiento – pacientes no tratados previamente

- Genotipos distintos al 1: La decisión de ampliar el tratamiento a un año en pacientes ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá basarse en otros factores pronósticos (por ejemplo edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Duración del tratamiento – repetición del tratamiento

- Genotipo 1: El tratamiento debe continuarse durante otro periodo de seis meses (es decir, un total de un año) en los pacientes que presenten ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento.
- Genotipo distinto al 1: La decisión de ampliar la duración del tratamiento a un año en los pacientes ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento debe basarse en otros factores pronósticos (por ejemplo, edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes:

Nota: para los pacientes que pesen < 47 kg o que no puedan tragar comprimidos, se dispone de ribavirina solución oral, que debe usarse cuando resulte apropiado.

La dosis en niños y adolescentes se determina por peso corporal en el caso de Ribavirina BioPartners y por área de superficie corporal en el caso del interferón alfa-2b.

Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b:

En los estudios clínicos llevados a cabo en esta población, se utilizaron ribavirina e interferón alfa-2b en una dosis de 15 mg/kg/día y 3 millones de unidades internacionales (MUI/m²), tres veces a la semana, respectivamente (**Tabla 2**).

Tabla 2 Dosis de Ribavirina BioPartners basada en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con interferón alfa-2b en niños y adolescentes.		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de Ribavirina BioPartners	Número de comprimidos recubiertos con película de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 comprimidos ^a
50 - 65	800 mg	4 comprimidos ^b
> 65	Referirse a la tabla de dosificación de adultos (Tabla 1)	

^a1 mañana, 2 noche

^b2 mañana, 2 noche

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- **Genotipo 2 ó 3:** La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Modificación de dosis para todos los pacientes

Si se produjeran reacciones adversas o alteraciones analíticas importantes durante el tratamiento con ribavirina e interferón alfa-2b, se debe modificar las dosis de ambos productos, si procede, hasta que cedan las reacciones adversas. En los ensayos clínicos se desarrollaron unas normas para la modificación de la dosis (ver la **Tabla 3**. Normas de modificación de la dosis). Como el cumplimiento puede ser importante en el resultado de la terapia, la dosis se debe mantener lo más cercana posible a la dosis estándar recomendada. No se puede descartar el posible impacto negativo que la reducción de la dosis de ribavirina tenga sobre los resultados en términos de eficacia.

Tabla 3 Normas de modificación de la dosis basadas en los parámetros de laboratorio.			
Pruebas de laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de Ribavirina BioPartners (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de interferón alfa-2b (ver nota 2) si:	Suspender el tratamiento de combinación si se obtienen los siguientes valores analíticos:**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en: pacientes con antecedentes de cardiopatía estable Niños y adolescentes: no procede (ver sección 4.4)	disminución de la hemoglobina $\geq$ 2 g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas de tratamiento (reducción permanente de la dosis)		< 12 g/dl tras 4 semanas de tratamiento a dosis reducida
Leucocitos	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	-	< 50 x 10 ⁹ /l (adultos) < 80 x 10 ⁹ /l (niños y adolescentes)	< 25 x 10 ⁹ /l (adultos) < 50 x 10 ⁹ /l (niños y adolescentes)
Bilirrubina – directa	-	-	2,5 x LSN*

Bilirrubina – indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adultos) > 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (niños y adolescentes tratados con interferón alfa-2b)
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Depuración de creatinina			Suspender Ribavirina BioPartners si CrCl < 50 ml/minuto
Alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN* o 2 x valor basal y > 10 x LSN*

* Límite superior de la normalidad.

** Consultar la modificación o suspensión de la dosis en la Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto del interferón alfa-2b.

Nota 1: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de Ribavirina BioPartners es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de Ribavirina BioPartners de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de Ribavirina BioPartners se reduzca a 600 mg diarios reciben un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche.

En niños y adolescentes tratados con Ribavirina BioPartners más interferón alfa-2b, reducir la dosis de Ribavirina BioPartners hasta 7,5 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos y niños y adolescentes tratados con Ribavirina BioPartners más interferón alfa-2b, reducir la dosis de interferón alfa-2b a la mitad.

Poblaciones especiales

Empleo en la insuficiencia renal: La farmacocinética de la ribavirina se encuentra alterada en los pacientes con insuficiencia renal, como consecuencia de una reducción del aclaramiento aparente de la creatinina en estos pacientes (ver sección 5.2). Por tanto, se recomienda la evaluación de la función renal en todos los pacientes antes del comienzo de la administración de ribavirina. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deberán recibir ribavirina (ver sección 4.3). Los pacientes con alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con la posible aparición de anemia. Si la creatinina sérica aumenta a > 2,0 mg/dl (**Tabla 3**), deben interrumpirse Ribavirina BioPartners y el interferón alfa-2b.

Empleo en la insuficiencia hepática: No hay ninguna interacción farmacocinética entre la ribavirina y la función hepática (ver sección 5.2). Por tanto, no se precisa el ajuste de la dosis de ribavirina en los pacientes con insuficiencia hepática. El uso de la ribavirina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (ver sección 4.3).

Empleo en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): No parece haber un efecto significativo de la edad en la farmacocinética de la ribavirina. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de Ribavirina debe evaluarse la función renal (ver sección 5.2).

Empleo en los pacientes menores de 18 años de edad: La ribavirina puede utilizarse en combinación con interferón alfa-2b en niños (edad igual o superior a 3 años) y adolescentes. La elección de la formulación se basa en las características individuales del paciente (ver sección 4.1). No se han evaluado la seguridad y la eficacia de ribavirina con otras formas de interferón (es decir, no alfa-2b) en estos pacientes.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH: Los pacientes en tratamiento con un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT) en asociación con ribavirina e interferón alfa-2b pueden presentar mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática (ver sección 4.4). Ver también la información referente a medicamentos antirretrovirales.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.3). Ribavirina BioPartners no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Lactancia.
- Enfermedad cardíaca grave preexistente, como cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores (ver sección 4.4).
- Pacientes con situaciones clínicas graves y debilitantes.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto y/o en hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave (clasificación B o C de Child-Pugh) o cirrosis hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).
- El inicio de tratamiento con peginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 .

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Debido a la coadministración con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b:

- Hepatitis autoinmunitaria; o antecedentes de enfermedad autoinmunitaria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento de combinación de ribavirina con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. En niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en los pacientes adultos (2,4% frente a 1%) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes sufrieron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se debe controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico que receta debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se debe considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Ribavirina y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento con Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en los pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste solo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de Ribavirina e interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en

niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también sugieren un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21% de los niños aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños:

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, cuya reversion no está clara.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Según los resultados de los ensayos clínicos, la utilización de ribavirina en monoterapia no es eficaz, por lo que Ribavirina no debe emplearse solo. La seguridad y la eficacia de esta asociación solamente se han demostrado utilizando ribavirina junto con solución inyectable de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

En estudios seleccionados en hepatitis C crónica, todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), puede considerarse el tratamiento sin confirmación histológica. Se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Hemólisis: En los ensayos clínicos, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina hasta < 10 g/dl en el 14% de los pacientes adultos y en el 7% de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Aunque la ribavirina no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada al ribavirina podría resultar en un deterioro de la función cardíaca o una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o en ambos efectos. Por tanto, ribavirina debe administrarse con precaución en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente (ver sección 4.3). El estado cardíaco se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento y

requiere un seguimiento clínico durante el mismo; se debe interrumpir el tratamiento si se produce cualquier deterioro de la función cardíaca (ver sección 4.2).

Cardiovascular: Los pacientes adultos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o que padezcan, o hayan padecido, trastornos del ritmo cardíaco deben ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda realizar electrocardiogramas antes del tratamiento y durante el mismo. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento. No hay datos de niños o adolescentes con historia de enfermedad cardíaca.

Hipersensibilidad aguda: Si se produjera una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe suspenderse inmediatamente la administración de Ribavirina e instaurarse el tratamiento médico adecuado. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

Cambios oculares: Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con los interferones alfa. En el tratamiento de combinación con interferón alfa se han notificado, en casos raros, retinopatías que incluyen las hemorragias retinianas, los exudados retinianos, el papiledema, la neuropatía óptica y la oclusión de la vena o la arteria retiniana, que puede causar la pérdida de visión. Todos los pacientes deben someterse a una exploración inicial del ojo. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de la visión debe pasar una exploración oftalmológica rápida y completa. Los pacientes con trastornos oftalmológicos previos (p. ej., diabéticos o con retinopatía hipertensiva) deben someterse a exploraciones oftalmológicas periódicas durante la terapia de combinación con interferones alfa. La terapia de combinación con interferones alfa debe interrumpirse en los pacientes que presenten trastornos oftalmológicos nuevos, o si empeoran los existentes.

Función hepática: Todo paciente que durante el tratamiento presente una anomalía significativa de las pruebas de función hepática debe ser controlado estrechamente. Se suspenderá el tratamiento en los pacientes que presenten una prolongación de los marcadores de coagulación que pueda indicar descompensación hepática.

Posibilidad de exacerbar la inmunosupresión: Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5).

Seguimiento suplementario de la tiroides específico para niños y adolescentes:

Aproximadamente el 12 al 21% de los niños tratados con ribavirina e interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado) presentaron un aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Otro, aproximadamente el 4% presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con interferón alfa-2b, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier anomalía tiroidea detectada debe tratarse con tratamiento convencional. El tratamiento con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado) puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con ribavirina e interferón alfa-2b, y durante el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa-2b. Si se detectan anomalías tiroideas, debe evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deben ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección VHC/VIH:

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica: Debe tenerse precaución en los pacientes VIH-positivos coinfectados con VHC que estén en tratamiento con un nucleósido inhibidor de la retrotranscriptasa (especialmente ddI y d4T) y la asociación interferón alfa-2b/ribavirina. En la población VIH-positiva tratada con un nucleósido inhibidor de la retrotranscriptasa, deben controlarse con atención los marcadores de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica cuando se administra ribavirina. En particular:

- La administración conjunta de Ribavirina Biopartners y didanosina no está recomendada debido al riesgo de toxicidad mitocondrial (ver sección 4.5).
- La administración conjunta de Ribavirina BioPartners y estavudina debe evitarse para limitar el riesgo de empeorar la toxicidad mitocondrial.

Descompensación hepática en los pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis avanzada:

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solos o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otras variables basales que pueden asociarse con un mayor riesgo de descompensación hepática en los pacientes coinfectados incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones elevadas de bilirrubina sérica.

Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se debe evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que presenten una descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se debe reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en los pacientes coinfectados con VHC/VIH:

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa-2b/ribavirina y TARGA pueden presentar mayor riesgo de presentar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden controlar reduciendo la dosis, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con ribavirina y zidovudina presentan mayor riesgo de presentar anemia; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ribavirina y zidovudina (ver sección 4.5).

Pacientes con recuento bajo de CD4:

Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en los pacientes coinfectados con VHC/VIH con recuento de CD4 por debajo de 200 células/ μ l. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con bajo recuento de CD4.

Consulte la ficha técnica (Resumen de las Características del Producto) de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos con Ribavirina Biopartners y peginterferón alfa-2b.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden provocar caída de dientes, en los pacientes que reciben tratamiento combinado con ribavirina y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Los pacientes deben cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar pruebas hematológicas y de bioquímica sanguínea estándar (hemograma completo, recuento de plaquetas, electrolitos, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, ácido úrico) en todos los pacientes. Los valores basales aceptables que se podrían considerar como referencia antes de comenzar el tratamiento con Ribavirina son:

- Hemoglobina: Adultos: ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
Niños y adolescentes: ≥ 11 g/dl (mujeres); ≥ 12 g/dl (hombres)
- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Los exámenes de laboratorio han de practicarse en las semanas 2 y 4 de tratamiento y, a partir de entonces, de manera periódica, según aconseje la clínica. Los niveles de ARN-VHC se deben medir periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

En las mujeres fértiles: Se debe efectuar una prueba de embarazo mensualmente durante el tratamiento y durante los cuatro meses siguientes a la interrupción de éste. En las parejas de sexo femenino de pacientes varones se debe efectuar una prueba de embarazo mensualmente durante el tratamiento y los siete meses siguientes a su interrupción (ver sección 4.6).

El ácido úrico podría elevarse en los pacientes sometidos a tratamiento con ribavirina a causa de la hemólisis; Por lo tanto, en los pacientes predispuestos debe controlarse cuidadosamente la posible aparición de un cuadro de gota.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados de estudios *in vitro* que utilizaron preparaciones de microsomas hepáticos humanos y de rata mostraron que la ribavirina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450. La ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no han proporcionado evidencia alguna de que la ribavirina induzca las enzimas hepáticas. Por tanto, el riesgo de interacciones basadas en las enzimas del citocromo P450 es mínimo.

La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenada, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de interferones alfa pegilados y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con esos medicamentos en ese mismo momento (ver sección 4.4).

No se han realizado estudios de interacción de ribavirina con otros medicamentos, con excepción de peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b y antiácidos.

Interferón alfa-2b: En un estudio farmacocinético con dosis múltiple, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ribavirina y peginterferón alfa-2b, o interferón alfa-2b.

Antiácidos: La biodisponibilidad de 600 mg de ribavirina disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía aluminio, magnesio y simeticona; el AUC_{0-t} disminuyó un 14%. Es posible que la disminución de la biodisponibilidad en este estudio se debiera a un retraso de la distribución de la ribavirina o a la modificación del pH. Esta interacción no se considera que sea clínicamente relevante.

Análogos nucleosídicos: El empleo de análogos nucleosídicos, solos o en asociación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta *in vitro* los metabolitos fosforilados de los nucleósidos purínicos. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos nucleosídicos purínicos (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de Ribavirina Biopartners y didanosina. Se han notificado casos de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina, debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si este ya está instaurado. Esto es particularmente importante en los pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por zidovudina.

El riesgo de interacciones puede persistir hasta durante dos meses (cinco semividas de la ribavirina) después de interrumpir el tratamiento con ribavirina, debido a su larga semivida (ver sección 5.2).

No hay pruebas de interacción de la ribavirina con los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa o con los inhibidores de la proteasa.

Se han notificado conclusiones contradictorias en artículos acerca de la coadministración de abacavir y ribavirina. Algunos datos parecen indicar que los pacientes coinfectados con VIH/VHC que reciben abacavir como parte del tratamiento antirretroviral, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando se administran ambos medicamentos conjuntamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Ribavirina Biopartners está contraindicado durante el embarazo.

Datos preclínicos:

- Fertilidad: En estudios en animales, la ribavirina produjo efectos reversibles sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3).
- Teratogenicidad: En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados se ha demostrado un importante potencial teratogénico y/o embriotóxico de la ribavirina, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada (ver sección 5.3).
- Genotoxicidad: La ribavirina induce genotoxicidad (ver sección 5.3).

Pacientes de sexo femenino: Ribavirina no debe utilizarse por mujeres embarazadas (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3). Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las pacientes (ver sección 5.3). El tratamiento con Ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Las mujeres fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar pruebas del embarazo mensuales. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los cuatro meses siguientes a la interrupción del tratamiento, debe advertirse a la paciente del importante riesgo teratogénico de la ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando Ribavirina (ver secciones 4.3 y 5.3). La ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides ejercerá sus potenciales efectos teratogénicos o genotóxicos sobre el embrión/feto humano. Aunque los datos del seguimiento prospectivo de, aproximadamente, 300 embarazos con exposición paterna a ribavirina no han demostrado un incremento del riesgo de malformaciones comparado con la población en general, ni ningún modelo específico de malformación, bien los pacientes masculinos o sus parejas femeninas en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ribavirina y durante siete meses después del tratamiento. Se debe instruir a los hombres cuyas parejas estén embarazadas, para que utilicen condón para reducir al mínimo la llegada de ribavirina a la pareja.

Lactancia materna: Se desconoce si la ribavirina se excreta en la leche humana. Dado el riesgo de reacciones adversas en los niños que reciben lactancia materna, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ribavirina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, el peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b al que se asocia sí podría ejercer efecto. Por tanto, debe advertirse a los pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Pacientes adultos:

La seguridad de ribavirina se ha evaluado con los datos de cuatro ensayos clínicos en los pacientes no expuestos previamente a interferón (pacientes no tratados previamente con interferón): dos ensayos estudiaron ribavirina asociada a interferón alfa-2b y en dos ensayos se estudió la ribavirina asociada a peginterferón alfa-2b.

Los pacientes tratados con interferón alfa-2b y ribavirina después de una recidiva tras un tratamiento con interferón o tratados durante un periodo más corto, parecen tener un mejor perfil de seguridad que el que se describe a continuación.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 4** se basan en la experiencia obtenida en ensayos clínicos en los pacientes adultos, sin tratamiento previo, tratados durante 1 año y en la utilización después de la comercialización. También se enumeran en la **Tabla 4** algunas reacciones adversas, generalmente atribuidas a la terapia con interferón, pero que han sido notificadas en el contexto del tratamiento de la hepatitis C (en combinación con ribavirina). Además, para las reacciones adversas que pueden atribuirse a la monoterapia con interferones, remítase a las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b e interferón alfa2b. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b.	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Raras:	Neumonía*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica*
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad al fármaco
Raros:	Sarcoidosis*, artritis reumatoide (nueva o empeorada)

Frecuencia no conocida:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, reacciones de hipersensibilidad aguda como urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, aumento del apetito
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio
Frecuentes:	Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, alteración del sueño, disminución de la libido, apatía, sueños anormales, llanto
Poco frecuentes:	Intentos de suicidio, crisis de angustia, alucinación
Raros:	Trastorno bipolar*
Muy raros:	Suicidio*
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida*, manía*, cambio del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, sequedad de boca, disminución de la concentración
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raros:	Ataque (convulsiones)*
Muy raros:	Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, polineuropatía*
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal, ojo seco
Raros:	Hemorragias en la retina*, retinopatías (incluyendo edema macular)*, oclusión de la arteria retiniana*, obstrucción de la vena retiniana*, neuritis óptica*, papiledema*, pérdida de la agudeza visual o del campo visual*, exudados retinianos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo, audición alterada/perdida, tinnitus, dolor de oídos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raros:	Miocardiopatía, arritmia*
Muy raros:	Isquemia cardíaca*
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico*, pericarditis*

Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, síncope, rubor
Raros:	Vasculitis
Muy raros:	Isquemia periférica*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea, tos
Frecuentes:	Epistaxis, trastornos respiratorios, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raros:	Infiltraciones pulmonares*, neumonitis*, neumonitis intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerativa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, sangrado gingival, gingivitis, diarrea, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencias
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raros:	Colitis isquémica
Muy raros:	Colitis ulcerosa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raros:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, sequedad cutánea, erupción cutánea
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno cutáneo, moretón, aumento de la sudoración, textura del pelo anormal, trastorno de las uñas*
Raros:	Sarcoidosis cutánea
Muy raros:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raros:	Rabdomiólisis*, miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raros:	Síndrome nefrótico*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteración menstrual, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales. <u>Masculino</u> : impotencia, prostatitis, disfunción eréctil, disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, enfermedad pseudogripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácica, edema periférico, malestar, dolor en el lugar de la inyección, sensación anormal, sed
Poco frecuentes:	Edema facial
Raros:	Necrosis en el lugar de la inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Murmillos cardíacos

* Como la ribavirina se prescribe siempre con un medicamento con interferón alfa, y como no es posible cuantificar de manera exacta la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la experiencia postcomercialización, la frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan ribavirina en combinación con interferón alfa-2b (pegilado o no pegilado).

Se observó una reducción en las concentraciones de hemoglobina > 4 g/dl en el 30% de los pacientes tratados con ribavirina y peginterferón alfa-2b y en el 37% de los pacientes tratados con ribavirina e interferón alfa-2b. Los niveles de hemoglobina disminuyeron por debajo de 10 g/dl en hasta el 14% de los pacientes adultos y el 7% de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

La mayoría de los casos de anemia, neutropenia, y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS). Hubo algunos casos de neutropenia más grave en los pacientes tratados con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2b (grado 3 de la OMS: 39 de 186 [21%]; y grado 4 de la OMS: 13 de 186 [7%]); se notificó también leucopenia grado 3 de la OMS en el 7% de este grupo de tratamiento.

En algunos pacientes tratados con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en ensayos clínicos, se observó un aumento en los niveles de ácido úrico y de bilirrubina indirecta asociados con hemólisis, pero los valores volvieron a niveles basales a las cuatro semanas después de finalizar el tratamiento. De los pacientes con niveles elevados de ácido úrico, muy pocos sufrieron un ataque de gota, ninguno requirió modificación del tratamiento ni salió del ensayo clínico.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH:

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b, otras reacciones adversas (que no se notificaron en los pacientes mono infectados) que se han notificado en los ensayos con una frecuencia $> 5\%$ fueron: candidiasis oral (14%), lipodistrofia adquirida (13%), disminución de linfocitos CD4 (8%), disminución del apetito (8%), aumento de gamma-glutamyltransferasa (9%), dolor de espalda (5%), aumento de amilasa sanguínea (6%), aumento del ácido láctico sanguíneo (5%), hepatitis citolítica (6%), aumento de lipasa (6%) y dolor en las extremidades (6%).

Toxicidad mitocondrial:

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en los pacientes positivos para el VIH, tratados con nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa asociados con ribavirina para la coinfección por VHC (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio en los pacientes coinfectados con VHC/VIH:

Aunque los efectos tóxicos hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y anemia, se produjeron más frecuentemente en los pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de las dosis y raramente fue necesaria la suspensión anticipada del tratamiento (ver sección 4.4). Las alteraciones hematológicas se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en comparación con los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. En el Estudio 1 (ver sección 5.1), se observó una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en el 4% (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 4% (8/194) de los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b. Se notificó anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) en el 12% (23/194) de los pacientes tratados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b.

Disminución de linfocitos CD4:

El tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en los pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ < 200/μl (ver sección 4.4).

Consulte la Ficha Técnica (Resumen de las Características del Producto) de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b.

Niños y adolescentes:

En combinación con peginterferón alfa-2b

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de peginterferón alfa-2b y Ribavirina BioPartners, se requirieron modificaciones de dosis en el 25% de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación hasta 48 semanas con interferón alfa-2b pegilado y Ribavirina BioPartners, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara (ver sección 4.4). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3^{er} percentil en el 70% de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 3 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20% de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3^{er} percentil). En base a los datos provisionales de la fase de seguimiento a largo plazo de este ensayo, el 22% (16/74) de los niños presentaron una disminución en el percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 3 (4%) niños presentaron una disminución > de 30 percentiles a pesar de no haber recibido tratamiento durante más de 1 año. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal (ver sección 4.4).

En este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80%), dolor de cabeza, (62%), neutropenia (33%), fatiga (30%), anorexia (29%) y erupción en el área de inyección (29%). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una severidad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7% (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en el sitio de inyección (1%), dolor en las extremidades (1%), dolor de cabeza (1%), neutropenia (1%), y pirexia (4%). Importantes reacciones adversas emergentes al

tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8%), agresión (3%), irritabilidad (2%), depresión/estado de ánimo deprimido (4%) e hipotiroidismo (3%) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

En combinación con interferón alfa-2b

En ensayos clínicos de 118 niños o adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con la terapia de combinación de interferón alfa-2b y ribavirina, el 6% interrumpió el tratamiento debido a las reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población limitada de niños y adolescentes fue similar al observado en los adultos, aunque hay una preocupación específica en pediatría, ya que se observó una disminución del percentil de estatura (media de la disminución del percentil de la velocidad de crecimiento del 9 percentiles) y del percentil del peso (media de la disminución del percentil del 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21%) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Durante el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b y Ribavirina BioPartners hasta 48 semanas, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita basal hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4% frente a 1%). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también sufrieron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en los niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30% de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la **Tabla 5**, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando Ribavirina BioPartners con interferón alfa 2-b o peginterferón alfa 2-b. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos, en niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b.	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, nasofaringitis, faringitis estreptocócica, otitis media, sinusitis, absceso dental, influenza, herpes oral, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Poco frecuentes	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zóster, celulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia

Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes:	Hipotiroidismo
Frecuentes:	Hipertiroidismo, virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito aumentado, apetito disminuido
Frecuentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, insomnio, labilidad emocional
Frecuentes:	Ideación suicida, agresión, confusión, labilidad afectiva, trastornos del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, alteración del sueño, problemas para dormir, apatía
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, problemas de concentración, somnolencia, alteración de la atención, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Palidez, rubor
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor nasofaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, diarrea, náuseas
Frecuentes:	Ulceración en la boca, estomatitis ulcerativa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastornos dentales, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Función hepática anormal

Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, erupción cutánea
Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, erupción cutánea maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno cutáneo, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, sequedad de la piel, eritema, cardenal
Poco frecuentes:	Trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, exfoliación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes :	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Dolor en una extremidad, dolor de espalda, contractura muscular
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Enuresis, trastornos en la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino:</u> amenorrea, menorragia, alteración menstrual, trastorno vaginal. <u>Masculino:</u> dolor testicular
Poco frecuentes:	<u>Femenino:</u> dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, eritema en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, astenia, malestar, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, prurito en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, sequedad en el lugar de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial, induración de la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución en la tasa de crecimiento (altura y/o peso reducido para la edad)
Frecuentes:	Aumento de la tirotrópina en la sangre, aumento de la tiroglobulina
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Laceración de la piel
Poco frecuentes:	Contusión

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con ribavirina/peginterferón alfa-2b fueron de suaves a moderados. Una disminución en hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente de la terapia (ver sección 4.2). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con ribavirina empleado en combinación con peginterferón alfa-2b en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final de la terapia.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con ribavirina empleada en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la sobredosis máxima registrada en un paciente, en un intento de suicidio, fue una dosis total de 10 g de ribavirina (50 x 200 mg)) y 39 MUI de interferón alfa-2b (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una), en un día. El paciente fue observado durante dos días en el servicio de reanimación, sin que durante este tiempo se evidenciaran reacciones adversas producidas por la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos (excluidos los inhibidores de la retrotranscriptasa), código ATC: J05AB04.

La ribavirina es un análogo sintético de nucleósidos que ha demostrado actividad *in vitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que ribavirina asociada a interferón alfa-2b ejerce sus efectos frente al VHC. En diversos ensayos clínicos, se investigaron formulaciones orales de ribavirina en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que ribavirina en monoterapia no ejercía efectos en cuanto a la eliminación del virus de la hepatitis (ARN-VHC) o a la mejoría de la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Ensayos clínicos con ribavirina en adultos

Se evaluó en varios ensayos clínicos la utilización de ribavirina en tratamiento de combinación interferón alfa-2b. Los pacientes elegibles para estos ensayos clínicos tenían hepatitis C crónica confirmada por un valor positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (VHC-ARN polymerase chain reaction, PCR) (> 30 UI/ml), una biopsia hepática compatible con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica sin otra causa de hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Pacientes no tratados previamente

Tres ensayos evaluaron la utilización de interferón en los pacientes no tratados previamente, dos con ribavirina + interferón alfa-2b (C95-132 e I95-143) y uno con ribavirina + peginterferón alfa-2b (C/I98-580). En todos los casos el tratamiento duró un año con un seguimiento de seis meses. La respuesta virológica sostenida al final del seguimiento se incrementó significativamente por la adición de ribavirina al interferón alfa-2b (41% frente a 16%, $p < 0,001$).

En los ensayos clínicos C95-132 e I95-143, la asociación ribavirina + interferón alfa-2b demostró ser significativamente más eficaz que la monoterapia con interferón alfa-2b (duplicación de la respuesta sostenida). El tratamiento combinado también disminuyó la tasa de recidiva.

En el ensayo clínico C/I98-580, 1.530 pacientes no tratados previamente fueron tratados durante un año con uno de los siguientes regímenes de combinación:

- Ribavirina (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana durante un mes seguido por 0,5 microgramos/kg/semana durante 11 meses) (n = 514).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + interferón alfa 2b (3 MUI tres veces a la semana) (n = 505).

En este ensayo, la asociación de ribavirina y peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) fue significativamente más eficaz que la asociación de ribavirina e interferón alfa-2b, particularmente en los pacientes infectados con Genotipo 1. La respuesta sostenida fue valorada por la tasa de respuesta seis meses después de la interrupción del tratamiento.

El genotipo del VHC y la carga viral basal son factores pronósticos que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. Sin embargo, las tasas de respuesta en este ensayo mostraron ser también dependientes de la dosis de ribavirina administrada en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. En

aquellos pacientes que recibieron > 10,6 mg/kg de ribavirina (dosis de 800 mg en el paciente tipo de 75 kg), independientemente del genotipo o la carga viral, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas que en aquellos pacientes que recibieron ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabla 6**), mientras que las tasas de respuesta en los pacientes que recibieron > 13,2 mg/kg de ribavirina fueron aún más altas.

Tabla 6 Tasas de respuesta sostenida con Ribavirina + peginterferón alfa-2b (por dosis de ribavirina [mg/kg], genotipo y carga viral)				
Genotipo VHC	Dosis de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
TODOS LOS GENOTIPOS	Todos	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
GENOTIPO 1	Todos	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
GENOTIPO 2/3	Todos	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P1,5/R Ribavirina (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg)

P0,5/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 a 0,5 microgramos/kg)

I/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + interferón alfa-2b (3 MUI)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en los pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se recoge en la **Tabla 7**. El Estudio 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ribavirina (800 mg/día) junto con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana), o ribavirina (800 mg/día) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS) durante 48 semanas, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Estudio 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, unicéntrico que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ribavirina (800 - 1.200 mg/día según su peso) junto con peginterferón alfa-2b (100 ó 150 µg/semana según su peso), o ribavirina (800 - 1.200 mg/día según su peso) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS). La duración del tratamiento fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 7 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en los pacientes coinfectados con VHC/VIH.						
	Estudio 1¹			Estudio 2²		
	Ribavirina (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Ribavirina (800 mg/día) + interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	Valor de p ^a	Ribavirina (800-1.200 mg/día) ^d + peginterferón alfa-2b (100 ó 150 ^c µg/semana)	Ribavirina (800-1.200 mg/día) ^d + interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	Valor de p ^b
Todos	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 = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.

a: Valor de p basado en la prueba de ji al cuadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: Valor de p basado en la prueba de ji al cuadrado.

c: Pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de peginterferón alfa-2b y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de peginterferón alfa-2b.

d: La dosificación de ribavirina fue de 800 mg para los pacientes < 60 kg, 1.000 mg para los pacientes de 60 a 75 kg, y 1.200 mg para los pacientes de > 75 kg.

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

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

Respuesta histológica

En el Estudio 1 se realizaron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se pudieron obtener en 210 de los 412 pacientes (51%). Tanto la puntuación Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 en el caso de Metavir y -1,2 en el caso de Ishak) y estable (-0,1 en el caso de Metavir y -0,2 en el caso de Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró un empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio.

La esteatosis mejoró significativamente en los pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC.

Repetición del tratamiento en los pacientes que presentan recaída con el tratamiento de combinación de ribavirina e interferón alfa-2b

Dos ensayos evaluaron la utilización de la asociación ribavirina + interferón alfa-2b en los pacientes recidivantes (C95-144 e I95-145); 345 pacientes con hepatitis crónica que habían recidivado después del tratamiento previo con interferón fueron tratados durante seis meses con un seguimiento posterior de seis meses. El tratamiento de combinación con ribavirina + interferón alfa-2b resultó en una respuesta virológica sostenida diez veces superior a la obtenida con el interferón alfa-2b solo (49% frente a 5%, $p < 0,0001$). Este beneficio se mantuvo independientemente de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón alfa-2b, como son nivel vírico, genotipo del VHC y estado histológico.

Datos de eficacia a largo plazo: adultos

Dos ensayos amplios de seguimiento a largo plazo reclutaron 1.071 pacientes y 567 pacientes después del tratamiento en ensayos previos con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) e interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina), respectivamente. El objetivo de estos ensayos fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. Se completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo después del tratamiento en 462 pacientes y 327 pacientes, respectivamente. Doce de un total de 492 pacientes con respuesta sostenida y sólo 3 de un total de 366 pacientes con respuesta sostenida sufrieron, respectivamente, una recaída en los ensayos.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 97% (95% IC: 95-99%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina), y del 99% (95% IC: 98-100%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina). La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado, con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en los pacientes con cirrosis (incluido el hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos con Ribavirina en niños y adolescentes:

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (evaluado por un laboratorio central que utilizó un ensayo de investigación con RT-PCR), que recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de interferón alfa-2b 3 MUI/m² tres veces por semana durante 1 año, seguido de 6 meses de seguimiento tras el tratamiento. Se incluyó a un total de 118 pacientes: el 52% fueron varones, 80% Caucásicos, 78% genotipo 1 y 64% ≤ 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos, las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a las de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos para los niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente	
	Ribavirina 15 mg/kg/día + interferón alfa-2b 3 MUI/m² 3 veces por semana
Respuesta global ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Número (%) de pacientes

a. Definido como ARN-VHC por debajo del límite de detección utilizando un ensayo de investigación con RT-PCR al final del tratamiento y durante el periodo de seguimiento.

Datos de eficacia a largo plazo – Niños y adolescentes

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los dos ensayos multicéntricos mencionados anteriormente. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75% (42/56) presentaron respuesta viral sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98% [IC 95%: 95%, 100%] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98% (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina resulta en el aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única ($T_{\text{máx}}$ medio = 1,5 horas), la distribución es rápida y la eliminación prolongada (tras una dosis única, las semividas de absorción, distribución y eliminación son de 0,05; 3,73 y 79 horas, respectivamente). La absorción es amplia, excretándose por las heces en torno al 10% de una dosis radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es del 45 al 65%, aproximadamente, lo que se debe, al parecer, a un metabolismo de primer paso. Existe una relación lineal entre la dosis y el AUC_{0-∞} tras unas dosis

únicas de 200 - 1.200 mg de ribavirina. El volumen de distribución es de unos 5.000 l. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Se ha observado que, tras su administración en dosis orales únicas, la ribavirina resulta en una elevada variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual (una variabilidad intraindividual de aproximadamente un 30% en el AUC y la $C_{\text{máx}}$), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su transferencia dentro y fuera del compartimento hemático.

En los hematíes se ha realizado el estudio más completo sobre el transporte de la ribavirina en los compartimentos no plasmáticos, y se ha identificado que tiene lugar fundamentalmente a través de un transportador de nucleósidos de tipo es. Este tipo de transportador se encuentra presente virtualmente en todas las células y contribuye al elevado volumen de distribución de la ribavirina. La relación entre las concentraciones de ribavirina en sangre completa: plasma es de aproximadamente 60:1; el exceso de ribavirina en sangre completa se encuentra en forma de nucleótidos de ribavirina aislados en los eritrocitos.

La ribavirina cuenta con dos vías metabólicas: 1) una vía de fosforilación reversible; 2) una vía de degradación, que implica la desribosilación y la hidrólisis de la amida para producir un metabolito triazol carboxiácido. Tanto la ribavirina como sus metabolitos triazol carboxamida y triazol ácido carboxílico se excretan también por vía renal.

Tras su administración repetida, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, con una relación entre el AUC_{12h} de las dosis múltiples y de la dosis única de un valor de 6. Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanzó en unas cuatro semanas, con unas concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio de unos 2.200 ng/ml. Al interrumpir el tratamiento, la semivida fue de unas 298 horas, lo que refleja, probablemente, una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Transferencia a través del líquido seminal: Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

Efecto de los alimentos: La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas (el AUC_{tf} y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron en un 70%). Es posible que el aumento de la biodisponibilidad ocurrido en este estudio se debiera a un retraso en el tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. En el ensayo fundamental de eficacia clínica, se instruyó a los pacientes para que tomaran ribavirina con la comida para alcanzar la concentración plasmática máxima de ribavirina.

Función renal: La farmacocinética de la ribavirina tras dosis única se alteró (aumento del AUC_{tf} y de la $C_{\text{máx}}$) en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). Esto parece deberse a una reducción del aclaramiento aparente en dichos pacientes. Las concentraciones de ribavirina permanecen esencialmente invariables tras la hemodiálisis.

Función hepática: La farmacocinética de la ribavirina tras dosis única es similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clasificación A, B, o C de Child-Pugh) y en los controles sanos.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad): No se han efectuado evaluaciones farmacocinéticas específicas en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, la edad no fue un factor clave en la cinética de la ribavirina; el factor determinante fue la función renal.

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional empleando los valores de la concentración sérica recogidos de manera muy dispersa en cuatro ensayos clínicos controlados. El modelo de aclaramiento desarrollado mostró que las principales covariantes eran el peso corporal, el sexo, la edad y la creatinina sérica. En los hombres, el aclaramiento fue, aproximadamente, un 20% mayor que en las mujeres. El aclaramiento aumentó en función del peso corporal y disminuyó en las edades superiores a los 40 años. Los efectos de estas covariantes sobre el aclaramiento de la ribavirina parecieron poseer una limitada significación clínica, dada la sustancial variabilidad residual que no tenía en cuenta el modelo.

Niños y adolescentes:

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

En la **Tabla 9** se resumen las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiples correspondientes a la ribavirina y el interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de ribavirina e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y ribavirina cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica.		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{máx} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{máx} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) correspondiente a la ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) correspondiente al interferón alfa-2b.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ribavirina: En todas las especies animales en las que se han realizado estudios, la ribavirina es embriotóxica o teratogénica, o ambas, a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se han evidenciado malformaciones de cráneo, paladar, ojos, maxilar, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y la importancia de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis del fármaco. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, las crías tratadas desde el día 7 hasta el 63 después de su nacimiento con 10, 25 y 50 mg/kg de ribavirina presentaron una disminución, relacionada con la dosis, en el crecimiento general que se manifestó posteriormente como ligeras disminuciones en peso corporal, longitud cabeza-inicio de la cola y longitud de los huesos. Al final del periodo de recuperación, los cambios en la tibia y el fémur fueron mínimos aunque, por lo general, estadísticamente significativos en comparación con los controles en machos para todos los niveles de dosis, y en hembras tratadas con las dos dosis más altas en comparación con los controles. No se observaron efectos histopatológicos en los huesos. No se observaron efectos de la ribavirina sobre el desarrollo neurocomportamental o sobre el desarrollo reproductor. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en crías de rata fueron inferiores a las concentraciones plasmáticas en el hombre a la dosis terapéutica.

Los eritrocitos constituyen el blanco primario de la toxicidad ocasionada por ribavirina en los estudios en animales. Se produce anemia poco después del comienzo del tratamiento, pero revierte rápidamente al cesar éste.

En los estudios de tres y seis meses de duración realizados en el ratón para investigar los eventuales efectos inducidos por la ribavirina en el testículo y el esperma, se produjeron alteraciones del esperma a dosis de 15 mg/kg y superiores. En el animal, estas dosis produjeron unas exposiciones sistémicas mucho menores que la alcanzada en el ser humano a las dosis terapéuticas. Al cesar el tratamiento, se

produjo la desaparición prácticamente total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina en uno o dos ciclos de espermatogénesis (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en el Ensayo de Transformación *in vitro* Balb/3T3. Se observó actividad genotóxica en el ensayo en células de linfoma de ratón, y a dosis de 20-200 mg/kg en el ensayo de micronúcleos en el ratón. Un estudio de dominante letal en la rata fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en la rata no se transmiten a través de los gametos masculinos.

Estudios de carcinogenicidad convencionales en el roedor con bajas exposiciones en comparación con la exposición en el ser humano bajo condiciones terapéuticas (factor 0,1 en la rata y 1 en el ratón) no demostraron que la ribavirina sea tumorogénica. Además, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratón heterocigótico p53(+/-), la ribavirina no provocó tumores a la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática de aproximadamente 2,5 en comparación con la exposición en el ser humano). Estos estudios parecen indicar que el potencial carcinogénico de la ribavirina en el ser humano es improbable.

Ribavirina más interferón: Cuando se asoció con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la ribavirina no produjo efectos que no fueran previamente observados con cualquiera de los principios activos aislados. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia de grado leve a moderado, de mayor importancia que la producida por cada principio activo por separado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido recubierto con película:

Celulosa microcristalina
Povidona K 25
Crospovidona
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de ribavirina BioPartners se envasan en blísteres de cloruro de polivinilo (PVC)/cloruro de polivinilideno (PVdC) y lámina de aluminio

Envases con 84, 112, 140 y 168 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/626/001	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/626/002	112 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/626/003	140 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/626/004	168 comprimidos recubiertos con película

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 de abril de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 5 de fecha 27 de abril de 2009 incluida en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

No procede. La solicitud está basada en un medicamento de referencia para el que no se han identificado alertas de seguridad que requieran actividades adicionales para la minimización del riesgo.

IPSS

El calendario de presentación de IPS deberá seguir el calendario de IPS del medicamento de referencia.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Cartón exterior****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de Ribavirina BioPartners contiene 200 mg de ribavirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

84 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película
140 comprimidos recubiertos con película
168 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/626/001 (84 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/626/002 (112 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/626/003 (140 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/626/004 (168 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ribavirina BioPartners

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirina BioPartners 200 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biopartners GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Ribavirina BioPartners 200 mg comprimidos recubiertos con película ribavirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ribavirina BioPartners y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Ribavirina BioPartners
3. Cómo tomar Ribavirina BioPartners
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ribavirina BioPartners
6. Información adicional

1. QUÉ ES RIBAVIRINA BIOPARTNERS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Ribavirina BioPartners contiene el principio activo llamado ribavirina. Ribavirina BioPartners frena la multiplicación de muchos tipos de virus, incluido el virus de la hepatitis C. Ribavirina BioPartners no debe ser utilizado sin interferón alfa-2b, esto es, Ribavirina BioPartners no debe utilizarse sólo.

Pacientes no tratados previamente:

La combinación de Ribavirina BioPartners con interferón alfa-2b se utiliza para tratar a pacientes a partir de 3 años de edad que tienen infección por hepatitis C crónica (VHC), excepto el genotipo 1. Para niños y adolescentes que pesen menos de 47 kg está disponible una formulación en solución.

Pacientes tratados previamente:

La combinación de Ribavirina BioPartners con interferón alfa-2b se utiliza para tratar a los pacientes adultos con hepatitis C crónica que han respondido anteriormente a un tratamiento con un interferón alfa solo, pero cuya enfermedad haya vuelto a aparecer.

No hay información de seguridad ni de eficacia para el uso de ribavirina con otras formas de interferón (es decir, diferentes del alfa-2b).

2. ANTES DE TOMAR RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Ribavirina BioPartners no está recomendado para su uso en pacientes de edad inferior a 3 años.

No tome Ribavirina BioPartners:

Si algo de lo que se indica a continuación le ocurre a usted o a su niño que está a su cargo, **no tome** Ribavirina BioPartners e **informe a su médico** si:

- es alérgico (hipersensible) a la ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de Ribavirina BioPartners (ver sección 6, "Información adicional").
- está embarazada o planea quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- tiene algún problema grave de salud que le deje muy debilitado, incluida una enfermedad renal grave.
- está en periodo de lactancia.
- ha tenido algún problema cardíaco grave previo o cualquier problema del corazón en los últimos seis meses.

- ha tenido algún problema grave del hígado, que no guarda relación con la hepatitis C.
- ha tenido cualquier trastorno sanguíneo, como anemia (bajo recuento celular en sangre), talasemia o anemia de células falciformes.
- ha padecido una enfermedad autoinmunitaria en el pasado o padece una hepatitis autoinmunitaria o está tomando otros medicamentos que supriman el sistema inmune (que lo protege frente a la infección y algunas enfermedades).

Los niños y adolescentes no deben tomar la administración conjunta con Ribavirina BioPartners e interferón alfa cuando hay o tienen antecedentes de problemas nerviosos o mentales graves, como depresión grave, pensamientos o intenciones suicidas.

Debe informar a su médico si ha padecido cualquier otra enfermedad grave en el pasado.

Recordatorio: Por favor, lea la sección “No use” del prospecto de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta con Ribavirina BioPartners.

Tenga especial cuidado con Ribavirina BioPartners

Solicite consejo médico **inmediatamente** si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (como dificultad respiratoria, ruidos en la respiración o urticaria) mientras sigue este tratamiento.

Niños y adolescentes con un peso inferior a 47 kg:
No se recomienda el uso de Ribavirina BioPartners.

Debe **informar a su médico** si usted o su niño que está a su cargo:

- Son un adulto que ha tenido un **trastorno nervioso o mental** grave, confusión, pérdida de la conciencia o si ha tenido **pensamientos suicidas** o ha **intentado suicidarse**, o tiene un **historial de abuso de sustancias** (por ej., alcohol o drogas).
- Durante el tratamiento con Ribavirina alguna vez ha sufrido **depresión** o si presenta síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sensación de tristeza, desánimo, etc.).
- Es una mujer en **edad fértil** (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- Es un **hombre** y su pareja femenina está en edad fértil (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- Ha tenido anteriormente una enfermedad grave del **corazón** o si tiene una enfermedad del corazón.
- Es mayor de **65 años** o si tiene problemas en los **riñones**.
- Tiene o ha tenido alguna **enfermedad grave**.
- Presenta problemas de **tiroides**.

Durante el tratamiento con Ribavirina, en administración conjunta con interferón alfa, se han comunicado trastornos **en los dientes y en las encías**, que pueden llevar a la caída de dientes. Además, la **sequedad bucal**, que puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con ribavirina y la administración conjunta con un interferón alfa-2b. Debe cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar **vómitos**. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

Durante el tratamiento con Ribavirina BioPartners en administración conjunta con un interferón alfa, en ocasiones raras, los pacientes pueden experimentar **problemas oculares**, como pérdida de visión. Si está recibiendo ribavirina en combinación con un interferón alfa, debe someterse a una exploración inicial del ojo. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de la visión debe someterse rápidamente a una exploración completa del ojo. Los pacientes con trastornos oculares previos (ej., retinopatía diabética o hipertensiva) deben someterse a exploraciones oculares periódicas durante la terapia de combinación con ribavirina y un interferón alfa. La administración conjunta con ribavirina y un interferón alfa debe interrumpirse en los pacientes que desarrollen nuevos trastornos oculares, o si empeoran los existentes.

Recordatorio: Por favor, lea la sección “Tenga especial cuidado” del prospecto de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta con Ribavirina BioPartners.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo:

- están utilizando o han utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- están recibiendo azatioprina en combinación con ribavirina e interferón alfa pegilado, y por lo tanto pueden tener un mayor riesgo de desarrollar trastornos de la sangre graves.
- están infectados con el **virus de la inmunodeficiencia humana** (VIH-positivo) y el **virus de la hepatitis C** (VHC) y están siendo tratados con medicamento(s) anti-VIH – [inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (**NRTI**), y/o terapia antirretroviral de gran actividad (**TARGA**)]:
 - Tomando Ribavirina BioPartners en combinación con interferón alfa y medicamento(s) anti-VIH puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y desarrollo de anomalías en sangre (reducción del número de glóbulos rojos que son portadores de oxígeno, ciertos glóbulos blancos que luchan contra las infecciones, y células de coagulación sanguínea llamadas plaquetas).
 - Con **zidovudina** o **estavudina**, no es seguro que Ribavirina BioPartners cambie la forma de actuar de estos medicamentos. Por lo tanto, su sangre será controlada regularmente para asegurar que su infección por VIH no empeore. Si empeora, su médico decidirá si es necesario cambiar su tratamiento con Ribavirina BioPartners. Además, los pacientes que estén recibiendo **zidovudina** con **ribavirina** en combinación con **interferones alfa** pueden presentar un mayor riesgo de presentar anemia (bajo número de glóbulos rojos). Por lo tanto, no se recomienda el uso de zidovudina y ribavirina en combinación con interferones alfa.
 - Debido al riesgo de acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el organismo) y de pancreatitis, no se recomienda el uso de **ribavirina** y **didanosina** y se debe evitar el uso de **ribavirina** y **estavudina**.
 - Pacientes coinfectados con una enfermedad avanzada del hígado que estén recibiendo TARGA pueden ver aumentado el riesgo de empeoramiento de la función hepática. Si se añade un tratamiento con un interferón alfa solo o en combinación con ribavirina, se puede aumentar el riesgo en este grupo de pacientes.

Recordatorio: Por favor, lea la sección “Uso de otros medicamentos” del prospecto de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta.

Uso de Ribavirina BioPartners con los alimentos y bebidas

Ribavirina BioPartners debe tomarse con las comidas.

Embarazo y lactancia

Si está **embarazada**, no debe tomar Ribavirina BioPartners. Ribavirina BioPartners puede producir efectos dañinos en el feto (embrión).

Tanto hombres como mujeres deben tomar **precauciones especiales** en su actividad sexual si existe alguna probabilidad de que se produzca un embarazo:

- **Chica o mujer** en edad fértil:
Debe hacerse una prueba de embarazo y dar negativo antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento, y durante los cuatro meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Esto deberá consultarlo con su médico.
- **Hombres:**
No mantenga relaciones sexuales con una mujer embarazada, a menos que **utilice preservativo**. Esto disminuirá la probabilidad de que la ribavirina pase al organismo de la mujer. Si su pareja no está embarazada, pero está en edad fértil, debe hacerse una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento, y durante los siete meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

Usted o su pareja femenina deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome Ribavirina BioPartners y durante los siete meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Consúltelo con su médico (ver sección “No tome Ribavirina BioPartners”).

Si es una mujer que está **amamantando**, no debe tomar Ribavirina BioPartners. Debe suspender la lactancia antes de empezar a tomar Ribavirina BioPartners.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ribavirina BioPartners sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula; sin embargo, el interferón alfa-2b pueden tener un efecto. Por lo tanto, no conduzca ni utilice máquinas si este tratamiento le produce cansancio, sueño o confusión.

3. CÓMO TOMAR RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Información general sobre la toma de Ribavirina BioPartners:

Si el niño que está a su cargo **es menor de 3 años**, no se lo administre.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ribavirina BioPartners indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

No tome una dosis por encima de la recomendada y tome el medicamento durante el plazo que se le haya prescrito. Su médico ha determinado la dosis correcta de Ribavirina BioPartners basándose en su peso o en el del niño que está a su cargo.

Se le harán **análisis de sangre rutinarios** para revisar su sangre, las funciones renales y hepáticas.

- Se le practicarán regularmente análisis de sangre para ayudar a su médico a saber si este tratamiento está funcionando.
- En función de los resultados de estos análisis, su médico podrá cambiar/ajustar el número de comprimidos para usted o para el niño que está a su cargo, prescribir una presentación diferente de Ribavirina BioPartners y/o cambiar la duración del tratamiento.
- Si tiene o presenta problemas renales o hepáticos graves, este tratamiento se suspenderá.

La dosis normal, en función del peso del paciente, se muestra en la tabla inferior:

1. Busque la línea que muestra el peso del adulto, niño/adolescente.
Recuerde: Si el niño es menor de 3 años, no lo administre.
2. Lea sobre la misma línea para ver cuántos comprimidos debe tomar.
Recuerde: Si las instrucciones del médico son diferentes a las de la tabla inferior, siga las instrucciones del médico.
3. Si tiene alguna duda sobre la dosis, pregunte a su médico.

Ribavirina BioPartners comprimidos recubiertos con película para uso por vía oral – dosis basada en el peso corporal		
Peso del adulto (kg)	Dosis diaria habitual de Ribavirina BioPartners	Número de comprimidos de 200 mg
< 65	800 mg	2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la tarde
65 – 80	1.000 mg	2 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la tarde
81 - 105	1.200 mg	3 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la tarde
> 105	1.400 mg	3 comprimidos por la mañana y 4 comprimidos por la tarde
Pesos de niños/adolescentes	Dosis diaria habitual de	Número de comprimidos de 200 mg

(kg)	Ribavirina BioPartners	
47 – 49	600 mg	1 comprimido por la mañana y 2 comprimidos por la tarde
50 – 65	800 mg	2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la tarde
> 65	<i>Mirar la dosis en adultos y el número correspondiente de comprimidos recubiertos con película</i>	

Tome la dosis que se le haya prescrito por vía oral, con agua y durante las comidas. No mastique los comprimidos recubiertos con película.

Para niños o adolescentes que no pueden tragar un comprimido recubierto con película, se dispone de una solución oral de ribavirina.

Recordatorio: Ribavirina BioPartners sólo se utiliza junto con el interferón alfa-2b para la infección por hepatitis C crónica. Para obtener una información completa, lea la sección “Cómo usar” del prospecto de interferón alfa-2b.

Los medicamentos con interferones que se usan en combinación con Ribavirina BioPartners pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo el medicamento o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Si toma más Ribavirina BioPartners del que debiera

Comuníquese a su médico o farmacéutico lo antes posible

Si olvidó tomar Ribavirina BioPartners

Si se está autoadministrando este tratamiento, o si está al cargo de un niño que está tomando Ribavirina BioPartners en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b, tome o administre la dosis omitida tan pronto como sea posible en el mismo día. Si ha pasado un día entero, consulte a su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Por favor, lea la sección “Posibles efectos adversos” del prospecto de interferón alfa-2b.

Al igual que todos los medicamentos, Ribavirina BioPartners utilizado en combinación con un producto con interferón alfa puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe consultar inmediatamente con su médico si aparece alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ribavirina BioPartners e interferón alfa-2b:

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas se deprimen cuando toman ribavirina junto con un interferón y, en algunos casos, algunas personas tienen pensamientos amenazadores para la vida de otras personas, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo, o que tiene pensamientos suicidas o cambios en el comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un familiar o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los *niños y adolescentes* son especialmente propensos a presentar depresión cuando son tratados con ribavirina e interferón alfa. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la estatura esperada durante 1-5 años después de acabar el tratamiento.

Consulte a su médico **inmediatamente** si aparece alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ribavirina Biopartners en combinación con un producto que contenga interferón alfa:

- dolor de pecho o tos persistente, cambios en el ritmo del corazón, desmayo;
- confusión, sensación de depresión; pensamientos suicidas o comportamiento agresivo, intento de suicidio, pensamientos amenazadores para la vida de otras personas;
- sensaciones de entumecimiento u hormigueo;
- trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración;
- dolor fuerte de estómago, heces negras o alquitranadas, sangre en las heces o en la orina; dolor en la parte baja de la espalda o dolor de costado;
- dolor o dificultad al orinar;
- hemorragia intensa por la nariz;
- aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento;
- trastornos visuales o de la audición;
- erupción cutánea grave o enrojecimiento.

La frecuencia de los posibles efectos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los siguientes efectos adversos se han registrado con la asociación de ribavirina y un producto con interferón alfa **en adultos**:

Efectos adversos muy frecuentes:

- Disminución del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos) o de neutrófilos (que puede hacerle más sensible a diferentes infecciones).
- Dificultad para concentrarse, sensación de ansiedad o nerviosismo, cambios de humor, sensación de depresión o irritación, sensación de cansancio, problemas para dormir o permanecer dormido,
- tos, sequedad de boca, faringitis (dolor de garganta).
- Diarrea, mareos, fiebre, síntomas similares a los de la gripe, dolor de cabeza, náuseas, escalofríos violentos, infección por virus, vómitos, debilidad.
- Pérdida del apetito, pérdida de peso, dolor de estómago.
- Piel seca, irritación, dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección, caída del cabello, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en las articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Efectos adversos frecuentes:

- Disminución de las células sanguíneas para la coagulación, llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente moratones y sangrado espontáneo, disminución de ciertos glóbulos blancos, llamados linfocitos, que ayudan a luchar contra las infecciones, disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que le puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío, así como otros síntomas), exceso de azúcar o de ácido úrico (como en la gota) en la sangre, concentración baja de calcio en la sangre, anemia grave,
- Infecciones por hongos o bacterianas, llanto, agitación, amnesia, alteración de la memoria, nerviosismo, comportamiento anormal, comportamiento agresivo, reacción de ira, sensación de confusión, pérdida de interés, trastorno mental, cambios en el estado de ánimo, sueños extraños,

- deseos de autolesión, somnolencia, problemas para dormir, pérdida de interés en el sexo o incapacidad para practicarlo, vértigo (sensación de que todo da vueltas).
- Visión borrosa o anormal, dolor, irritación o infección en los ojos, ojos secos o llorosos, cambios en la audición o en la voz, pitido de oídos, infección de oídos, dolor de oídos, herpes febril (herpes simple), alteración en el gusto, pérdida del gusto, encías sangrantes o llagas en la boca, sensación de ardor en la lengua, dolor en la lengua, encías inflamadas, problemas dentales, migraña, infecciones respiratorias, sinusitis, hemorragia nasal, tos no productiva, obstrucción o goteo nasal, respiración rápida o dificultad al respirar, sed, trastornos dentales
 - Soplo cardíaco (sonido anormal del latido cardíaco), dolor o malestar en el pecho, sensación de desmayo, sensación de malestar, sofocos, intolerancia al calor o sudoración excesiva, aumento del ritmo del corazón, tensión baja o alta, palpitaciones (latidos violentos), aumento de la sudoración,
 - Distensión intestinal, estreñimiento, trastorno estomacal, gas intestinal (flato), aumento del apetito, colon irritable, irritación de la glándula prostática, ictericia (piel amarillenta), heces blandas, dolor a la altura de las costillas del lado derecho, inflamación del hígado, malestar de estómago, ganas frecuentes de orinar, orinar más de lo habitual, infección del tracto urinario, alteración de la orina.
 - Período menstrual difícil, irregular o ausencia del mismo, períodos menstruales más abundantes y prolongados de lo habitual, menstruación dolorosa, alteración del ovario o de la vagina, dolor de mama, problema de erección.
 - Textura anormal del cabello, acné, artritis, cardenales, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), urticaria, aumento o disminución de la sensibilidad al tacto, alteración en las uñas, espasmos musculares, sensación de entumecimiento u hormigueo, dolor en las extremidades, dolor en el punto de inyección, dolor en las articulaciones, manos temblorosas, psoriasis, manos o tobillos inflamados o hinchados, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea con lesiones con manchas abultadas, enrojecimiento de la piel o alteración cutánea, inflamación de la cara, inflamación de los ganglios (ganglios linfáticos inflamados), contracciones musculares, tumor (no específico), inestabilidad al andar, trastorno hídrico.

Efectos adversos poco frecuentes:

- Oír o ver imágenes que no están presentes.
- Ataque al corazón, crisis de angustia.
- Reacción de hipersensibilidad al medicamento.
- Inflamación del páncreas, dolor de los huesos, diabetes mellitus.
- Debilidad muscular.

Efectos adversos raros

- Crisis convulsivas (convulsiones).
- Neumonía.
- Artritis reumatoide, problemas en los riñones.
- Heces oscuras o con sangre, intenso dolor abdominal.
- Sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, articulaciones doloridas e inflamadas, lesiones en la piel y ganglios inflamados).
- Vasculitis.

Efectos adversos muy raros:

- Suicidio.

Efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Pensamientos amenazadores para la vida de otras personas.
- Manía (entusiasmo excesivo o poco razonable).
- Pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), derrame pericárdico [acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón].

Los siguientes efectos adversos se han notificado en niños y adolescentes tratados con ribavirina e interferón alfa-2b

Efectos adversos muy frecuentes:

- Disminución del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), o de neutrófilos (que puede hacerle más sensible a diferentes infecciones).
- Disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que puede hacerle sentir cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío así como otros síntomas).
- Sensación de depresión o de irritabilidad, dolor de estómago, sensación de malestar, cambios de humor, sensación de cansancio, incapacidad para dormir o para permanecer dormido, infección vírica, debilidad.
- Diarrea, mareos, fiebre, síntomas de gripe, dolor de cabeza, pérdida o aumento de apetito, pérdida de peso, disminución en la tasa de crecimiento (altura y peso), dolor a la altura de las costillas del lado derecho, faringitis (dolor de garganta), escalofríos violentos, dolor de estómago, vómitos.
- Piel seca, caída del pelo, irritación, dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Efectos adversos frecuentes:

- Disminución en las células sanguíneas que intervienen en la coagulación de la sangre llamadas plaquetas (que pueden provocar fácilmente moretones y sangrado espontáneo).
- Exceso de triglicéridos en la sangre, exceso de ácido úrico en la sangre (como en la gota), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede provocar nerviosismo, intolerancia al calor y excesiva sudoración, pérdida de peso, palpitaciones, temblores).
- Nerviosismo, irritabilidad, comportamiento agresivo, alteración del comportamiento, dificultad para concentrarse, inestabilidad emocional, desfallecimiento, sensación de ansiedad o nerviosismo, sensación de frío, sensación de confusión, pérdida de interés, sensación de inquietud, sentirse con sueño, falta de interés o atención, cambios de humor, pena, sueño de baja calidad, sonambulismo, intención de suicidio, problemas para dormir, sueños raros, deseos de autolesionarse.
- Infecciones bacterianas, resfriado común, infecciones por hongos, visión anormal, ojos secos o llorosos, infección de oído, dolor, irritación o infección de los ojos, alteraciones en el gusto, alteraciones en la voz, herpes febril, tos, glándulas inflamadas, hemorragia nasal, dolor en la boca, faringitis (dolor de garganta), respiración rápida, infecciones respiratorias, labios agrietados y grietas en la comisura de la boca, respiración rápida, sinusitis, estornudos, llagas en la boca, llagas en la lengua, taponamiento o goteo nasal, dolor de garganta, dolor en los dientes, absceso en los dientes, alteración en los dientes, vértigo (sensación de mareo), debilidad.
- Dolor en el pecho, enrojecimiento de la cara, palpitaciones (latidos fuertes en el corazón), pulsaciones altas.
- Función anormal del hígado.
- Reflujo ácido, dolor de espalda, orinar en la cama, estreñimiento, trastorno gastroesofágico o rectal, incontinencia, aumento del apetito, inflamación de la mucosa del estómago y del intestino, malestar de estómago, heces blandas.
- Trastornos al orinar, infección del tracto urinario.
- Período menstrual difícil, irregular o ausencia del mismo, períodos menstruales más abundantes y prolongados de lo habitual, alteración de la vagina, inflamación de la vagina, dolor de testículos, desarrollo de rasgos corporales masculinos.
- Acné, picor, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), aumento o disminución de la sensibilidad táctil, aumento de la sudoración, aumento de movimientos musculares, tensión muscular, irritación o dolor en el punto de inyección, dolor en las extremidades, alteraciones de las uñas, entumecimiento u hormigueo, herida en la piel, erupción cutánea con lesiones de color abultadas, manos temblorosas, enrojecimiento de la piel o alteración de la piel, decoloración de la piel, piel sensible a la luz solar, piel pálida, hinchazón por acumulación excesiva de agua, inflamación de los ganglios (ganglios linfáticos inflamados), temblor, tumor (no específico).

Efectos adversos poco frecuentes:

- Comportamientos anormales, trastornos emocionales, miedos, pesadillas.
- Sangrado de la mucosa que une la superficie interior de los párpados, visión borrosa, somnolencia, intolerancia a la luz, picor de ojos, dolor facial, encías inflamadas.

- Dolor en el tórax, dificultad al respirar, infección en el pulmón, dolor en la nariz, neumonía, sibilancias.
- Tensión arterial baja.
- Hígado dilatado.
- Dolor menstrual.
- Picores en la zona anal (oxiuros o áscaris), ampollas (culebrilla), disminución de la sensibilidad al tacto, espasmos musculares, dolor en la piel, palidez, descamación, enrojecimiento e inflamación de la piel.

En adultos, niños y adolescentes se ha descrito también el intento de hacerse daño a sí mismo.

Ribavirina BioPartners en asociación con un producto de interferón alfa también puede causar:

- Anemia aplásica, aplasia eritrocítica pura (un trastorno en el que el organismo ha cesado o reducido la producción de glóbulos rojos); esto causa anemia grave, cuyos síntomas incluirían un cansancio inusual y falta de energía.
- Ideas delirantes.
- Infección de las vías respiratorias altas y bajas.
- Inflamación del páncreas.
- Erupciones graves de la piel que pueden asociarse a ampollas en la boca, la nariz, los ojos y otras mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson), necrólisis epidérmica tóxica (formación de ampollas y desprendimiento de la capa superior de la piel).

Se han notificado también los siguientes otros efectos adversos con la combinación de ribavirina y un producto de interferón alfa:

- Pensamientos anormales, oír o ver imágenes que no están presentes, estado mental alterado, desorientación.
- Angioedema (hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad al tragar o respirar), derrame cerebral (accidente cerebrovascular).
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmunitaria que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).
- Broncoconstricción y anafilaxis (reacción alérgica grave de todo el cuerpo), tos constante.
- Problemas oculares incluyendo daños en la retina, oclusión de la arteria retiniana, inflamación del nervio óptico, inflamación del ojo y exudados retinianos (depósitos blancos en la retina).
- Dilatación de la región abdominal, acidez de estómago, defecación difícil o dolorosa.
- Reacciones de hipersensibilidad aguda como picores (urticaria), moretones, dolor intenso en una extremidad, dolor en pierna o muslo, pérdida del grado de movilidad, rigidez, sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor e hinchazón en articulaciones, lesiones en piel y ganglios hinchados).

Ribavirina BioPartners en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b también puede producir:

- Orina oscura, turbia o de un color extraño.
- Dificultad en la respiración, cambios en sus latidos del corazón, dolor en el pecho, dolor debajo del brazo izquierdo, dolor en la mandíbula.
- Pérdida de conocimiento.
- Parálisis, reducción o pérdida de fuerza de los músculos de la cara, pérdida de sensibilidad.
- Pérdida de la visión.

Usted o la persona que lo cuide deben llamar a su médico inmediatamente si padece alguno de estos síntomas.

Si usted es un **paciente adulto, infectado simultáneamente por el VHC y el VIH**, y recibe tratamiento para la infección por el VIH, la administración añadida de Ribavirina BioPartners y peginterferón alfa-2b puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función hepática por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y aparición de alteraciones de la sangre (disminución del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas) (NRTI).

En los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH que recibían TARGA, se han producido los siguientes otros efectos adversos con la asociación de ribavirina y peginterferón alfa-2b (no enumerados anteriormente en los efectos adversos en los adultos):

- Disminución del apetito.
- Dolor de espalda.
- Disminución de los linfocitos CD4.
- Metabolismo deficiente de las grasas.
- Hepatitis.
- Dolor en las extremidades.
- Candidiasis oral (aftas en la boca)
- Obtención de valores sanguíneos anormales en los análisis de laboratorio.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE RIBAVIRINA BIOPARTNERS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Ribavirina BioPartners después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No utilice Ribavirina BioPartners sin el consejo de su médico o farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de los comprimidos.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Ribavirina BioPartners

El **principio activo** es **ribavirina**.

Un comprimido recubierto con película contiene 200 mg de ribavirina.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, crospovidona, povidona K 25, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.
- Recubierta del comprimido: hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ribavirina BioPartners es un comprimido recubierto con película, redondo, blanco, redondeado en las caras superior e inferior.

Ribavirina BioPartners está disponible en diferentes tamaños de envase que contienen 84, 112, 140 ó 168 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen,

Alemania

Teléfono: +49 (0)7121 948 7756

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised