

Medicamento con autorización anulada

ANEXO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirin Mylan 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de ribavirina.

Excipiente con efecto conodido:

Cada cápsula dura contiene 15 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cuerpo blanco opaco con "riba/200" grabado en verde y un tope blanco opaco con "riba/200" grabado en verde.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ribavirin Mylan está indicado para el tratamiento de la infección de la hepatitis C crónica y sólo se debe utilizar como parte de un tratamiento de combinación con interferón alfa-2b (adultos, niños (3 años de edad y mayores) y adolescentes). No se debe utilizar la monoterapia con ribavirina.

No existe información sobre la seguridad o eficacia en el uso de Ribavirin con otras formas de interferón (esto es, no alfa-2b).

Consulte también el Resumen de las características del producto (ficha técnica) de interferón alfa-2b para ver la información de prescripción específica de ese producto.

Pacientes sin tratamiento previo

Adultos (a partir de 18 años de edad): Ribavirin Mylan está indicado en combinación con interferón alfa 2-b para el tratamiento de adultos con todos los tipos de hepatitis C crónica salvo el genotipo 1, no tratada previamente, sin descompensación hepática, con alaninaaminotransferasa (ALT) elevada que dan positivo al ARN-VHC sérico (véase la sección 4.4).

Pacientes pediátricos ((niños a partir de 3 años de edad y adolescentes): Ribavirin Mylan está indicado en un tratamiento de combinación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de niños y adolescentes de 3 años de edad y mayores, que padecen todos los tipos de hepatitis C crónica salvo el genotipo 1, no tratada previamente, sin descompensación hepática, y que dan positivo al ARN-VHC sérico. Cuando se decide no postergar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que la terapia de combinación puede inducir una inhibición del crecimiento, que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar se debe tomar según cada caso (ver sección 4.4).

Pacientes con fracaso terapéutico previo

Adultos: Ribavirin Mylan está indicado, en combinación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que han respondido previamente (con normalización de ALT al final del tratamiento) a la monoterapia de interferón alfa pero que han recidivado posteriormente (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en tratar la hepatitis C crónica.

Ribavirin Mylan debe utilizarse en combinación con interferón alfa-2b.

Por favor consultar la ficha técnica de interferón alfa-2b para información concreta sobre prescripción de ese producto.

Posología

La dosis de Ribavirin Mylan se basa en el peso corporal del paciente (**Tabla 1**). Las cápsulas Ribavirin se deben administrar por vía oral cada día en dos dosis iguales (mañana y noche) con alimentos.

Adultos: Ribavirin Mylan se debe usar en combinación con interferón alfa-2b (3 millones de unidades internacionales [MUI] tres veces a la semana).

La pauta administrada se debe seleccionar basándose en la eficacia y seguridad anticipadas del tratamiento de combinación para un paciente individual (ver sección 5.1).

Tabla 1 Dosis de Ribavirin Mylan basada en el peso corporal		
Peso de paciente (kg)	Dosis diaria de Ribavirin Mylan	Número de cápsulas 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 mañana, 2 noche

b: 2 mañana, 3 noche

c: 3 mañana, 3 noche

d: 3 mañana, 4 noche

Ribavirin en combinación con interferón alfa-2b:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, se recomienda que los pacientes sean tratados durante al menos seis meses. Durante dichos 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) era poco probable que se convirtieran en personas con respuesta virológica sostenida (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de abandonar el tratamiento).

Duración del tratamiento - Pacientes no tratados previamente

Genotipos distinto de 1: La decisión de ampliar la terapia a un año en pacientes con ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento se debe basar en otros factores pronósticos (p. ej. edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Duración del tratamiento - Retratamiento

- **Genotipo 1:** El tratamiento deberá continuar durante otro periodo de seis meses (esto es, un total de un año en pacientes que tengan niveles negativos de ARN-VHC a los seis meses de tratamiento).

Genotipos distintos de 1: la decisión de ampliar la terapia a un año en pacientes con ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento se debe basar en otros factores pronóstico (p. ej. edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Pacientes pediátricos (Niños de tres años de edad y mayores, y adolescentes)

Nota: Para pacientes que pesan < 47 kg, o no pueden tragar las cápsulas, se dispone de una solución oral de ribavirin y se debe utilizar si procede:

La dosis en niños y adolescentes se determina por peso corporal para Ribavirin Mylan y por área de superficie corporal en el caso de interferón alfa-2b.

Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b en pacientes pediátricos:
En estudios clínicos realizados en esta población, ribavirin e interferón alfa-2b se utilizaron en 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 pediátrica de Ribavirin Mylan 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	Número de cápsulas de 200 mg
47 - 49	600 mg	3 cápsulas ^a
50 - 65	800 mg	4 cápsulas ^b
>65	Consulte la tabla de dosis de adultos (Tabla 1)	

^a1 mañana, 2 noche

^b2 mañana, 2 noche

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

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

Modificación de la dosis para todos los pacientes

Si se produjeran reacciones adversas graves o anomalías de laboratorio durante la terapia con Ribavirin Mylan e interferón alfa-2b, modifique la dosis de cada producto si resulta apropiado hasta que cesen las reacciones adversas. Se han elaborado directivas en los ensayos clínicos para la modificación de la dosis (ver Directivas de modificación de la dosis, **Tabla 3**). Como el cumplimiento puede ser importante para los resultados de la terapia, la dosis se debe mantener tan próxima como sea posible a la dosis estándar recomendada. No se pudo descartar el potencial impacto negativo de la reducción de la dosis de ribavirina sobre los resultados de eficacia.

Tabla 3 Directivas para la modificación de la dosis en la terapia combinada basada en los parámetros del laboratorio			
Valores de laboratorio	Reducir sólo la dosis diaria de Ribavirin Mylan (ver nota 1), si:	Reducir sólo la dosis de interferón alfa-2b (ver nota 2), si:	Suspender la terapia de combinación si se obtienen los siguientes valores analíticos: **
Hemoglobina	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Adulto: hemoglobina en: pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable Pediátrico: no aplicable (ver sección 4.4)	≥ 2 g/dl reducción en la hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de la dosis)		<12 g/dl después de 4 semanas de reducción de la dosis
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
Trombocitos	-	Adulto <50x10 ⁹ /l Pediátrico <70 x 10 ⁹ /l	Adulto <25 x 10 ⁹ /l Pediátrico <50 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina – Directa	-	-	2,5 x ULN**

Bilirrubina – Indirecta	>5 mg/dl	-	Adulto >4 mg/dl Pediátrico >5 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con Ribavirin Mylan si ClCr < 50 ml/minuto
Alaninaaminotransferasa (ALT) o Aspartato aminotransferasa (AST)	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN** ó 2 x valor basal y > 10 x LSN*

* Límites superiores de la normalidad

** Consulte el Resumen de características del producto (ficha técnica) para interferón alfa-2b para la modificación y suspensión de la dosis

Nota 1: en pacientes adultos, 1ª reducción de la dosis de Ribavirin Mylan es de 200 mg/día (salvo en pacientes que reciben la dosis de 1.400 mg, la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día). Si es necesario, la 2ª reducción de la dosis de Ribavirin Mylan debe ser de un adicional 200 mg/día. Los pacientes cuya dosis de Ribavirin Mylan se haya reducido a 600 mg/día recibirán una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche.
En pacientes niños y adolescentes tratados con Ribavirin Mylan más interferón alfa-2b, reduzca la dosis de Ribavirin Mylan a 7,5 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos y pacientes niños y adolescentes tratados con Ribavirin Mylan más interferón alfa-2b, reducir la dosis de interferón alfa-2b en media dosis.

Poblaciones especiales

Uso en insuficiencia renal: La farmacocinética de ribavirina está alterada en pacientes con disfunción renal debido a la reducción del aclaramiento aparente de creatinina en estos pacientes (ver sección 5.2). Por tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar Ribavirin Mylan. Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con Ribavirin Mylan (ver sección 4.3). Los pacientes con insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente con relación a la presentación de anemia. Si la creatinina sérica aumenta a > 2 mg/dl (**Tabla 3**) se deben suspender Ribavirin Mylan e interferón alfa-2b.

Uso en insuficiencia hepática: No aparece una interacción farmacocinética entre ribavirina y la función hepática (ver sección 5.2). Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de Ribavirin Mylan en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de ribavirina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (ver sección 4.3).

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): No parece haber un efecto importante relacionado con la edad sobre la farmacocinética de ribavirina. Sin embargo, como en pacientes jóvenes, la función renal debe determinarse antes de la administración de Ribavirin Mylan (ver sección 5.2).

Población pediátrica (pacientes menores de 18 años): Ribavirin Mylan puede ser utilizado en combinación con interferón alfa-2b en niños (de 3 años y mayores) y adolescentes. La selección de la fórmula se basa en las características individuales del paciente (ver sección 4.1). No se han evaluado la seguridad y eficacia de Ribavirin Mylan con interferón pegilado u otras formas (esto es, no alfa-2b) en estos pacientes.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH: Los pacientes que toman el tratamiento de NRTI junto con ribavirina e interferón alfa-2b pueden tener un mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática (ver sección 4.4). Consulte también la información relevante del producto para los 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). Ribavirin Mylan no deberá iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de un test 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.
- 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 con VHC/VIH con cirrosis y un índice de 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 interferón alfa-2b:

- Hepatitis autoinmune; o antecedentes de enfermedad autoinmune.

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 notifican ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en 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 experimentaron 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 deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá 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 historia de enfermedades psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en 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.

Población pediátrica: Crecimiento y desarrollo:

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. Los datos a largo plazo en niños tratados con el tratamiento de combinación de interferón pegilado/ribavirina sugieren un retraso sustancial en el crecimiento. El treinta y dos por ciento (30/94) de los pacientes presentaron, 5 años después de finalizar el tratamiento, una disminución de percentil de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad (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 > de más de 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal). En el 21 % (n=20) de los niños aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se dispuso de datos de altura final adulta de 14 de esos niños que mostraban que 12 seguían teniendo déficits de altura de más de 15 percentiles, 10 a 12 años después de finalizar el tratamiento.

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, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes.
- 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. Aunque los datos son limitados, en el estudio observacional de seguimiento a 5 años no se observó ninguna evidencia de 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 cápsulas de 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 combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Aunque la ribavirina no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada a 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, Ribavirin Mylan 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 deberán 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 puede precisarse 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 Ribavirin Mylan 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 interferones alfa. En terapia de combinación con interferones alfa se han notificado en casos raros retinopatías que incluyen hemorragias retinianas, exudados retinianos, papiledema, neuropatía óptica y oclusión venosa o arterial retiniana que puede resultar en 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 rápida y completa exploración del ojo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos previos (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 pacientes que desarrollen trastornos oftalmológicos nuevos, o si empeoran los existentes.

Función hepática: Todo paciente que durante el tratamiento desarrolle una anomalía significativa de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente. Se suspenderá el tratamiento en pacientes que desarrollen 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 adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes: Aproximadamente del 12 al 21 % de los niños tratados con ribavirina e interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado) desarrollaron un incremento de hormona tiroestimulante (TSH). Aproximadamente otro 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 alteración tiroidea detectada debe resolverse 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 alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el estatus tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán 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 pacientes VIH-positivos co-infectados con VHC que estén en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (especialmente ddI y d4T) y la combinación interferón alfa-2b/ribavirina. En la población VIH-positiva tratada con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, deben controlarse con atención los marcadores de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica cuando se administra ribavirina. En particular:

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

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

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición de 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 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 deberá evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se deberá reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en 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 desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes monoinfectados 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 desarrollar anemia; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ribavirina y zidovudina (ver sección 4.5).

Pacientes con recuento bajo de CD4:

En pacientes coinfectados con VHC/VIH con recuento de CD4 por debajo de 200 células/microlitro, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25). 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 que sean comunes para ribavirina y peginterferón alfa-2b.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden provocar caída de dientes, en 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 deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que después se enjuaguen bien la boca.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciar el tratamiento, se deberán 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 Ribavirin Mylan son:

- Hemoglobina Adulto: ≥ 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 un test 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 un test de embarazo mensualmente durante el tratamiento y los siete meses siguientes a su interrupción (ver sección 4.6).

Dado que el ácido úrico podría elevarse en los pacientes sometidos a tratamiento con Ribavirin Mylan a causa de la hemólisis, en los pacientes predispuestos deberá controlarse cuidadosamente el posible desarrollo de un cuadro de gota.

Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros: Cada cápsula de Ribavirin Mylan contiene 15 mg de lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos:

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_{tf} 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 de los nucleósidos: El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta *in vitro* los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad podría

potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de Ribavirin Mylan 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 ribavirina cuando 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 pacientes con historia conocida 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 Ribavirin Mylan debido a su larga semivida (ver sección 5.2).

No hay pruebas de interacción de la ribavirina con los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido 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

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando Ribavirin Mylan (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 esperma 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 deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ribavirin Mylan 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.

Embarazo:

El uso de Ribavirin Mylan está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si ribavirina se excreta en la leche materna. Dado el riesgo de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Fertilidad

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: Ribavirina induce genotoxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ribavirin Mylan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es probablemente insignificante; sin embargo, el peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b al que se combina 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 cápsulas se ha evaluado con los datos de cuatro ensayos clínicos en pacientes no expuestos previamente a interferón (pacientes no tratados previamente con interferón): dos ensayos estudiaron ribavirina asociado a interferón alfa-2b y dos ensayos estudiaron ribavirina cápsulas asociado 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 pacientes naive adultos tratados durante 1 año y en la utilización postcomercialización. 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 de la terapia 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 alfa-2b. 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 se puede estimar con 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:	Hiperglucemia, 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 normal, 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:	Crisis (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 retinianas*, retinopatías (que incluyen edema macular)*, oclusión arterial retiniana*, oclusión venosa 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:	Palpitación, taquicardia
Poco frecuentes :	Infarto de miocardio

Raros:	Cardiomiopatía, arritmia*
Muy raros:	Isquemia cardíaca*
Frecuencia no conocida :	Derrame pericárdico*, pericarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
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, rinitis, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raros:	Infiltraciones pulmonares*, pneumonitis*, pneumonitis 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*, glossitis, queilitis, distensión abdominal, sangrado gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes :	Pancreatitis, dolor biliar
Raros:	Colitis isquémica
Muy raros:	Colitis ulcerativa
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales, pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatoesplenomegalia, 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 maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno cutáneo, cardenal, aumento de la sudoración, textura del pelo anormal, trastorno de las uñas*
Raros :	Sarcoidosis cutánea
Muy raros:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrosis 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:	Rabdomiolisis*, 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 de la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, dolor en el punto de inyección, sensación anormal, sed
Poco frecuentes :	Edema facial
Raros:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Soplo cardíaco

* Como 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 en el 7 % de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación 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 pacientes tratados con ribavirina cápsulas en combinación 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 combinación 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 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 de 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 pacientes VIH-positivos tratados con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa asociados con ribavirina para la coinfección por VHC (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH:

Aunque los efectos tóxicos hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y anemia, se produjeron más frecuentemente en 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 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 cápsulas 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 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 que sean comunes para ribavirina y peginterferón alfa-2b.

Población pediátrica:

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 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 de hasta 48 semanas con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina, se observó inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes (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). Noventa y cuatro de los 107 niños fueron reclutados para un ensayo clínico de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los efectos sobre el crecimiento fueron menores en los niños tratados durante 24 semanas que en los tratados durante 48 semanas. Entre los niños tratados durante 24 o 48 semanas desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles de altura en función de la edad disminuyeron 1,3 y 9,0 percentiles respectivamente. Veinticuatro por ciento de los niños (11/46) tratados durante 24 semanas y el 40% de los niños (19/48) tratados durante 48 semanas tuvieron una disminución de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años en comparación con el percentil basal en el momento previo al tratamiento. En el once por ciento de los niños (5/46) tratados durante 24 semanas y en el 13% de los niños (6/48) tratados durante 48 semanas se observó una disminución de más de 30 en los percentiles de altura en función de la edad desde el valor basal en el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años. Respecto al peso, desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del peso en función de la edad disminuyeron 1,3 y 5,5 percentiles en los niños tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. Respecto al índice de masa corporal (IMC), desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del IMC en función de la edad disminuyeron 1,8 y 7,5 percentiles en los niños tratados durante

24 semanas o 48 semanas respectivamente.. 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. La disminución de la altura, el peso y de las puntuaciones Z del IMC observadas durante la fase de tratamiento en comparación con una población normal, no se recuperaron totalmente al final del período de seguimiento a largo plazo en los niños tratados con 48 semanas de tratamiento (ver sección 4.4).

En la fase de tratamiento de 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 punto 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 intensidad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7 % (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en el punto de inyección (1 %), dolor en las extremidades (1 %), dolor de cabeza (1 %), neutropenia (1 %), y pirexia (1 %). 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 y 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 reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 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). Se dispuso de datos de altura final adulta de 14 de esos niños que mostraban que 12 seguían teniendo déficits de altura de más de 15 percentiles, 10 a 12 años después de finalizar el tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. 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 experimentaron 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 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 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 zoster, 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, sueños anormales, apatía
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadillas
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, vision 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 faringolaríngeo
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 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:	Eneuresis, 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:	Tirotropina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con ribavirina empleado en combinación 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 cápsulas de 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 transcriptasa inversa, código ATC: J05A B04.

Mecanismo de acción

La ribavirina (Ribavirin Mylan) 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 combinado con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b ejerce sus efectos frente al VHC.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta

Se evaluó en varios ensayos clínicos la utilización de ribavirina en tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Los pacientes elegibles para estos ensayos clínicos tenían hepatitis C crónica confirmada por un valor positivo del test 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 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 cápsulas al interferón alfa-2b (41 % frente a 16 %, $p < 0,001$).

En los ensayos clínicos C95-132 e I95-143, la terapia combinada 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. Esto se observó para todos los genotipos del VHC, en particular para el Genotipo 1, para el que se redujo la tasa de recidiva en un 30 % en comparación con la monoterapia con el interferón alfa-2b.

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 microgramos/kg/semana) (n = 511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/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 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 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	53 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	44 %	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)

En un ensayo diferente 224 pacientes con genotipo 2 ó 3 recibieron peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina 800 mg – 1.400 mg por vía oral durante 6 meses (en base al peso corporal, sólo 3 pacientes con peso > 105 kg han recibido la dosis de 1.400 mg) (**Tabla 7**). El 24 % presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodel 8/4).

Tabla 7. Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento, Respuesta Viroológica Sostenida y Recaída por Genotipo VHC y Carga Viral*			
	Ribavirina 800 - 1.400 mg/día y peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg una vez a la semana		
	Respuesta al Final del Tratamiento	Respuesta Viroológica Sostenida	Recaída
Todos los sujetos	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)

> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Cualquier sujeto con un nivel indetectable de ARN-VHC en la visita de la semana 12 de seguimiento y sin datos en la visita de la semana 24 de seguimiento se consideró que tuvo una respuesta sostenida. Cualquier sujeto sin datos durante y después de la semana 12 de seguimiento se consideró un no respondedor en la semana 24 del seguimiento.

El tratamiento de 6 meses de duración en este ensayo se toleró mejor que el tratamiento de un año en el ensayo principal de combinación; interrupción 5 % vs. 14 %, modificación de dosis 18 % vs. 49 %.

En un ensayo no comparativo, 235 pacientes con genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana en combinación con ribavirina ajustado a peso. La tasa global de respuesta sostenida después de una duración del tratamiento de 24 semanas fue del 50 %. El cuarenta y uno por ciento de pacientes (97/235) tuvo niveles plasmáticos no detectables de ARN-VHC en la semana 4 y en la semana 24 de tratamiento. En este subgrupo, hubo una tasa de respuesta virológica sostenida del 93 % (89/97). La alta tasa de respuesta sostenida en este subgrupo de pacientes se identificó en un análisis intermedio (n=49) y se confirmó de forma prospectiva (n=48).

Los datos históricos limitados indican que el tratamiento durante 48 semanas podría estar asociado con una tasa de respuesta sostenida más alta (11/11) y con un menor riesgo de recaída (0/11 en comparación con 7/96 tras 24 semanas de tratamiento).

Un amplio ensayo aleatorizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos regímenes terapéuticos de peginterferón alfa-2b/ ribavirina [1,5 µg/kg y 1 µg/kg de peginterferón alfa-2b por vía subcutánea una vez a la semana, ambos en combinación con 800 a 1.400 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis)] y 180 µg de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana con 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis), en 3.070 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratados previamente. La respuesta al tratamiento se midió por la respuesta Virológica Sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver **Tabla 8**).

Tabla 8. Respuesta Virológica al tratamiento en la semana 12, respuesta al final del tratamiento, tasa de recaída* y Respuesta Virológica Sostenida (RVS)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	Peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	Peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina
Niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respuesta al final del tratamiento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS en pacientes con niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*Ensayo PCR de niveles de ARN-VHC, con un límite de cuantificación inferior de 27 UI/ml

La ausencia de respuesta virológica precoz en la semana 12 de tratamiento fue un criterio para la interrupción del tratamiento (niveles detectables de ARN-VHC con una reducción $< 2 \log_{10}$ del valor basal).

En los tres grupos de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron similares. En pacientes de origen afroamericano (en los que se conoce un factor pronóstico negativo para la erradicación del VHC), el tratamiento con la terapia de combinación peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirina dio como resultado una mayor tasa de respuesta virológica sostenida comparada con la dosis de 1 µg/kg de peginterferón alfa-2b. Con la dosis de 1,5 µg/kg de peginterferón alfa-2b mas ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles normales de ALT, en pacientes con carga viral basal > 600.000 UI/ml y en pacientes > 40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron mayor tasa de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes Afroamericanos. La tasa de recaída entre pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento fué del 24 %.

Predictibilidad de respuesta virológica sostenida en pacientes no tratados previamente

La respuesta virológica a la semana 12, se define como la disminución de la carga viral en al menos 2 log o niveles indetectables de ARN-VHC. La respuesta virológica a la semana 4, se define como un descenso de la carga viral en al menos 1 logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC. Estos puntos temporales (a la semana 4 de tratamiento y a la semana 12 de tratamiento) han demostrado predecir la respuesta sostenida (Tabla 9).

Tabla 9 Valor Predictivo de la Respuesta Virológica En Tratamiento durante el Tratamiento de Combinación con 1,5 µg/kg de peginterferón alfa-2b/800-1.400 mg de Ribavirina						
	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta a la semana de tratamiento	Sin Respuesta sostenida	Valor Predictivo Negativo	Respuesta a la semana de tratamiento	Respuesta sostenida	Valor Predictivo Positivo
Genotipo 1*						
A la Semana 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 1 logaritmo	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
A la semana 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotipos 2, 3**						
A la semana 12 (n= 215)						
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*El Genotipo 1 recibe 48 semanas de tratamiento

**Los Genotipos 2, 3 reciben 24 semanas de tratamiento

***Los resultados corresponden a un único punto temporal. El paciente puede haberse perdido o haber tenido un resultado diferente para la semana 4 o para la semana 12.

† Criterios utilizados en el protocolo: Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y disminuye $< 2\log_{10}$ del valor basal, el paciente suspende el tratamiento. Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y ha disminuido $\geq 2\log_{10}$ del valor basal, entonces se reevalúa el ARN-VHC a la semana 24 y si es positivo, el paciente suspende el tratamiento.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se recoge en la **Tabla 10**. 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 10 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en 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 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 el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-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 dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

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

² Lago M, Murillas J, Blanco J.L 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 para Metavir y -1,2 para Ishak) y estable (-0,1 para Metavir y -0,2 para 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 pacientes Genotipo 3 infectados con el VHC.

Pacientes previamente tratados

- Repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo (pacientes con recaída y pacientes que no responden) con peginterferón alfa-2b en combinación con ribavirina: En un ensayo no comparativo, 2.293 pacientes que presentan fibrosis de moderada a grave en los que había fracasado el tratamiento previo con la combinación de interferón alfa/ribavirina, se volvieron a tratar con peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustado al peso. El fracaso de la terapia previa se definió como la recaída o la ausencia de respuesta (ARN-VHC positivo al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 12 de tratamiento continuaron el tratamiento durante 48 semanas y se realizó un seguimiento durante 24 semanas después del tratamiento. La respuesta en la semana 12 se definió como niveles indetectables de ARN-VHC tras 12 semanas de tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después del tratamiento (**Tabla 11**).

Tabla 11 Tasas de Respuesta a la repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo					
	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		Población global*
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	51,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Respuesta previa					
Recaída	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 51,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo 1					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Puntuación METAVIR de fibrosis					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Valor basal de la carga viral					
Alta carga viral (>600.000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
Baja carga viral (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Sujeto que no responde definido como niveles positivos de ARN-VHC séricos/plasmáticos al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.

Los niveles séricos de ARN-VHC se midieron en un laboratorio central mediante una valoración cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa basada en la investigación

*La intención de tratar a la población incluye 7 pacientes, para los cuales no se puede confirmar al menos 12 semanas de terapia previa.

En términos generales, aproximadamente el 36 % (821/2.286) de los pacientes presentó niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en la semana 12 de la terapia medidos con un test basado en la investigación (límite de detección 125 UI/ml). En este subgrupo, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 56 % (463/823). En los pacientes en los que había fracasado la terapia previa con interferón no pegilado o interferón pegilado y que eran negativos a la semana 12, las tasas de respuesta sostenida fueron del 59 % y 50 %, respectivamente. Entre 480 pacientes con una disminución de la carga viral > 2 log pero con niveles detectables de virus a la semana 12, 188 pacientes en total continuaron la terapia. En esos pacientes, la respuesta virológica sostenida fue del 12 %.

Los pacientes que no respondieron a la terapia previa con interferón alfa pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidades de lograr respuesta en la semana 12 a la repetición del tratamiento que los que no respondieron a interferón alfa no pegilado/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). No obstante, si se logró respuesta en la semana 12, las diferencias en la respuesta virológica sostenida fueron pequeñas, independientemente del tratamiento previo o respuesta previa.

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

Dos ensayos evaluaron la utilización de la combinación ribavirina e interferón alfa-2b en 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 e 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 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 pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Población pediátrica

Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b

Se incluyeron en un ensayo multicéntrico niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable y recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de interferón alfa-2b pegilado 60 µg/m² una vez a la semana durante 24 o 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % caucásicos, 67 % VHC-genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión grave 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 pegilado en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12 Tasa de respuesta virológica sostenida (n ^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento. Todos los pacientes		
	n = 107	
	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4		4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fué definida como HCV-RNA no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.

c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 con alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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 (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y 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 después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos clínicos, 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 en niños con progresión grave 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 13**.

Tabla 13 Respuesta virológica sostenida: 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. Definida por ARN-VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

Datos de eficacia a largo plazo – Población pediátrica

Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b

Un estudio observacional de seguimiento a largo plazo de 5 años reclutó a 94 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras finalizar el tratamiento en un ensayo clínico multicéntrico. De ellos, sesenta y tres tuvieron una respuesta sostenida. El propósito del estudio fue evaluar anualmente la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral persistente en los resultados clínicos de los pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con 24 o 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Al final de los 5 años, el 85% (80/94) de todos los pacientes reclutados y el 86% (54/63) de los pacientes con respuesta sostenida completaron el estudio. Ninguno de los pacientes pediátricos con RVS habían recaído durante los 5 años de seguimiento.

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

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

Absorción

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única ($T_{\text{máx}}$ medio =1,5 horas), lo que se sigue de unas fases de distribución rápida y de 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 45-65 %, aproximadamente, lo que se debe, al parecer, a un metabolismo de primer paso. Existe una relación lineal entre la dosis y el $AUC_{0-\infty}$ 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.

Distribución

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 equilibrador de tipo e_s . Este tipo de transportador se encuentra presente virtualmente en todos los tipos celulares y podría ser la causa del 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.

Biotransformación

La ribavirina cuenta con dos vías metabólicas: 1) una vía de fosforilación reversible; 2) una vía de degradación, que implica la derribosilación 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.

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 $C_{máx}$), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su transferencia dentro y fuera del compartimento hematológico.

Eliminación

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 con 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 268 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 $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ 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 pivotal 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 $AUC_{0-\infty}$ y de la $C_{máx}$) 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.

Población pediátrica:

Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b

Las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples para ribavirina y peginterferón alfa-2b en niños y adolescentes con hepatitis C crónica se han evaluado durante un ensayo clínico. En niños y adolescentes que recibieron una dosis ajustada al área de superficie corporal de peginterferón alfa-2b de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$, se estima que el rango de la transformada del log de la estimación a la exposición durante el intervalo de dosis sea del 58 % (90% CI: 141-147 %) mayor que el observado en adultos que recibieron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$. La farmacocinética de ribavirina (dosis normalizadas) en este estudio son similares a las obtenidas en un estudio previo para ribavirina en combinación con interferón alfa-2b en niños y adolescentes y en adultos.

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

Se resumen en la **Tabla 14** las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiple para ribavirina cápsulas e interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. La farmacocinética de ribavirina e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y ribavirina cápsulas 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)
$t_{1/2}$ (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₀₋₁₂ (ng.hr/ml) para ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para 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 este.

En los estudios de 3 y 6 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 espermatozoide 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* Bab/TT. 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 combinó con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la ribavirina no produjo efectos tóxicos 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 de la cápsula:

- Celulosa microcristalina
- Lactosa monohidrato
- Croscarmelosa sódica
- Povidona

Estructura de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171).

Inscripción de la cápsula:

- Shellac
- Glicol de propileno
- Solución de amoníaco, concentrada

Óxido de hierro amarillo (E172)
Indigotina (E132)
Dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos: 36 meses
Blísters: 36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frascos: No conservar por encima de 30°C.
Blísters: No existen condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ribavirin Mylan cápsulas está envasado en:

Frascos:

Bote de polietileno de alta densidad (HDPE), cerrado con una tapa rosada de polipropileno (PP) a prueba de niños (CR). Tamaños de envases de 84, 112, 140 y 168 cápsulas.

Blísters:

Blisters de PVC/Aclar – Aluminio.

Tamaños de envase de 56 y 168 cápsulas duras.

Blísters unidos:

Blísters unidos perforados de PVC/Aclar – Aluminio.

Tamaños de envases de 56, 84, 112, 140 y 168 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Generic UK Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Reino Unido.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005

EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

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

Fecha de la primera autorización: 10 de junio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Reino Unido

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

- **Condiciones o restricciones de dispensación y uso impuestas al titular de la autorización de comercialización**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de características del producto, sección 4.2)

- **Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento**

No procede

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Informe periódico de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización debe presentar los informes periódicos de seguridad para este producto de acuerdo con los requisitos establecidos en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) proporcionada en el Artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/EC y publicado en la Web de la Agencia Europea de Medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirin Mylan 200 mg cápsulas duras
Ribavirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg ribavirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y otros excipientes
Véase el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56x1 cápsulas duras
84x1 cápsulas duras
112x1 cápsulas duras
140x1 cápsulas duras
168x1 cápsulas duras
56 cápsulas duras
84 cápsulas duras
112 cápsulas duras
140 cápsulas duras
168 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral
Lea el prospecto de envase antes de su uso.

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

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

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Frascos: No almacenar por encima de 30°C.
Blisters: No existen condiciones especiales de conservación

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

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Reino Unido.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cápsulas duras Ribavirin Mylan

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**Bote****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ribavirin Mylan 200 mg cápsulas duras
Ribavirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg ribavirina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y otros excipientes
Véase el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 cápsulas duras
112 cápsulas duras
140 cápsulas duras
168 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral
Lea el prospecto del envase antes de su uso.

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

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

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

Ver prospecto

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar por encima de 30°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

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Reino Unido.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LOS BLISTERS UNIDOSIS

PVC/Aclar - Aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirin Mylan 200 mg cápsulas duras
Ribavirina

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

Generics [UK] Limited,

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Ribavirin Mylan 200 mg cápsulas duras ribavirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ribavirin Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ribavirin Mylan
3. Cómo tomar Ribavirin Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ribavirin Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ribavirin Mylan y para qué se utiliza

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

Pacientes no tratados previamente:

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

Pacientes tratados previamente:

La combinación de Ribavirin Mylan con interferón alfa-2b se usa para tratar pacientes adultos con hepatitis C crónica que han respondido previamente al tratamiento con un interferón alfa solo, pero cuya afección ha recidivado.

No existe información de seguridad o eficacia sobre el uso de Ribavirin Mylan con interferón pegilado u otras formas (esto es, no alfa-2b).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ribavirin Mylan

No tome Ribavirin Mylan

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

- Es **alérgico** (hipersensible) a la ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Está **embarazada o planea quedarse embarazada** (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”).
- Está **en periodo de lactancia**.
- Tuvo algún problema de **corazón** durante los 6 últimos meses.
- Tiene problemas graves de salud que le dejen muy debilitado.
- Tiene una enfermedad **renal** grave y/o si está siendo sometido a hemodiálisis.

- Tiene un problema grave de **hígado** distinto de la hepatitis C crónica.
- Tiene cualquier **trastorno sanguíneo**, como anemia (bajo recuento celular en sangre), talasemia, anemia de células falciformes.
- Tiene hepatitis autoinmune o cualquier otro problema del **sistema inmune**.
- Está tomando un medicamento que suprima el sistema inmune (que le protege frente a la infección y algunas enfermedades).

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

Recordatorio: Por favor, lea la sección “No tome” del Prospecto de interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta con este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ribavirin Mylan.

Solicite atención médica **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 cápsulas duras. Se dispone de una solución oral de Ribavirina para niños de más de 3 años y adolescentes con un peso inferior a 47 kg.

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

- Son un adulto que tiene o ha tenido un **trastorno nervioso o mental** grave, confusión, pérdida de conocimiento, o 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 Ribavirin Mylan alguna vez ha presentado **depresión** o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo sensación de tristeza, desánimo, etc.) (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”).
- Es una mujer en **edad fértil** (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”).
- Es un **hombre** y su pareja femenina está en edad fértil (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”).
- Ha tenido previamente una enfermedad grave del **corazón** o tiene una enfermedad del corazón.
- Es mayor de **65 años** o si presenta algún problema en los **riñones**.
- Tiene o ha tenido alguna **enfermedad grave**.
- Presenta problemas de **tiroides**.

Durante el tratamiento con Ribavirin Mylan en administración conjunta con un interferón alfa, se han comunicado trastornos **en los dientes y en las encías**, que pueden llevar a la caída de dientes. Además, se ha comunicado 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 Ribavirin Mylan y la administración conjunta con un interferón alfa. Deberá 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 Ribavirin Mylan 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 pacientes que desarrollen nuevos trastornos oculares, o si empeoran los existentes.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Ribavirin Mylan cápsulas duras en pacientes menores de 3 años. Se dispone de una solución oral de ribavirina para niños de más de 3 años y adolescentes con un peso inferior a 47 kg.

Recordatorio: Por favor lea la sección “Advertencias y precauciones” del Prospecto de interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta con Ribavirin Mylan.

Uso de Ribavirin Mylan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo están utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento:

- están recibiendo azatioprina en combinación con ribavirina e interferón alfa pegilado, 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 de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (**NRTI**), y/o terapia antirretroviral de gran actividad (**TARGA**):
 - Tomando Ribavirin Mylan en combinación con interferón alfa y medicamento(s) anti-VIH puede incrementar 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 se ha comprobado si Ribavirin Mylan cambia la forma de actuar de estos medicamentos. Por lo tanto su sangre será controlada regularmente para asegurar que su infección por VIH no esté empeorando. Si empeora, su médico decidirá si su tratamiento con Ribavirin Mylan debe ser cambiado o no. Además, los pacientes que estén recibiendo **zidovudina** con **ribavirina** en combinación con **interferones alfa** pueden presentar mayor riesgo de desarrollar 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 (crecimiento 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 infectados con una avanzada enfermedad del hígado que estén recibiendo TARGA pueden ver incrementada el riesgo de empeoramiento de la función hepática. Añadiendo un tratamiento con un interferón alfa sólo o en combinación con ribavirina puede incrementarse el riesgo en este grupo de pacientes.

Recordatorio: Por favor lea la sección “Uso de Ribavirin Mylan con otros medicamentos” del Prospecto de interferón alfa-2b antes de comenzar la administración conjunta con Ribavirin Mylan.

Uso de Ribavirin Mylan con alimentos y bebidas

Ribavirin Mylan debe tomarse con las comidas. Ver sección 3.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está **embarazada** no debe tomar Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan puede producir efectos dañinos en el feto (embrión).

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

- **Chica o mujer** en edad fértil:
Debe hacerse un test de embarazo y dar negativo antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 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 posibilidad de que ribavirina pase al cuerpo de la mujer.
Si su pareja no está embarazada, pero está en edad fértil, debe hacerse un test de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Usted o su pareja femenina deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Consúltele con su médico (ver sección “No tome Ribavirin Mylan”).

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Ribavirin Mylan no afecta su capacidad de conducir o manejar máquinas; sin embargo, el interferón alfa-2b puede afectar a su habilidad para conducir o manejar máquinas. Por lo tanto, no conduzca o maneje máquinas si este tratamiento le produce cansancio, sueño o confusión.

Ribavirin Mylan contiene lactosa

Cada cápsula de Ribavirin Mylan contiene una pequeña cantidad de **lactosa**.

Si su médico le ha indicado que padece una **intolerancia a algunos azúcares**, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Ribavirin Mylan

Información general sobre la toma de Ribavirin Mylan:

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo su médico o farmacéutico.

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 Ribavirin Mylan 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 cápsulas duras para usted o para el niño que está a su cargo, prescribir una presentación diferente de Ribavirin Mylan y/o cambiar la duración del tratamiento.
- Si presenta o desarrolla problemas renales o hepáticos graves, este tratamiento se suspenderá.

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

1. Busque la línea que muestra el peso del adulto o del niño/adolescente.

Recuerde: Si el niño es menor de 3 años, no lo administre.

2. Lea sobre la misma línea para ver cuántas cápsulas debe tomar.

Recuerde: Si las instrucciones de su médico son diferentes de la tabla inferior, siga las instrucciones de su médico.

3. Si tiene alguna duda sobre la dosis, pregunte a su médico.

Ribavirin Mylan cápsulas duras para uso oral – dosis en base al peso corporal

Pesos de adultos (kg)	Dosis diaria habitual de Ribavirin Mylan	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	2 cápsulas por la mañana y 2 cápsulas por la tarde
65-80	1.000 mg	2 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la tarde
81-105	1.200 mg	3 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la tarde
> 105	1.400 mg	3 cápsulas por la mañana y 4 cápsulas por la tarde
Pesos de niños/adolescentes (kg)	Dosis diaria habitual de Ribavirin Mylan	Número de cápsulas de 200 mg
47-49	600 mg	1 cápsulas por la mañana y 2 cápsulas por la tarde
50-65	800 mg	2 cápsulas por la mañana y 2 cápsulas por la tarde
> 65	Mirar la dosis en adultos y el número correspondiente de cápsulas duras	

Tome la dosis que se le haya prescrito por vía oral, con agua y durante las comidas. No machaque las cápsulas duras. Para niños o adolescentes que no pueden tragar una cápsula dura, está disponible una solución oral de ribavirina.

Recordatorio: Ribavirin Mylan sólo se utiliza junto con interferón alfa-2b para infección por hepatitis C crónica. Para obtener una información completa, lea la sección “Cómo tomar” del Prospecto de interferón alfa-2b.

Los medicamentos con interferones que se usan en combinación con Ribavirin Mylan 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 Ribavirin Mylan del que debiera

Comuníquese a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Si olvidó tomar Ribavirin Mylan

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

Si tienen cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento utilizado junto con un interferón alfa puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos secundarios que a continuación se señalan, algunos de ellos, si se presentan, podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central:

Algunas personas se deprimen cuando toman Ribavirin Mylan 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 su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia 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 particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con Ribavirin Mylan 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 Ribavirin Mylan en combinación tanto con interferón alfa-2b, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 1-12 años después de acabar el tratamiento.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento de combinación con un producto con interferón alfa:

- dolor de pecho o tos persistente; cambios en el ritmo cardíaco, 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 heces o en orina; dolor en la parte baja de la espalda o dolor de costado,
- dolor o dificultad al orinar,
- hemorragia grave de nariz,
- aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento,
- trastornos visuales o de la audición,
- erupción cutánea grave o enrojecimiento.

Los siguientes efectos adversos se han registrado con la combinación de Ribavirin Mylan y un producto con interferón alfa **en adultos**:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- reducción del número de glóbulos rojos (que pueden causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), o de neutrófilos (que pueden 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, náuseas, síntomas similares de gripe, dolor de cabeza, náuseas, escalofríos violentos, infección por virus, vómitos, debilidad,
- pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor de estómago,
- piel seca, irritación, dolor o enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución en las células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas que pueden provocar fácilmente moratones y sangrado espontáneo, disminución en 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 sangre, niveles bajos de calcio en sangre, anemia grave,
- infecciones fúngicas 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,
 - periodo menstrual difícil, irregular o ausencia del mismo, periodos 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 glándulas (nódulos linfáticos inflamados), contracciones musculares, tumor (no específico), inestabilidad al andar, trastorno hídrico.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- oír o ver imágenes que no están presentes,
- ataque al corazón, crisis de angustia,
- reacción de hipersensibilidad al medicamento,
- inflamación del páncreas, dolor de huesos, diabetes mellitus,
- debilidad muscular.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- 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 glándulas inflamadas),
- vasculitis.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- suicidio,
- derrame cerebral (accidente cerebrovascular).

Desconocidos: 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].
- cambio de color de la lengua.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los siguientes efectos adversos se han comunicado con la combinación de Ribavirin Mylan e interferón alfa-2b **en niños y adolescentes**:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- reducción del número de glóbulos rojos (que pueden causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), o de neutrófilos (que pueden 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 punto de inyección, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- 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 sangre, exceso de ácido úrico en 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 de 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, tapamiento 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,
- trastorno al orinar, infección del tracto urinario,
- periodo menstrual difícil, irregular o ausencia del mismo, periodos 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 glándulas (nódulos linfáticos inflamados), temblor, tumor (no específico).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- comportamientos anormales, desórdenes emocionales, miedos, pesadillas,
- sangrado de las membranas 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,
- presión sanguínea baja,
- hígado dilatado,
- dolor menstrual,
- picores en la zona anal (oxiuros o ascaris), ampollas (culebrilla), disminución de la sensibilidad al tacto, espasmos musculares, dolor en la piel, palidez, descamación, enrojecimiento e inflamación de la piel.

El intento de autolesión también se ha comunicado en adultos, niños y adolescentes.

Ribavirin Mylan en combinación con un producto con interferón alfa también puede producir:

- anemia aplásica, aplasia de la serie roja (que es una enfermedad en la que el cuerpo intermite o disminuye la producción de glóbulos rojos; lo cual produce anemia grave, cuyos síntomas incluyen cansancio inusual y falta de energía,
- delirios,
- infección del tracto respiratorio superior e inferior,
- inflamación del páncreas,
- erupciones cutáneas graves que pueden estar asociadas con aparición de ampollas en la boca, nariz, ojos y otras membranas mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson), necrosis epidérmica tóxica (aparición de ampollas y descamación de la capa superior de la piel).

También se han comunicado los siguientes efectos adversos para Ribavirin Mylan en combinación con un producto con interferón alfa:

- pensamientos anormales, oír o ver imágenes que no están presentes, estado mental alterado, desorientación,
- angioedema (hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar),
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmune 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 del área 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 nódulos hinchados),

Ribavirin Mylan en combinación con 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 visión.

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

Para pacientes coinfectados con HCV/VIH que reciben Ribavirina Mylan en combinación con peginterferón alfa-2b hay un riesgo incrementado de acidosis láctica, fallo hepático y alteraciones de la sangre (reducción del número de glóbulos rojos o glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas).

Los siguientes efectos adversos adicionales se han producido en pacientes coinfectados con HCV/VIH con la administración de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b: aftas en la boca,

cambios en la cantidad y distribución de la grasa corporal, reducción en la cantidad de glóbulos blancos, disminución del apetito, aumento de la gamma-glutamyltransferasa (una enzima producida por el hígado, asociada al daño primario de la célula hepática), dolor de espalda, aumento en las cantidades de amilasa (una enzima presente en la sangre) y acidosis láctica, hepatitis, aumento de la lipasa (la enzima necesaria para la absorción y digestión de nutrientes en el intestino) y dolor en las extremidades.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ribavirin Mylan

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que se indica en el frasco o blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No almacenar los frascos por encima de 30°C.

No existen condiciones especiales de conservación para los blísters.

No use este medicamento si nota cualquier cambio en el aspecto de las cápsulas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Ribavirin Mylan

- El principio activo es Ribavirina 200 mg. Cada cápsula dura contiene 200 mg de ribavirina.
- Los otros componentes son: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona. La estructura de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio (E171). La inscripción de la cápsula contiene shellac, glicol de propileno, solución de amoníaco concentrada, agentes colorantes (E172, E132, E171).

Qué aspecto tiene Ribavirin Mylan y contenido del envase

La cápsula dura Ribavirin Mylan es una cápsula blanca, opaca, dura, con una inscripción en tinta verde.

La cápsula dura Ribavirin Mylan está disponible en envases de distinto tamaño:

Fracos:

Bote de polietileno de alta densidad (HDPE), cerrado con una tapa roscada de polipropileno (PP) a prueba de niños (CR).

Tamaños de envases de 84, 112, 140 y 168 cápsulas.

Blísters:

Blisters de PVC/Aclar – Aluminio.
Tamaños de envases de 56 y 168 cápsulas duras

Blísters unidos:

Blísters unidos perforados de PVC/Aclar – Aluminio.

Tamaños de envases de 56, 84 112, 140 y 168 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Su médico le prescribirá el tamaño del envase que sea mejor para usted.

Titular de la autorización de comercialización

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Reino Unido.

Fabricante

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

България

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Tél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Mylan Sp. z o.o.

Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd
Tél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r.
Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Fuh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este prospecto ha sido aprobado en

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

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para los medicamentos que contienen Ribavirina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Esta evaluación única del IPS cubre un periodo anual con fecha de cierre de la base de datos de 24 de julio de 2013.

El TAC presentó una evaluación sobre la señal de hiperpigmentación lingual, tal y como se pedía en el IPS previo de Ribavirina. El número de casos de pigmentación lingual notificados hasta la fecha con ribavirina y/o peginterferón alfa 2b, a pesar de que algunos de ellos están insuficientemente documentados, es significativo. En los informes de casos descritos en la bibliografía, generalmente se notificó una respuesta positiva a la retirada del medicamento (con lenta resolución de los síntomas) después de suspender el tratamiento antiviral, lo que está a favor de una causalidad debida al medicamento. Esta evaluación condujo a la conclusión de que el tratamiento doble con ribavirina y peginterferón puede producir pigmentación lingual. El PRAC por tanto recomienda la inclusión de esta reacción adversa en la sección 4.8 de la Ficha Técnica de las formulaciones orales de aquellos medicamentos que contienen ribavirina. El prospecto debe ser actualizado en consecuencia.

Además, se observó que las siguientes reacciones adversas deben estar incluidas en la información del producto de aquellos medicamentos que contienen ribavirina: tinnitus, incontinencia, vasculitis e isquemia cerebrovascular. Por lo tanto el PRAC recomendó que estas reacciones adversas sean incluidas en la información del producto de aquellos medicamentos que no las contengan.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para los medicamentos que contienen Ribavirina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo Ribavirina es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización.