

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de ribavirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 40 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Blancas, opacas e impresas con tinta azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rebetol está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC) en adultos (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Rebetol está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC) en pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes) no tratados previamente y sin descompensación hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Se debe utilizar Rebetol en tratamiento de combinación tal como se describe en la sección 4.1. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional concreta sobre prescripción de ese medicamento y seguir las recomendaciones de dosificación en administración conjunta con Rebetol.

Rebetol cápsulas se administra por vía oral diariamente, dividido en dos tomas (mañana y noche) con los alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Rebetol y su duración dependen del peso del paciente y del medicamento utilizado en combinación. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol.

En los casos en los que no se establezca ninguna recomendación de dosis específica, se debe utilizar la siguiente dosis:

Peso del paciente: < 75 kg = 1.000 mg y > 75 kg = 1.200 mg.

Población pediátrica

No se dispone de datos en niños de edad inferior a 3 años.

Nota: para pacientes que pesen < 47 kg, o que no puedan tragar cápsulas, consultar la ficha técnica de Rebetol 40 mg/ml solución oral.

La dosis de Rebetol en niños y adolescentes se determina por el peso corporal del paciente. Por ejemplo, en la **Tabla 1** se muestran las dosis basadas en el peso corporal utilizadas en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol ya que algunas pautas posológicas de combinación no se adhieren a las pautas de dosis de Rebetol establecidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1 Dosis de Rebetol basada en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en pacientes pediátricos		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de Rebetol	Número de cápsulas de 200 mg
47 – 49	600 mg	3 cápsulas ^a
50 – 65	800 mg	4 cápsulas ^b
> 65	Consultar las recomendaciones de dosis en adultos	

^a1 mañana, 2 noche

^b2 mañana, 2 noche

Modificación de dosis por reacciones adversas

Modificación de dosis en adultos

La reducción de la dosis de Rebetol depende de la posología inicial de Rebetol, la cual depende del medicamento utilizado en combinación con Rebetol.

Si un paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con el uso de Rebetol, se debe modificar o suspender la dosis de Rebetol, si procede, hasta que ceda o disminuya la gravedad de la reacción adversa.

La **Tabla 2** proporciona las pautas para las modificaciones y suspensión de dosis, basadas en la concentración de hemoglobina del paciente, el estado cardíaco y la concentración indirecta de bilirrubina.

Tabla 2 Manejo de reacciones adversas		
Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Rebetol* si:	Suspender Rebetol si:
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina: Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca estable	Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante cualquiera de las 4 semanas de duración del tratamiento (reducción permanente de dosis)	< 12 g/dl a pesar de las 4 semanas de dosis reducida
Bilirrubina – Indirecta	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (adultos)

* En los pacientes que reciben una dosis de 1.000 mg (< 75 kg) o 1.200 mg (> 75 kg), se debe reducir la dosis de Rebetol a 600 mg/día (administrada en una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche). Si la anomalía es reversible, se puede reiniciar Rebetol con 600 mg diarios e incluso aumentarlo a 800 mg diarios a criterio del médico prescriptor. Sin embargo, no se recomienda volver a dosis más altas.

En los pacientes que reciben una dosis de 800 mg (< 65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) o 1.400 mg (> 105 kg), la 1ª reducción de dosis de Rebetol es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg

diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de Rebetol de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de Rebetol se reduzca a 600 mg diarios reciben una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche.

En caso de reacción adversa grave potencialmente relacionada con los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol, consultar la ficha técnica correspondiente de estos medicamentos ya que algunas pautas posológicas de combinación no se adhieren a las pautas de modificación y/o suspensión de dosis de Rebetol descritas en la **Tabla 2**.

Modificación de dosis en pacientes pediátricos

La reducción de dosis en pacientes pediátricos sin enfermedad cardíaca sigue las mismas pautas que en pacientes adultos sin enfermedad cardíaca respecto a los niveles de hemoglobina (**Tabla 2**).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

La **Tabla 3** proporciona las pautas de suspensión basadas en la concentración indirecta de bilirrubina del paciente.

Tabla 3 Manejo de reacciones adversas	
Valores de laboratorio	Suspender Rebetol si:
Bilirrubina – Indirecta	> 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (niños y adolescentes tratados con interferón alfa-2b) o > 4 mg/dl (durante > 4 semanas) (niños y adolescentes tratados con peginterferón alfa-2b)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No parece haber un efecto significativo relacionado con la edad sobre la farmacocinética de Rebetol. Sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes, se debe determinar la función renal antes de la administración de Rebetol (ver sección 5.2).

Pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes)

Se puede usar Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b (ver sección 4.4). La selección de la formulación de Rebetol se basa en las características individuales del paciente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de ribavirina junto con antivirales de acción directa en estos pacientes. No se dispone de datos.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de dosis en administración junto a otros medicamentos.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Rebetol se ve alterada en los pacientes con insuficiencia renal debido a la reducción del aclaramiento de creatinina aparente en estos pacientes (ver sección 5.2). Por lo tanto, se recomienda la evaluación de la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rebetol. Los pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/minuto) se deben tratar en días alternos con dosis de 200 mg y 400 mg al día. Los pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto) y pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) o en hemodiálisis, se deben tratar con 200 g/día de Rebetol. La **Tabla 4** proporciona las pautas de modificación de dosis para pacientes con disfunción renal. Los pacientes con alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia. No se dispone de datos respecto a la modificación de dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Tabla 4 Modificación de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal	
Aclaramiento de creatinina	Dosis (diaria) de Rebetol
30 a 50 ml/min	Dosis de 200 mg y 400 mg en días alternos
Inferior a 30 ml/min	200 mg al día
Hemodiálisis (ERT)	200 mg al día

Insuficiencia hepática

No hay ninguna interacción farmacocinética entre Rebetol y la función hepática (ver sección 5.2). Para el uso en pacientes con cirrosis descompensada, ver la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol.

Forma de administración

Rebetol se debe administrar por vía oral con alimentos.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver las secciones 4.4, 4.6 y 5.3). En mujeres en edad fértil, no se debe iniciar Rebetol hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores (ver sección 4.4).
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre contraindicaciones específicas a estos medicamentos.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe usar Rebetol en combinación con otros medicamentos (ver sección 5.1).

Consultar la ficha técnica de (peg) interferón alfa para obtener más información sobre las recomendaciones de vigilancia y manejo de las reacciones adversas listadas a continuación antes de iniciar el tratamiento y sobre otras precauciones asociadas con (peg) interferón alfa.

Hay algunas reacciones adversas graves que se asocian con el tratamiento de combinación de Rebetol con (peg) interferón alfa. Estas reacciones incluyen:

- Graves efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, ideación suicida, intento de suicidio, comportamiento agresivo, etc.)
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes
- Incremento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en niños y adolescentes
- Trastornos oculares graves
- Trastornos dentales y periodontales.

Población pediátrica

Cuando se decide no posponer el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b hasta la edad adulta, es importante considerar que este tratamiento de combinación induce a una inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar se debe tomar caso a caso.

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 Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Aunque Rebetol no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada al Rebetol podría resultar en un deterioro de la función cardíaca o una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o en ambos efectos. Por lo tanto, Rebetol 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 pueden precisar la suspensión del tratamiento. No hay datos de niños o adolescentes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

Riesgo teratogénico

Antes de iniciar el tratamiento con Rebetol, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes masculinos y femeninos del riesgo teratogénico de Rebetol, de la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz y continuado, de la posibilidad que estos métodos anticonceptivos puedan fallar y como consecuencia pueda producirse un embarazo durante o después del tratamiento con Rebetol (ver sección 4.6). Para las pruebas de embarazo, consultar Pruebas de laboratorio.

Hipersensibilidad aguda

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

Función hepática

Todo paciente que durante el tratamiento desarrolle una anomalía significativa de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de suspensión o modificación de la dosis.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Rebetol se ve alterada en pacientes con disfunción renal debido a la reducción del aclaramiento aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rebetol. Debido al substancial incremento de las concentraciones plasmáticas de ribavirina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se recomiendan ajustes de dosis de Rebetol en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto. No se dispone de datos con respecto a la modificación de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 5.2). Se deben vigilar estrechamente las concentraciones de hemoglobina durante el tratamiento y tomar acción correctora según sea necesario (ver sección 4.2).

Posibilidad de exacerbar la inmunosupresión

Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y Rebetol en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3^a y la 7^a 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).

Coinfección VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica:

Se debe tener precaución en pacientes VIH-positivos coinfectados con VHC que estén en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (especialmente ddI y d4T) en combinación con interferón alfa/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 Rebetol. Ver sección 4.5 para información adicional.

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

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban terapia antirretroviral combinada (TARc) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. 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 para la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se debe evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de suspensión o modificación de la dosis. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento para 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 TARc pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden controlar reduciendo la dosis, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo "Pruebas de laboratorio" y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con Rebetol y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia; por lo tanto, no se recomienda el uso conjunto de Rebetol 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.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren simultáneamente con tratamiento para el VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada medicamento y la posibilidad de superposición de toxicidades con Rebetol.

Pruebas de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas estándar hematológicas, de bioquímica sanguínea (hemograma completo y diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, ácido úrico) y pruebas de embarazo en todos los pacientes. Los valores

basales aceptables que se podrían considerar como referencia antes de comenzar el tratamiento con Rebetol son:

- Hemoglobina Adulto: ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
Niños y adolescentes: ≥ 11 g/dl (mujeres); ≥ 12 g/dl (hombres)

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 práctica clínica. Los niveles de ARN-VHC se deben medir periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

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

Lactosa

Este medicamento contiene 40 mg de lactosa por cápsula. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 Rebetol no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450. Rebetol no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no han proporcionado evidencia alguna de que Rebetol induzca las enzimas hepáticas. Por lo tanto, la posibilidad de interacciones basadas en las enzimas del citocromo P450 es mínima.

Rebetol, 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 Rebetol conjuntamente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración conjunta de Rebetol con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso conjunto con 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 Rebetol con otros medicamentos, con excepción de peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b y antiácidos.

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

Antiácidos

La biodisponibilidad de 600 mg de Rebetol disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y simeticona; el AUC_{0-∞} disminuyó un 14 %. Es posible que la disminución de la biodisponibilidad en este estudio se debiera a un retraso de la distribución de Rebetol 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 acidosis láctica. Farmacológicamente, Rebetol aumenta los metabolitos fosforilados de los nucleósidos de purina *in vitro*. 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 administración conjunta de Rebetol 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 Rebetol cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso conjunto de Rebetol 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.

La posibilidad de interacciones puede persistir hasta y durante dos meses (cinco semividas de Rebetol) después de interrumpir el tratamiento con Rebetol debido a su larga semivida (ver sección 5.2).

No existe evidencia de que Rebetol interacte 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 administración conjunta de abacavir y Rebetol. 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/Rebetol. 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

Rebetol no debe ser utilizado por mujeres embarazadas (ver las 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 Rebetol no deberá iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Las mujeres fértiles deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y los nueve meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar pruebas de embarazo mensuales. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los nueve meses siguientes a la interrupción del tratamiento, deberá advertirse a la paciente del importante riesgo teratogénico de Rebetol para el feto (ver sección 4.4).

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 Rebetol (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.3). Rebetol se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. Se desconoce si la cantidad de Rebetol 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 Rebetol 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 efectivo durante el tratamiento con Rebetol y durante seis meses después del tratamiento. Se deben realizar mensualmente pruebas rutinarias de embarazo durante este tiempo. Se debe instruir a los

hombres cuyas parejas estén embarazadas, para que utilicen condón para reducir al mínimo la llegada de Rebetol a la pareja.

Embarazo

El uso de Rebetol está contraindicado durante el embarazo. En estudios preclínicos, Rebetol ha demostrado ser teratogénico y genotóxico (ver las secciones 4.4 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si Rebetol se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Fertilidad

Datos preclínicos:

- Fertilidad: En estudios en animales, Rebetol 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 Rebetol, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada (ver sección 5.3).
- Genotoxicidad: Rebetol induce genotoxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rebetol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, los otros medicamentos utilizados en combinación sí podrían tener efecto. Por lo 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

Resumen del perfil de seguridad

El problema de seguridad más destacado de Rebetol es la anemia hemolítica, que ocurre en las primeras semanas de tratamiento. La anemia hemolítica asociada con el tratamiento con Rebetol puede ocasionar un deterioro de la función cardíaca y/o un empeoramiento de la enfermedad cardíaca preexistente. En algunos pacientes se observó un incremento del ácido úrico y de los valores de bilirrubina indirecta asociada con hemólisis.

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección provienen fundamentalmente de los ensayos clínicos y/o de reacciones adversas procedentes de informes espontáneos cuando se utilizó Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b.

Uso de ribavirina en combinación con antivirales de acción directa (DAA, por sus siglas en inglés)

Basado en la revisión de los datos de seguridad derivados de los ensayos clínicos en adultos con DAA en combinación con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes identificadas como asociadas con ribavirina fueron anemia, náuseas, vómitos, astenia, fatiga, insomnio, tos, disnea, prurito y erupción. Excepto anemia, la mayoría de estas reacciones adversas no fueron graves y se resolvieron sin suspender el tratamiento.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre las reacciones adversas notificadas con estos medicamentos.

Adultos

Tratamiento doble con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b

La seguridad de Rebetol 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 Rebetol en combinación con interferón alfa-2b y dos ensayos estudiaron Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b.

Los pacientes tratados con interferón alfa-2b y Rebetol 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.

Tabla de reacciones adversas en adultos

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 5** se basan en la experiencia obtenida en ensayos clínicos en pacientes adultos tratados durante 1 año que no habían sido tratados previamente y en la utilización post-comercialización. También se enumeran en la **Tabla 5** 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 Rebetol). 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. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis
Frecuentes:	Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección por hongos, influenza, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	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 a 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

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio
Frecuentes:	Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno 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 en el nivel de conciencia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, boca seca, concentración alterada
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, hipertonía, 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, trastorno de la glándula lagrimal, 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, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea,

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
	secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raros:	Infiltraciones pulmonares*, neumonitis*, neumonitis intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, hemorragia gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raros:	Colitis isquémica
Muy raros:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastorno dental, pigmentación lingual
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raros:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, piel seca, erupción
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno de la piel, cardenal, sudoración aumentada, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas*
Raros:	Sarcoidosis cutánea
Muy raros:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrolisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raros:	Rabdomiólisis*, miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raros:	Síndrome nefrótico*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, dismenorrea, dolor de mama, trastorno ovárico, trastorno vaginal. <u>Masculino</u> : impotencia, prostatitis, disfunción eréctil. Disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, sensación anormal, sed

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de RebetoI con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Poco frecuentes:	Edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de peso
Frecuentes:	Soplo cardíaco

* Como RebetoI ha sido prescrito 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 post-comercialización, la frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan RebetoI en combinación con interferón alfa-2b (pegilado o no pegilado).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se observó una reducción en las concentraciones de hemoglobina > 4 g/dl en el 30 % de los pacientes tratados con RebetoI y peginterferón alfa-2b y en el 37 % de los pacientes tratados con RebetoI 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 RebetoI 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 RebetoI 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 RebetoI 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 RebetoI 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-glutamilttransferasa (9 %), dolor de espalda (5 %), aumento de amilasa sanguínea (6 %), aumento del ácido láctico sanguíneo (5 %), hepatitis citolítica (6 %), aumento de lipasa (6 %) y dolor en las extremidades (6 %).

Toxicidad mitocondrial

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa combinados con RebetoI 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 RebetoI en combinación con peginterferón alfa-2b en comparación con los pacientes que recibieron RebetoI 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 RebetoI en combinación con peginterferón alfa-2b. Se

notificó anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) en el 12 % (23/194) de los pacientes tratados con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b.

Disminución de linfocitos CD4

El tratamiento con Rebetol 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 Rebetol 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).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren simultáneamente para el VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada medicamento y la posibilidad de superposición de toxicidades con Rebetol en combinación con otros medicamentos.

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 Rebetol, se requirieron modificaciones de dosis en el 25 % de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y disminución 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 Rebetol, se observó inhibición del crecimiento que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes (ver sección 4.4). La disminución 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 (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

En combinación con interferón alfa-2b

En ensayos clínicos de 118 niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con la terapia de combinación de interferón alfa-2b y Rebetol, 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 período 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 \geq 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 Rebetol 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.

Tabla de reacciones adversas en población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la **Tabla 6**, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando Rebetol con interferón alfa- 2b o peginterferón 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 $< 1/10$), 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 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis
Frecuentes:	Infección por hongos, 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, virilización
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, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, trastorno 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, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Palidez, rubefacción
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

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, diarrea, náuseas
Frecuentes:	Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastorno dental, 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
Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno de la piel, 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, trastorno de la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino:</u> amenorrea, menorragia, trastorno 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:	Fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, malestar, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, sensación de frío
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial
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 cutánea
Poco frecuentes:	Contusión

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con Rebetol/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 Rebetol 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 [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la sobredosis máxima notificada fue una dosis total de 10 g de Rebetol (50 cápsulas de 200 mg) y 39 MUI de interferón alfa-2b (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una), tomada por un paciente en un solo día durante un intento de suicidio. El paciente fue observado durante dos días en urgencias sin que durante este tiempo se evidenciaran reacciones adversas producidas por la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC, código ATC: J05AP01.

Mecanismo de acción

La ribavirina (Rebetol) 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 Rebetol en combinación con otros medicamentos ejerce sus efectos frente al VHC. En diversos ensayos clínicos, se investigaron formulaciones orales de Rebetol en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que Rebetol en monoterapia no tuvo efectos sobre la eliminación del virus de la hepatitis (ARN-VHC) o sobre la mejoría de la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Eficacia clínica y seguridad

Rebetol en combinación con antivirales de acción directa (DAA):

Consultar la ficha técnica del DAA correspondiente para obtener una descripción completa de los datos clínicos con tal combinación.

En la ficha técnica actual sólo se detalla la descripción del uso de Rebetol procedente del desarrollo original con (peg) interferón alfa-2b:

Tratamiento doble con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b:

Se evaluó en varios ensayos clínicos la utilización de Rebetol 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 Rebetol + interferón alfa-2b (C95-132 e I95-143) y uno con Rebetol + 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 Rebetol al interferón alfa-2b (41 % frente a 16 %, $p < 0,001$).

En los ensayos clínicos C95-132 e I95-143, la terapia combinada Rebetol + 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 las siguientes pautas posológicas de combinación:

- Rebetol (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) (n = 511).
- Rebetol (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).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/día) + interferón alfa-2b (3 MUI tres veces a la semana) (n = 505).

En este ensayo, la combinación de Rebetol y peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) fue significativamente más eficaz que la combinación de Rebetol 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 Rebetol administrada en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. En aquellos pacientes que recibieron > 10,6 mg/kg de Rebetol (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 Rebetol (**Tabla 7**), mientras que las tasas de respuesta en pacientes que recibieron > 13,2 mg/kg de Rebetol fueron aún más altas.

Tabla 7 Tasas de respuesta sostenida con Rebetol + peginterferón alfa-2b (por dosis de Rebetol [mg/kg], genotipo y carga viral)

Genotipo VHC	Dosis de Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos los Genotipos	Todos	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Todos	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Todos	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

I/R Rebetol (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 Rebetol 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 8**). El 24 % presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodell 3/4).

Tabla 8. Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento, Respuesta Viroológica Sostenida y Recaída por Genotipo VHC y Carga Viral*			
	Rebetol 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 pacientes	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 paciente 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 paciente 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 Rebetol 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 92 % (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 pautas posológicas de peginterferón alfa-2b/Rebetol [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 Rebetol 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 Viroológica Sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver **Tabla 9**).

Tabla 9. Respuesta Viroológica al tratamiento en la semana 12, respuesta al final del tratamiento, tasa de recaída* y Respuesta Viroológica Sostenida (RVS)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	Peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	Peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	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	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	Peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	Peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina
tratamiento*			
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 log₁₀ 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)/Rebetol 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 Rebetol, 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 fue 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 10**).

Tabla 10 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 Rebetol

	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)

Tabla 10 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 Rebetol						
	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
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 11**. 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 Rebetol (800 mg/día) junto con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana), o Rebetol (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 Rebetol (800 – 1.200 mg/día según su peso) junto con peginterferón alfa-2b (100 ó 150 µg/semana según su peso), o Rebetol (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 11 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Estudio 1¹			Estudio 2²		
	Rebetol (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Rebetol (800 mg/día) + interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	valor de p ^a	Rebetol (800-1.200 mg/día) ^d + peginterferón alfa-2b (100 ó 150 ^c µg/semana)	Rebetol (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

Tabla 11 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Estudio 1 ¹			Estudio 2 ²		
	Rebetol (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Rebetol (800 mg/día) + interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	valor de p ^a	Rebetol (800-1.200 mg/día) ^d + peginterferón alfa-2b (100 ó 150 ^c µg/semana)	Rebetol (800-1.200 mg/día) ^d + interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	valor de p ^b
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 Rebetol fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

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

²Laguno 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 Rebetol 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 Rebetol: 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 Rebetol 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 12**).

Tabla 12 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	31,5 (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) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo					
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					

Tabla 12 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
Alta carga viral (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
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: Paciente 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 Rebetol e interferón alfa-2b

Dos ensayos evaluaron la utilización de la combinación Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol) e interferón alfa-2b pegilado (con o sin Rebetol), 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 Rebetol), y del 99 % (95 % IC: 98-100 %) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado (con o sin Rebetol).

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado, con o sin Rebetol) 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

Eficacia clínica y seguridad

Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol e interferón alfa-2b pegilado en esta población (ver las secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 13**.

Tabla 13 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 fue 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 pacientes 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 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol e interferón alfa-2b en esta población (ver las secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 14**.

Tabla 14 Respuesta virológica sostenida: niños y adolescentes no tratados previamente	
	Rebetol 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

Rebetol 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.

Rebetol 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 Rebetol 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

En un estudio de dosis únicas, cruzado, de ribavirina en pacientes adultos sanos, se observó que las formulaciones en forma de cápsula y en forma de solución oral eran bioequivalentes.

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-t} 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 derrribosilación 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 hemático.

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 298 horas, lo que refleja, probablemente, una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Transferencia a través del líquido seminal

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

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas (el AUC_{0-t} 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

Según los datos publicados, la farmacocinética de una dosis única de ribavirina se vio alterada (aumento del AUC_{0-t} y de la $C_{máx}$) en pacientes con disfunción renal en comparación con los pacientes

de control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). El AUC₀₋₂₄ medio fue tres veces superior en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min comparado con los pacientes del grupo control. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el AUC₀₋₂₄ fue dos veces superior comparado con los pacientes del grupo control. 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 pacientes 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 co-variantes 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 co-variantes 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

Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b

Las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples para Rebetol 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 µg/m²/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 µg/kg/semana. La farmacocinética de Rebetol (dosis normalizadas) en este estudio es similar a las obtenidas en un estudio previo para Rebetol en combinación con interferón alfa-2b en niños y adolescentes y en adultos.

Rebetol en combinación con interferón alfa-2b

Se resumen en la **Tabla 15** las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiple para Rebetol cápsulas e interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. La farmacocinética de Rebetol e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y Rebetol cápsulas cuando se administran a población pediátrica con hepatitis C crónica

Parámetro	Rebetol 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{máx} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{máx} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) para Rebetol; 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 inferior, 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 esperma a dosis de 15 mg/kg y superiores. En el animal, estas dosis produjeron unas exposiciones sistémicas mucho menores que la alcanzada en el ser humano a las dosis terapéuticas. Al cesar el tratamiento, se produjo la desaparición prácticamente total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina en uno o dos ciclos de espermatogénesis (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en el ensayo de transformación *in vitro* Balb/3T3. Se observó actividad genotóxica en el ensayo de linfoma de ratón, y a dosis de 20-200 mg/kg en el ensayo de micronúcleos en el ratón. Un ensayo de dominantes letales 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 mostraron tumorigenicidad de ribavirina. Además, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratón heterocigótico p53 (+/-), 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 ribavirina en el ser humano es improbable.

Ribavirina más interferón

Cuando se utilizó en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la ribavirina no produjo efectos que no fueran previamente observados con cualquiera de los principios activos por separados. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia reversible de grado leve a moderado, de mayor gravedad 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
Estearato de magnesio

Cuerpo de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)

Impresión de la cápsula

Goma laca
Propilenglicol (E-1520)
Hidróxido de amonio
Agente colorante (E-132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas de Rebetol se acondicionan en blíster de cloruro de polivinilo (PVC)/polietileno (PE)/cloruro de polivinilideno (PVdC).

Envases de 84, 112, 140 y 168 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/107/001	84 cápsulas duras
EU/1/99/107/005	112 cápsulas duras
EU/1/99/107/002	140 cápsulas duras
EU/1/99/107/003	168 cápsulas duras

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

Fecha de la primera autorización 07/mayo/1999

Fecha de la última renovación 23/abril/2009

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 40 mg de ribavirina.

Excipientes con efecto conocido

Rebetol contiene 0,5 mg de alcohol bencílico (E-1519) por ml.

Rebetol contiene 100,3 mg de propilenglicol (E-1520) por ml.

Rebetol contiene 1,4 mg de sodio por ml.

Rebetol contiene 1 mg de benzoato de sodio (E-211) por ml.

Rebetol contiene 142 mg de sorbitol (E-420) por ml.

Rebetol contiene 300 mg de sacarosa por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución oral transparente, de incolora a amarillo pálido o claro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rebetol está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC) en pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes) no tratados previamente y sin descompensación hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Se debe utilizar Rebetol en tratamiento de combinación tal como se describe en la sección 4.1. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional concreta sobre prescripción de ese medicamento y seguir las recomendaciones de dosificación en administración conjunta con Rebetol.

Rebetol solución oral se presenta en una concentración de 40 mg/ml.

Rebetol solución oral se administra por vía oral, dividido en dos tomas (mañana y noche) con los alimentos.

Población pediátrica

No se dispone de datos en niños de edad inferior a 3 años.

La dosis de Rebetol en niños y adolescentes se determina por el peso corporal del paciente. Por ejemplo, en la **Tabla 1** se muestran las dosis basadas en el peso corporal utilizadas en combinación

con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol ya que algunas pautas posológicas de combinación no se adhieren a las pautas de dosis de Rebetol establecidas en la **Tabla 1**.

En los estudios clínicos llevados a cabo en esta población, Rebetol se utilizó en una dosis de 15 mg/kg/día (**Tabla 1**).

Tabla 1 Rebetol solución oral – Dosis en niños y adolescentes para ser administradas con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Peso Corporal (kg)	Dosis Medida (Mañana / Noche)
10-12	2 ml / 2 ml
13-14	3 ml / 2 ml
15-17	3 ml / 3 ml
18-20	4 ml / 3 ml
21-22	4 ml / 4 ml
23-25	5 ml / 4 ml
26-28	5 ml / 5 ml
29-31	6 ml / 5 ml
32-33	6 ml / 6 ml
34-36	7 ml / 6 ml
37-39	7 ml / 7 ml
40-41	8 ml / 7 ml
42-44	8 ml / 8 ml
45-47	9 ml / 8 ml

Los pacientes que pesen > 47 kg y que puedan tragar cápsulas pueden tomar una dosis equivalente de cápsulas de 200 mg de ribavirina dividida en dos tomas (Consultar la ficha técnica de Rebetol cápsulas).

Modificación de dosis por reacciones adversas

La reducción de la dosis de Rebetol depende de la posología inicial de Rebetol, la cual depende del medicamento utilizado en combinación con Rebetol.

Si un paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con el uso de Rebetol, se debe modificar o suspender la dosis de Rebetol, si procede, hasta que ceda o disminuya la gravedad de la reacción adversa.

La **Tabla 2** proporciona las pautas para las modificaciones y suspensión de dosis, basadas en la concentración de hemoglobina del paciente y la concentración indirecta de bilirrubina.

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Tabla 2 Manejo de reacciones adversas		
Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Rebetol* si:	Suspender Rebetol si:
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirrubina – Indirecta	-	> 5 mg/dl (durante > 4 semanas) (niños y adolescentes tratados con interferón alfa-2b) o > 4 mg/dl (durante > 4 semanas) (niños y adolescentes tratados con peginterferón alfa-2b)

*En niños y adolescentes tratados con Rebetol más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de dosis de Rebetol es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de Rebetol es hasta 8 mg/kg/día. En niños y adolescentes tratados con Rebetol más interferón alfa-2b, reducir la dosis de Rebetol hasta 7,5 mg/kg/día.

En caso de reacción adversa grave potencialmente relacionada con los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol, consultar la ficha técnica correspondiente de estos medicamentos ya que algunas pautas posológicas de combinación no se adhieren a las pautas de modificación y/o suspensión de dosis de Rebetol descritas en la **Tabla 2**.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes)

Se puede usar Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b (ver sección 4.4). La selección de la formulación de Rebetol se basa en las características individuales del paciente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de ribavirina junto con antivirales de acción directa en estos pacientes. No se dispone de datos.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de dosis en administración junto a otros medicamentos.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Rebetol se ve alterada en los pacientes con insuficiencia renal debido a la reducción del aclaramiento de creatinina aparente en estos pacientes (ver sección 5.2). Por lo tanto, se recomienda la evaluación de la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rebetol. Los pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/minuto) se deben tratar en días alternos con dosis de 200 mg y 400 mg al día. Los pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto) y pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) o en hemodiálisis se deben tratar con 200 g/día de Rebetol. La **Tabla 3** proporciona las pautas de modificación de dosis para pacientes con disfunción renal. Los pacientes con alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia. No se dispone de datos respecto a la modificación de dosis para pacientes pediátrico con insuficiencia renal.

Tabla 3 Modificación de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal	
Aclaramiento de creatinina	Dosis (diaria) de Rebetol
30 a 50 ml/min	Dosis de 200 mg y 400 mg en días alternos
Inferior a 30 ml/min	200 mg al día
Hemodiálisis (ERT)	200 mg al día

Insuficiencia hepática

No hay ninguna interacción farmacocinética entre Rebetol y la función hepática (ver sección 5.2). Para el uso en pacientes con cirrosis descompensada, ver la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol.

Forma de administración

Rebetol se debe administrar por vía oral con alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver las secciones 4.4, 4.6 y 5.3). En mujeres en edad fértil, no se debe iniciar Rebetol hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluyendo la cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores (ver sección 4.4).
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre contraindicaciones específicas a estos medicamentos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe usar Rebetol en combinación con otros medicamentos (ver sección 5.1).

Consultar la ficha técnica de (peg) interferón alfa para obtener más información sobre las recomendaciones de vigilancia y manejo de las reacciones adversas listadas a continuación antes de iniciar el tratamiento y sobre otras precauciones asociadas con (peg) interferón alfa.

Hay algunas reacciones adversas graves que se asocian con el tratamiento de combinación de Rebetol con (peg) interferón alfa. Estas reacciones incluyen:

- Graves efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, ideación suicida, intento de suicidio, comportamiento agresivo, etc.)
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes
- Incremento de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en niños y adolescentes
- Trastornos oculares graves
- Trastornos dentales y periodontales.

Población pediátrica

Cuando se decide no posponer el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b hasta la edad adulta, es importante considerar que este tratamiento de combinación induce a una inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar se debe tomar caso a caso.

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 Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Aunque Rebetol no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada al Rebetol podría resultar en un deterioro de la función cardíaca o una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o en ambos efectos. Por lo tanto, Rebetol 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 pueden precisar la suspensión del tratamiento. No hay datos de niños o adolescentes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

Riesgo teratogénico

Antes de iniciar el tratamiento con Rebetol, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes masculinos y femeninos del riesgo teratogénico de Rebetol, de la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz y continuado, de la posibilidad que estos métodos anticonceptivos puedan fallar y como consecuencia pueda producirse un embarazo durante o después del tratamiento con Rebetol (ver sección 4.6). Para las pruebas de embarazo, consultar Pruebas de laboratorio.

Hipersensibilidad aguda

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

Función hepática

Todo paciente que durante el tratamiento desarrolle una anomalía significativa de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de suspensión o modificación de la dosis.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Rebetol se ve alterada en pacientes con disfunción renal debido a la reducción del aclaramiento aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rebetol. Debido al substancial incremento de las concentraciones plasmáticas de ribavirina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se recomiendan ajustes de dosis de Rebetol en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto. No se dispone de datos con respecto a la modificación de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 5.2). Se deben vigilar estrechamente las concentraciones de hemoglobina durante el tratamiento y tomar acción correctora según sea necesario (ver sección 4.2).

Posibilidad de exacerbar la inmunosupresión

Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y Rebetol 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).

Coinfección VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica:

Se debe tener precaución en pacientes VIH-positivos coinfectados con VHC que estén en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (especialmente ddI y d4T) en combinación con interferón alfa/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 Rebetol. Ver sección 4.5 para información adicional.

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

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban terapia antirretroviral combinada (TARc) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. 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 para la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se debe evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre recomendaciones de suspensión o modificación de la dosis. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento para 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 TARc pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden controlar reduciendo la dosis, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con Rebetol y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia; por lo tanto, no se recomienda el uso conjunto de Rebetol 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.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren simultáneamente con tratamiento para el VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada medicamento y la posibilidad de superposición de toxicidades con Rebetol.

Pruebas de laboratorio

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

- Hemoglobina ≥ 11 g/dl (mujeres); ≥ 12 g/dl (hombres)

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 práctica clínica. Los niveles de ARN-VHC se deben medir periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

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

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica). Se deben de tomar precauciones especiales cuando se prescriba Rebetol a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Sodio

Este medicamento contiene hasta 23,8 mg de sodio por dosis diaria (ver sección 4.2, Tabla 1) equivalente a 1,19 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Sorbitol

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante. El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Sacarosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

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 Rebetol no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450. Rebetol no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no han proporcionado evidencia alguna de que Rebetol induzca las enzimas hepáticas. Por lo tanto, la posibilidad de interacciones basadas en las enzimas del citocromo P450 es mínima.

Rebetol, 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 Rebetol conjuntamente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración conjunta de Rebetol con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso conjunto con 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 con Rebetol y otros medicamentos, con excepción de interferón alfa-2b y antiácidos.

En un estudio farmacocinético con dosis múltiple, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Rebetol e interferón alfa-2b.

Antiácidos

La biodisponibilidad de 600 mg de Rebetol disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y simeticona; el AUC_{0-12h} disminuyó un 14 %. Es posible que la disminución de la biodisponibilidad en este estudio se debiera a un retraso de la distribución de Rebetol 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 acidosis láctica. Farmacológicamente, Rebetol aumenta los metabolitos fosforilados de los nucleósidos de purina *in vitro*. 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 administración conjunta de Rebetol 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 Rebetol cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso conjunto de Rebetol 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.

La posibilidad de interacciones puede persistir hasta y durante dos meses (cinco semividas de Rebetol) después de interrumpir el tratamiento con Rebetol debido a su larga semivida (ver sección 5.2).

No existe evidencia de que Rebetol interactúe con los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido o con los inhibidores de la proteasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Pacientes de sexo femenino

Rebetol no debe ser utilizado por mujeres embarazadas (ver las 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 Rebetol no deberá iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Las mujeres fértiles deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y los nueve meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar pruebas de embarazo mensuales. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los nueve meses siguientes a la interrupción del tratamiento, deberá advertirse a la paciente del importante riesgo teratogénico de Rebetol para el feto (ver sección 4.4).

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 Rebetol (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.3). Rebetol se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. Se desconoce si la cantidad de Rebetol 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 Rebetol 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 efectivo durante el tratamiento con Rebetol y durante seis meses después del tratamiento. Se deben realizar mensualmente pruebas rutinarias de embarazo durante este tiempo. Se debe instruir a los hombres cuyas parejas estén embarazadas, para que utilicen condón para reducir al mínimo la llegada de Rebetol a la pareja.

Embarazo

El uso de Rebetol está contraindicado durante el embarazo. En estudios preclínicos, Rebetol ha demostrado ser teratogénico y genotóxico (ver las secciones 4.4 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si Rebetol se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Fertilidad

Datos preclínicos:

- Fertilidad: En estudios en animales, Rebetol 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 Rebetol, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada (ver sección 5.3).
- Genotoxicidad: Rebetol induce genotoxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rebetol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, los otros medicamentos utilizados en combinación sí podrían tener efecto. Por lo 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

Resumen del perfil de seguridad

El problema de seguridad más destacado de Rebetol es la anemia hemolítica, que ocurre en las primeras semanas de tratamiento. La anemia hemolítica asociada con el tratamiento con Rebetol puede ocasionar un deterioro de la función cardíaca y/o un empeoramiento de la enfermedad cardíaca preexistente. En algunos pacientes se observó un incremento del ácido úrico y de los valores de bilirrubina indirecta asociada con hemólisis.

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección provienen fundamentalmente de los ensayos clínicos y/o de reacciones adversas procedentes de informes espontáneos cuando se utilizó Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con Rebetol para obtener información adicional sobre las reacciones adversas notificadas con estos medicamentos.

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 Rebetol, se requirieron modificaciones de dosis en el 25 % de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y disminución 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 Rebetol, se observó inhibición del crecimiento que condujo a una reducción en la altura en algunos pacientes (ver sección 4.4). La

disminución 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 ($< 3^{\text{er}}$ 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 $< \text{al } 3^{\text{er}}$ 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 (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

En combinación con interferón alfa-2b

En ensayos clínicos de 118 niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con la terapia de combinación de interferón alfa-2b y Rebetol, 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 Rebetol 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.

Tabla de reacciones adversas en población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la **Tabla 4**, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando Rebetol con interferón alfa- 2b o peginterferón 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 $< 1/10$), 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 4 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis
Frecuentes:	Infección por hongos, 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, virilización
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, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, trastorno del sueño, sueños anormales, apatía
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
	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, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Palidez, rubefacción
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 de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastorno dental, 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
Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno de la piel, 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, trastorno de la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
	vaginal. <u>Masculino:</u> dolor testicular
Poco frecuentes:	<u>Femenino:</u> dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, malestar, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, sensación de frío
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial
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 cutánea
Poco frecuentes:	Contusión

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con Rebetol/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 Rebetol 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.

Adultos

Las reacciones adversas notificadas con una incidencia > 10 % en pacientes adultos tratados con cápsulas de Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o interferón alfa-2b pegilado durante un año, se notificaron también en niños y adolescentes. El perfil de reacción adversa fue también similar en las incidencias más bajas.

Uso de ribavirina en combinación con antivirales de acción directa (DAA, por sus siglas en inglés)

Basado en la revisión de los datos de seguridad derivados de los ensayos clínicos en adultos con DAA en combinación con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes identificadas como asociadas con ribavirina fueron anemia, náuseas, vómitos, astenia, fatiga, insomnio, tos, disnea, prurito y erupción. Excepto anemia, la mayoría de estas reacciones adversas no fueron graves y se resolvieron sin suspender el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas en adultos

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 5** se basan en la experiencia de ensayos clínicos en pacientes adultos tratados durante 1 año que no habían sido tratados previamente y en la utilización post-comercialización. Un cierto número de 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 Rebetol), también están enumeradas como referencia en la **Tabla 5**. Además, para las reacciones adversas que pueden atribuirse a la monoterapia con interferones, consultar 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. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de RebetoI con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis
Frecuentes:	Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección por hongos, influenza, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	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 a 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, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio
Frecuentes:	Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno 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 en el nivel de conciencia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, boca seca, concentración alterada
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

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de RebetoI con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
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, trastorno de la glándula lagrimal, 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, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raros:	Infiltraciones pulmonares*, neumonitis*, neumonitis intersticial*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerosa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, hemorragia gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raros:	Colitis isquémica
Muy raros:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastorno dental, pigmentación lingual
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raros:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, piel seca, erupción
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema,

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
	reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno de la piel, cardenal, sudoración aumentada, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas*
Raros :	Sarcoidosis cutánea
Muy raros:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrolisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raros:	Rabdomiólisis*, miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raros:	Síndrome nefrótico*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino:</u> amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, dismenorrea, dolor de mama, trastorno ovárico, trastorno vaginal. <u>Masculino:</u> impotencia, prostatitis, disfunción eréctil. Disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, sensación anormal, sed
Poco frecuentes:	Edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de peso
Frecuentes:	Soplo cardíaco

* Como Rebetol ha sido prescrito 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 post-comercialización, la frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan Rebetol en combinación con interferón alfa-2b (pegilado o no pegilado).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En algunos pacientes tratados con Rebetol utilizado en combinación con interferón alfa-2b en ensayos clínicos, se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociados con hemólisis, pero los valores volvieron a niveles basales a las cuatro semanas después de finalizar 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 [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con Rebetol en combinación con interferón alfa-2b, la sobredosis máxima notificada fue una dosis total de 10 g de Rebetol (50 cápsulas de 200 mg) y 39 MUI de interferón alfa-2b (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una), tomada por un paciente en un solo día durante un intento de suicidio. El paciente fue observado durante dos días en urgencias sin que durante este tiempo se evidenciaran reacciones adversas producidas por la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC, código ATC: J05AP01.

Mecanismo de acción

La ribavirina (Rebetol) 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 Rebetol en combinación con otros medicamentos ejerce sus efectos frente al VHC. En diversos ensayos clínicos, se investigaron formulaciones orales de Rebetol en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que Rebetol en monoterapia no tuvo efectos sobre la eliminación del virus de la hepatitis (ARN-VHC) o sobre la mejoría de la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Eficacia clínica y seguridad

En la ficha técnica actual sólo se detalla la descripción del uso de Rebetol procedente del desarrollo original con (peg) interferón alfa-2b.

Población pediátrica

Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol e interferón alfa-2b pegilado en esta población (ver las secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 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 fue 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 pacientes 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 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Rebetol 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 Rebetol 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 (ver **Tabla 7**). 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 Rebetol e interferón alfa-2b en esta población (ver las secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7 Respuesta virológica sostenida: niños y adolescentes no tratados previamente

	Rebetol 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

Rebetol 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.

Rebetol 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 Rebetol 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

En un estudio de dosis únicas, cruzado, de ribavirina en pacientes adultos sanos, se observó que las formulaciones en forma de cápsula y en forma de solución oral eran bioequivalentes.

Absorción

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única (T_{\max} 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_{\max}), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su transferencia dentro y fuera del compartimento hemático.

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 298 horas, lo que refleja, probablemente, una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Transferencia a través del líquido seminal

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

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas (el AUC_{tf} y la C_{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

Según los datos publicados, la farmacocinética de una dosis única de ribavirina se vio alterada (aumento del AUC_{tf} y de la C_{máx}) en pacientes con disfunción renal en comparación con los pacientes de control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). El AUC_{tf} medio fue tres veces superior en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min comparado con los pacientes del grupo control. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el AUC_{tf} fue dos veces superior comparado con los pacientes del grupo control. Esto parece deberse a una reducción del aclaramiento aparente en dichos pacientes. Las concentraciones de ribavirina permanecen esencialmente invariables tras la hemodialisis.

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.

Población pediátrica

Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b

Las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples para Rebetol 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 µg/m²/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 µg/kg/semana. La farmacocinética de Rebetol (dosis normalizadas) en este estudio es similar a las obtenidas en un estudio previo para Rebetol en combinación con interferón alfa-2b en niños y adolescentes y en adultos.

Rebetol en combinación con interferón alfa-2b

Se resumen en la **Tabla 8** las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiple para Rebetol cápsulas e interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. La farmacocinética de Rebetol e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y Rebetol cápsulas cuando se administran a la población pediátrica con hepatitis C crónica		
PARÁMETRO	Rebetol 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{máx} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{máx} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) para Rebetol; 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 inferior, 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 esperma a dosis de 15 mg/kg y superiores. En el animal, estas dosis produjeron unas exposiciones sistémicas mucho menores que la alcanzada en el ser humano a las dosis terapéuticas. Al cesar el tratamiento, se produjo la desaparición prácticamente total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina en uno o dos ciclos de espermatogénesis (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en el ensayo de transformación *in vitro* Balb/3T3. Se observó actividad genotóxica en el ensayo de linfoma de ratón, y a dosis de 20-200 mg/kg en el ensayo de micronúcleos en el ratón. Un ensayo de dominantes letales 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 mostraron tumorigenicidad de ribavirina. Además, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratón heterocigótico p53 (+/-), 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 ribavirina en el ser humano es improbable.

Ribavirina más interferón

Cuando se utilizó en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la ribavirina no produjo efectos que no fueran previamente observados con cualquiera de los principios activos por separados. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia reversible de grado leve a moderado, de mayor gravedad que la producida por cada principio activo por separado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico

Ácido cítrico anhidro

Benzoato de sodio (E-211)

Glicerol

Sacarosa

Sorbitol líquido (cristalizante) (E-420)

Propilenglicol (E-1520)

Agua purificada

Aroma natural y artificial a chicle que contiene alcohol bencílico (E-1519) y propilenglicol.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de la primera apertura el medicamento deberá utilizarse en un mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rebetol solución oral 100 ml se acondiciona en frascos de vidrio ámbar de 118 ml (vidrio coloreado EP de Tipo IV, Ph. Eur.).

El cierre de seguridad a prueba de niños tiene una carcasa de polipropileno interna y otra externa.

La jeringa para uso oral de 10 ml consta de un cuerpo de polietileno natural, con émbolo de poliestireno blanco. Las calibraciones están marcadas en incrementos de 0,5 ml desde 1,5 ml hasta 10 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/107/004

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

Fecha de la primera autorización 25/enero/2005
Fecha de la última renovación 23/abril/2009

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) RESPONSABLE(S) 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 EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

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

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

REBETOL – 84, 112, 140, 168 cápsulas duras

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 200 mg cápsulas duras
ribavirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 200 mg de ribavirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa
Para mayor información consultar el prospecto

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/107/001 (84 cápsulas duras)
EU/1/99/107/005 (112 cápsulas duras)
EU/1/99/107/002 (140 cápsulas duras)
EU/1/99/107/003 (168 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rebetol 200 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Acondicionamiento primario (lámina del blíster)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 200 mg cápsulas
ribavirina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Rebetol solución oral 40 mg/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solución oral
ribavirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 40 mg de ribavirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene alcohol bencílico, propilenglicol, benzoato de sodio, sodio, sorbitol líquido (cristalizante), sacarosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral

1 frasco de 100 ml con jeringa dosificadora de 10 ml para uso oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/107/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rebetol 40 mg/ml solución oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Rebetol solución oral 40 mg/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rebetol 40 mg/ml solución oral
ribavirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 40 mg de ribavirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene alcohol bencílico, propilenglicol, benzoato de sodio, sodio, sorbitol líquido (cristalizante), sacarosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución oral
100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/107/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Rebetol 200 mg cápsulas duras ribavirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este 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 Rebetol y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebetol
3. Cómo usar Rebetol
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rebetol
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rebetol y para qué se utiliza

Rebetol contiene el principio activo llamado ribavirina. Este medicamento frena la multiplicación del virus de la hepatitis C. Rebetol no se debe utilizar solo.

Dependiendo del genotipo del virus de la hepatitis C que tenga, su médico puede decidir tratarle con una combinación de este medicamento con otros medicamentos. Puede haber algunas limitaciones adicionales de tratamiento dependiendo si usted ha sido o no previamente tratado para la infección de hepatitis C crónica. Su médico recomendará la mejor forma de tratamiento.

La combinación de Rebetol y otros medicamentos se utiliza para tratar a pacientes adultos que tienen hepatitis C crónica (VHC).

Se puede usar Rebetol en pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes) no tratados previamente y sin enfermedad hepática grave.

Para pacientes pediátricos (niños y adolescentes) que pesen menos de 47 kg está disponible una formulación en solución.

Si usted tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebetol

No tome Rebetol

No tome Rebetol si algo de lo que se indica a continuación le ocurre a usted o al niño que está a su cargo.

Si no está seguro, **consulte con su médico** o farmacéutico antes de tomar Rebetol.

- es **alérgico** a la ribavirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está **embarazada o planea quedarse embarazada** (ver sección “Embarazo y lactancia”).

- está **en periodo de lactancia**.
- tuvo un problema grave de **corazón** durante los 6 últimos meses.
- tiene cualquier **trastorno sanguíneo**, como anemia (bajo recuento celular en sangre), talasemia, anemia de células falciformes.

Recordatorio: Lea la sección “No tome” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con este medicamento.

Advertencias y precauciones

Hay algunas reacciones adversas graves que se asocian con el tratamiento de combinación de ribavirina con (peg) interferón alfa. Estas reacciones incluyen:

- Efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.). Asegúrese de buscar atención de emergencia si usted nota que se vuelve depresivo o tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que quiera considerar pedirle a un familiar o amigo cercano que le ayuden a estar alerta de los signos de depresión o cambios en su comportamiento
- Trastornos graves en los ojos
- Trastornos dentales y periodontales: Se han comunicado trastornos de los dientes y de las encías en pacientes que toman Rebetol en combinación con (peg) interferón alfa-2b. Usted se debe cepillar los dientes cuidadosamente dos veces al día y tener revisiones dentales de forma regular. Además, algunos pacientes pueden tener vómitos. Si usted tiene esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después
- Incapacidad en algunos niños y adolescentes de alcanzar una estatura de adulto completa
- Incremento de la hormona relacionada con su tiroides (TSH) en niños y adolescentes

Población pediátrica

Si usted está a cargo de un niño y su médico decide no posponer el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b hasta la edad adulta, es importante entender que este tratamiento de combinación induce a una inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Además, han ocurrido estos acontecimientos en pacientes que toman Rebetol:

Hemolisis: Rebetol puede provocar una descomposición en los glóbulos rojos causando anemia, la cual puede deteriorar su función cardíaca o empeorar los síntomas de la enfermedad cardíaca.

Pancitopenia: Rebetol puede provocar una disminución en su recuento de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos cuando se usa en combinación con peginterferón.

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 este medicamento y/o cambiar la duración del tratamiento.
- Si presenta o desarrolla problemas renales o hepáticos graves se suspenderá este tratamiento.

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

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

- es una mujer en **edad fértil** (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- es un **hombre** y su pareja femenina está en edad fértil (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- ha tenido previamente una enfermedad del **corazón** o tiene una enfermedad del corazón.
- tiene otro problema de **hígado** adicional a la infección por hepatitis C.
- tiene problemas con sus **riñones**.

- tiene **VIH** (virus de inmunodeficiencia humana) o alguna vez ha tenido problemas con su sistema inmunológico.

Consultar el Prospecto de (peg) interferón alfa para obtener más información detallada de estos problemas de seguridad.

Recordatorio: Lea la sección “Advertencias y precauciones” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol antes de comenzar la administración conjunta.

Uso en niños y adolescentes

Si el niño pesa menos de 47 kg o no puede tragar, está disponible la solución oral de Rebetol.

Uso de Rebetol con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- azatioprina, un medicamento que suprime su sistema inmunológico, que utilizado en combinación con Rebetol pueden elevar su riesgo de desarrollar trastornos graves de la sangre.
- medicamentos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) – [inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (**NRTI**), y/o terapia antirretroviral combinada (**TARc**):
 - Tomando este medicamento en combinación con interferón alfa y un medicamento 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 este medicamento 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 Rebetol 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 coinfectados con una avanzada enfermedad del hígado que estén recibiendo TARc 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: Lea la sección “Otros medicamentos” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol antes de comenzar la administración conjunta con este medicamento.

Embarazo y lactancia

Si esta **embarazada** no debe tomar este medicamento. Este medicamento 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 una prueba de embarazo y dar negativo antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 9 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe

utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante 9 meses después de la última dosis. 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 una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

Usted o su pareja femenina deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome Rebetol y durante los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Consúltelo con su médico (ver sección “No tome Rebetol”).

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

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no afecta su capacidad de conducir o manejar máquinas; sin embargo, otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol pueden 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.

Rebetol contiene lactosa

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de lactosa por cápsula.

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

Rebetol contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Rebetol

Información general sobre la toma de este medicamento:

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

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

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

Adultos

La dosis recomendada y la duración del tratamiento con Rebetol dependen del peso del paciente y de los medicamentos que están siendo utilizando en la combinación.

Uso en niños y adolescentes

La dosis en niños a partir de 3 años de edad y en adolescentes depende del peso de la persona y de los medicamentos que están siendo utilizando en la combinación. La dosis recomendada de Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b se muestra en la tabla siguiente.

Dosis de Rebetol basada en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en niños a partir de 3 años de edad y en adolescentes		
Si el niño/adolescente pesa (kg)	Dosis diaria habitual de Rebetol	Número de cápsulas de 200 mg
47 - 49	600 mg	1 cápsula por la mañana y 2 cápsulas por la noche
50 - 65	800 mg	2 cápsulas por la mañana y 2 cápsulas por la noche
> 65	Ver dosis de adulto	

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

Recordatorio: Este medicamento se utiliza en combinación con otros medicamentos para la infección por hepatitis C. Para obtener una información completa, asegúrese de leer la sección “Cómo usar” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol.

Si toma más Rebetol del que debe

Comuníquese a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Si olvidó tomar Rebetol

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.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos enumerados en esta sección se observaron principalmente cuando se utilizó ribavirina en combinación con medicamentos que contienen interferón.

Cuando este medicamento se utilizó en combinación con otros medicamentos para tratar la hepatitis C (también llamados antivirales de acción directa) en estudios clínicos en adultos, los efectos adversos comunicados más frecuentemente asociados con este medicamento fueron anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), náuseas, vómitos, cansancio, fatiga, insomnio (dificultad para dormir), tos, falta de aliento, picazón y erupción.

Consulte también los prospectos de los otros medicamentos que se utilizan en combinación con ribavirina para obtener información sobre los efectos adversos de esos medicamentos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos:

- dolor en el 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 las cápsulas duras de este medicamento y un medicamento con interferón alfa **en adultos**:

Efectos adversos comunicados de forma muy frecuente (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, boca seca, faringitis (dolor de garganta),
- diarrea, mareos, fiebre, síntomas similares de gripe, dolor de cabeza, náuseas, escalofríos violentos, infección por virus, vómitos, debilidad,
- pérdida de apetito, disminución de peso, dolor de estómago,
- piel seca, irritación, caída del cabello, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Efectos adversos comunicados de forma frecuente (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, trastorno dental
- 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 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.

Efectos adversos comunicados de forma poco frecuente (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.

Efectos adversos comunicados de forma rara (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, disminución de peso, articulaciones doloridas e inflamadas, lesiones en la piel y glándulas inflamadas),
- vasculitis.

Efectos adversos comunicados de forma muy rara (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- suicidio,
- derrame cerebral (accidente cerebrovascular).

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

- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas,
- manía (entusiasmo excesivo o poco razonable),
- pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), derrame pericárdico [acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón],
- cambio de color de la lengua.

Efectos adversos en niños y adolescentes

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

Efectos adversos comunicados de forma muy frecuente (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 del 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, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Efectos adversos comunicados de forma frecuente (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 del comportamiento, dificultad para concentrarse, inestabilidad emocional, desfallecimiento, sensación de ansiedad o nerviosismo, sensación de frío, sensación de confusión, pérdida de interés, sensación de inquietud, sentirse con sueño, falta de interés o atención, cambios de humor, pena, sueño de baja calidad, sonambulismo, intención de suicidio, problemas para dormir, sueños raros, deseos de autolesionarse,
- infecciones bacterianas, resfriado común, infecciones por hongos, visión anormal, ojos secos o llorosos, infección de oído, dolor, irritación o infección de los ojos, alteraciones en el gusto, alteraciones en la voz, herpes febril, tos, glándulas inflamadas, hemorragia nasal, dolor en la boca, faringitis (dolor de garganta), respiración rápida, infecciones respiratorias, labios agrietados y grietas en la comisura de la boca, respiración rápida, sinusitis, estornudos, llagas en la boca, llagas en la lengua, taponamiento o goteo nasal, dolor de garganta, dolor en los dientes, absceso en los dientes, alteración en los dientes, vértigo (sensación de mareo), debilidad.
- dolor en el pecho, enrojecimiento de la cara, palpitaciones (latidos fuertes en el corazón), pulsaciones altas,
- función anormal del hígado,
- reflujo ácido, dolor de espalda, orinar en la cama, estreñimiento, trastorno gastroesofágico o rectal, incontinencia, aumento del apetito, inflamación de la mucosa del estómago y del intestino, malestar de estómago, heces blandas,
- trastornos al orinar, infección del tracto urinario,
- 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, 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).

Efectos adversos comunicados de forma poco frecuente (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.

Este medicamento en combinación con un medicamento con interferón alfa también puede producir:

- anemia aplásica, aplasia de la serie roja (que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe 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), necrolisis epidérmica tóxica (aparición de ampollas y descamación de la capa superior de la piel).

También se han comunicado los siguientes efectos adversos para este medicamento en combinación con un medicamento 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 de la retina, 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).

Este medicamento en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b también puede producir:

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

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

Si es un paciente coinfectado con VHC/VIH que está tomando un tratamiento anti-VIH, la administración añadida de este medicamento y peginterferón alfa puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función hepática (por la terapia antiretroviral combinada (TARc) e incrementar el riesgo de acidosis láctica, fallo hepático y desarrollo de alteraciones de la sangre (reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas) (NRTI).

En pacientes coinfectados con VHC/VIH que están tomando TARc, los siguientes efectos adversos se han producido con la administración de Rebetol cápsulas duras en combinación con peginterferón alfa-2b (no listados anteriormente en los efectos adversos en adultos):

- pérdida de apetito,
- dolor de espalda,
- disminución de los linfocitos CD4,
- metabolismo deficiente de las grasas,
- hepatitis,
- dolor en las extremidades,
- candidiasis oral (aftas en la boca),

- obtención de valores sanguíneos anormales en los análisis de laboratorio.

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 [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rebetol

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice este medicamento sin consultarlo antes con su médico o farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de las cápsulas duras.

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

Composición de Rebetol

- El principio activo es ribavirina 200 mg.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (40 mg), croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. El cuerpo de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio (E-171). La impresión del cuerpo de la cápsula contiene goma laca, propilenglicol (E-1520), hidróxido de amonio y agente colorante (E-132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es una cápsula dura blanca, opaca, impresa con tinta azul.

Este medicamento se encuentra disponible en diferentes presentaciones de 84, 112, 140 ó 168 cápsulas de 200 mg, que deben tragarse.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Su médico le prescribirá la presentación que es mejor para usted.

Titular de la Autorización de Comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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

Prospecto: información para el usuario

Rebetol 40 mg/ml solución oral ribavirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este 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 Rebetol y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebetol
3. Cómo usar Rebetol
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rebetol
6. Contenido del envase e información adicional

Este prospecto contiene información para pacientes pediátricos (niño o adolescente, de 3 a 17 años de edad), o para sus padres, o para su cuidador.

1. Qué es Rebetol y para qué se utiliza

Rebetol contiene el principio activo llamado ribavirina. Este medicamento frena la multiplicación del virus de la hepatitis C. Rebetol no se debe utilizar solo.

La combinación de Rebetol y otros medicamentos se utiliza para tratar a pacientes que tienen hepatitis C crónica (VHC). Se puede usar Rebetol en pacientes pediátricos (niños a partir de 3 años de edad y adolescentes) no tratados previamente y sin enfermedad hepática grave.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Rebetol

No tome Rebetol

No tome Rebetol si algo de lo que se indica a continuación le ocurre a usted o al niño que está a su cargo.

Si no está seguro, **consulte con su médico** o farmacéutico antes de tomar Rebetol.

- es **alérgico** a la ribavirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está **embarazada o planea quedarse embarazada** (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- está **en periodo de lactancia**.
- tuvo un problema grave de **corazón** durante los 6 últimos meses.
- tiene cualquier **trastorno sanguíneo**, como anemia (bajo recuento celular en sangre), talasemia, anemia de células falciformes.

Recordatorio: Lea la sección “No tome” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con este medicamento.

Advertencias y precauciones

Hay algunas reacciones adversas graves que se asocian con el tratamiento de combinación de ribavirina con (peg) interferón alfa. Estas reacciones incluyen:

- Efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.). Asegúrese de buscar atención de emergencia si usted nota que se vuelve depresivo o tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que quiera considerar pedirle a un familiar o amigo cercano que le ayuden a estar alerta de los signos de depresión o cambios en su comportamiento
- Trastornos graves en los ojos
- Trastornos dentales y periodontales: Se han comunicado trastornos de los dientes y de las encías en pacientes que toman Rebetol en combinación con (peg) interferón alfa-2b. Usted se debe cepillar los dientes cuidadosamente dos veces al día y tener revisiones dentales de forma regular. Además, algunos pacientes pueden tener vómitos. Si usted tiene esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después
- Incapacidad en algunos niños y adolescentes de alcanzar una estatura de adulto completa
- Incremento de la hormona relacionada con su tiroides (TSH) en niños y adolescentes

Población pediátrica

Si usted está a cargo de un niño y su médico decide no posponer el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b hasta la edad adulta, es importante entender que este tratamiento de combinación induce a una inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Además, han ocurrido estos acontecimientos en pacientes que toman Rebetol:

Hemolisis: Rebetol puede provocar una descomposición en los glóbulos rojos causando anemia, la cual puede deteriorar su función cardíaca o empeorar los síntomas de la enfermedad cardíaca.

Pancitopenia: Rebetol puede provocar una disminución en su recuento de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos cuando se usa en combinación con peginterferón.

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 este medicamento y/o cambiar la duración del tratamiento.
- Si presenta o desarrolla problemas renales o hepáticos graves se suspenderá este tratamiento.

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

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

- es una mujer en **edad fértil** (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- es un **hombre** y su pareja femenina está en edad fértil (ver sección “Embarazo y lactancia”).
- ha tenido previamente una enfermedad del **corazón** o tiene una enfermedad del corazón.
- tiene otro problema de **hígado** adicional a la infección por hepatitis C.
- tiene problemas con sus **riñones**.
- tiene **VIH** (virus de inmunodeficiencia humana) o alguna vez ha tenido problemas con su sistema inmunológico.

Consultar el Prospecto de (peg) interferón alfa para obtener más información detallada de estos problemas de seguridad.

Recordatorio: Lea la sección “Advertencias y precauciones” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol antes de comenzar la administración conjunta.

Uso de Rebetol con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo está tomando, ha tomado recientemente o pudieran tener que tomar:

- azatioprina, un medicamento que suprime su sistema inmunológico, que utilizado en combinación con Rebetol pueden elevar su riesgo de desarrollar trastornos graves de la sangre.
- medicamentos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) – [inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (**NRTI**), y/o terapia antirretroviral combinada (**TARc**)]:
 - Tomando este medicamento en combinación con interferón alfa y un medicamento 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 este medicamento 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 Rebetol 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 coinfectados con una avanzada enfermedad del hígado que estén recibiendo TARc 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: Lea la sección “Otros medicamentos” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol antes de comenzar la administración conjunta con este medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está **embarazada** no debe tomar este medicamento. Este medicamento 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 una prueba de embarazo y dar negativo antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 9 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante 9 meses después de la última dosis. 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 una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.
Usted o su pareja femenina deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome Rebetol y durante los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Consúltelo con su médico (ver sección “No tome Rebetol”).

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

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no afecta su capacidad de conducir o manejar máquinas; sin embargo, otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol pueden 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.

Rebetol contiene alcohol bencílico (E-1519)

Este medicamento contiene 0,5 mg de alcohol bencílico por ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Rebetol contiene propilenglicol (E-1520)

Este medicamento contiene 100,3 mg de propilenglicol en cada ml.

Rebetol contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 23,8 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis diaria. Esto equivale al 1,19 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Rebetol contiene benzoato de sodio (E-211)

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio en cada ml.

Rebetol contiene sorbitol (E-420)

Este medicamento contiene 142 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.

Rebetol contiene sacarosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Puede producir caries.

3. Cómo usar Rebetol

Información general sobre la toma de este medicamento:

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

La dosis en niños a partir de 3 años de edad y en adolescentes depende del peso de la persona y de los medicamentos que están siendo utilizando en la combinación. La dosis recomendada de Rebetol en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b se muestra en la tabla siguiente.

Rebetol solución oral		
Dosis habitual para ser utilizada con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en niños a partir de 3 años de edad y en adolescentes		
Si el paciente pesa estos kg	Mida y administre esta dosis	
	Dosis Matinal	Dosis Nocturna
10-12	2 ml	2 ml
13-14	3 ml	2 ml
15-17	3 ml	3 ml
18-20	4 ml	3 ml
21-22	4 ml	4 ml
23-25	5 ml	4 ml
26-28	5 ml	5 ml
29-31	6 ml	5 ml
32-33	6 ml	6 ml
34-36	7 ml	6 ml
37-39	7 ml	7 ml
40-41	8 ml	7 ml
42-44	8 ml	8 ml
45-47	9 ml	8 ml

1. Medir:

Puede medir la dosis con la jeringa para uso oral que se proporciona.

La jeringa de plástico para uso oral consta de dos partes, un cuerpo opaco, y un émbolo blanco que encaja en el cuerpo.

El émbolo está marcado con marcas de 0,5 ml que empiezan en 1,5 ml (en la parte de arriba del émbolo) y terminan en 10 ml.



A. Inserte la jeringa dosificadora encajada en el frasco de Rebetol solución oral.



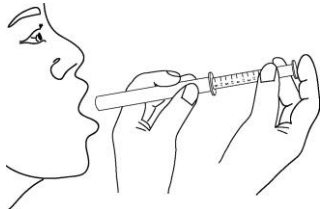
B. Mientras mantiene la punta en el líquido, tire del émbolo hacia fuera. Cuando la solución llene la jeringa, verá subir los números en el émbolo, esto es 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, etc.

Recuerde: Su médico puede haber cambiado la cantidad, basándose en los resultados de los últimos análisis.

C. Tire del émbolo hacia fuera hasta que pueda leer el número correcto de ml de dosis que está midiendo.

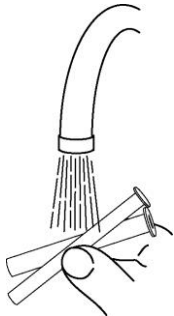
D. Saque la jeringa para uso oral fuera del frasco y compruebe que ve que aparece la cantidad correcta en la parte más baja de la jeringa. Si contiene demasiado o demasiado poco, inténtelo de nuevo hasta que tenga la cantidad correcta.

2. Administrar:



Intente que la jeringa para uso oral no toque el interior de la boca. Mantenga la jeringa en la boca y libere la dosis dentro de su boca (o en la boca del paciente que está cuidando) empujando el émbolo. Trague la dosis.

3. Aclarar:



Si la jeringa ha tocado el interior de la boca, aclárela con agua antes de insertarla de nuevo en el frasco.

La jeringa deberá aclararse con agua después de cada uso para evitar que quede pegajosa.

4. Tomar el medicamento

Tome o administre por la boca la dosis prescrita por la mañana y por la noche, con una comida.

Recordatorio: Este medicamento se utiliza en combinación con otros medicamentos para la infección por hepatitis C. Para obtener una información completa, asegúrese de leer la sección “Cómo usar” del Prospecto de otros medicamentos utilizados en combinación con Rebetol.

Si toma más Rebetol del que debe

Comuníquese a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Si olvidó tomar Rebetol

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.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos enumerados en esta sección se observaron principalmente cuando se utilizó ribavirina en combinación con medicamentos que contienen interferón.

Consulte también los prospectos de los otros medicamentos que se utilizan en combinación con ribavirina para obtener información sobre los efectos adversos de esos medicamentos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento de combinación con otros medicamentos:

- dolor en el 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.

Niños y adolescentes

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

Efectos adversos comunicados de forma muy frecuente (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 del 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, picor, dolor muscular, malestar en los músculos, dolor en articulaciones y músculos, erupción cutánea.

Efectos adversos comunicados de forma frecuente (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 del comportamiento, dificultad para concentrarse, inestabilidad emocional, desfallecimiento, sensación de ansiedad o nerviosismo, sensación de frío, sensación de confusión, pérdida de interés, sensación de inquietud, sentirse con sueño, falta de interés o atención, cambios de humor, pena, sueño de baja calidad, sonambulismo, intención de suicidio, problemas para dormir, sueños raros, deseos de autolesionarse,
- infecciones bacterianas, resfriado común, infecciones por hongos, visión anormal, ojos secos o llorosos, infección de oído, dolor, irritación o infección de los ojos, alteraciones en el gusto, alteraciones en la voz, herpes febril, tos, glándulas inflamadas, hemorragia nasal, dolor en la boca, faringitis (dolor de garganta), respiración rápida, infecciones respiratorias, labios agrietados y grietas en la comisura de la boca, respiración rápida, sinusitis, estornudos, llagas en la boca, llagas en la lengua, taponamiento o goteo nasal, dolor de garganta, dolor en los dientes, absceso en los dientes, alteración en los dientes, vértigo (sensación de mareo), debilidad,
- dolor en el pecho, enrojecimiento de la cara, palpitaciones (latidos fuertes en el corazón), pulsaciones altas,
- función anormal del hígado
- reflujo ácido, dolor de espalda, orinar en la cama, estreñimiento, trastorno gastroesofágico o rectal, incontinencia, aumento del apetito, inflamación de la mucosa del estómago y del intestino, malestar de estómago, heces blandas,
- trastornos al orinar, infección del tracto urinario,
- 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, 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).

Efectos adversos comunicados de forma poco frecuente (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,
- 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.

Adultos

Rebetol cuando se utiliza en combinación con antivirales de acción directa:

Cuando este medicamento se utilizó en combinación con otros medicamentos para tratar la hepatitis C (también llamados antivirales de acción directa) en estudios clínicos en adultos, los efectos adversos comunicados más frecuentemente asociados con este medicamento fueron anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), náuseas, vómitos, cansancio, fatiga, insomnio (dificultad para dormir), tos, falta de aliento, picazón y erupción.

Los siguientes *efectos adversos* se han producido con la combinación de este medicamento y medicamentos con interferón alfa **en adultos, pero no en niños:**

Efectos adversos comunicados de forma frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución de ciertas células blancas de la sangre llamadas leucocitos que ayudan a luchar contra la infección, exceso de azúcar en sangre, niveles bajos de calcio en sangre,
- amnesia, llanto, encías sangrantes, sensación de cansancio, reacción de ira, alteración de la memoria, trastorno mental,
- soplo cardíaco (sonido anormal del latido cardíaco), dificultad al respirar, tensión baja o alta,
- visión borrosa, cambios en la audición, pitido de oídos, dolor de oídos, distensión intestinal, sensación de ardor en la lengua, alteración en el gusto, pérdida del gusto, boca seca, migraña, tos no productiva sed,
- alteración de la orina, orinar más de lo habitual,
- colon irritado, irritación de la glándula prostática, gas intestinal (flato),
- ictericia (piel amarillenta),
- alteración de los ovarios, dolor de mama, pérdida de interés en el sexo o incapacidad para practicarlo, problema de erección,
- textura anormal del cabello, artritis, psoriasis, espasmos musculares, manos o tobillos inflamados o hinchados, inflamación de la cara, inestabilidad al caminar, trastorno hídrico.

Efectos adversos comunicados de forma poco frecuente (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.

Efectos adversos comunicados de forma rara (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, disminución de peso, articulaciones doloridas e inflamadas, lesiones en la piel y glándulas inflamadas),
- vasculitis.

Efectos adversos comunicados de forma muy rara (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- suicidio,
- derrame cerebral (accidente cerebrovascular).

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

- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas,
- manía (entusiasmo excesivo o poco razonable),
- pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), derrame pericárdico [acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón],
- cambio de color de la lengua.

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

Este medicamento en combinación con un medicamento con interferón alfa también puede producir:

- anemia aplásica, aplasia de la serie roja (que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe 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), necrolisis epidérmica tóxica (aparición de ampollas y descamación de la capa superior de la piel).

También se han comunicado los siguientes efectos adversos para este medicamento en combinación con un medicamento 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 de la retina, 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).

Este medicamento en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b también puede producir:

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

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

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 [Apéndice X](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rebetol

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Una vez abierto el frasco, la solución oral puede utilizarse durante 1 mes.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice este medicamento sin consultarlo antes con su médico o farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de la solución.

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

Composición de Rebetol

- El principio activo es ribavirina 40 mg/ml.
- Los demás componentes son citrato sódico, ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio (E-211), glicerol, sacarosa, sorbitol líquido (cristalizante) (E-420), propilenglicol (E-1520), agua purificada y aroma natural y artificial a chicle que contiene alcohol bencílico (E-1519) y propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Esta solución se acondiciona en frascos de vidrio ámbar de 118 ml de tamaño que contienen 100 ml de solución oral.

Se proporciona para medir la dosis una jeringa dosificadora para uso oral de 10 ml.

Titular de la Autorización de Comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Francia

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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