

## 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**).

<b>Tabla 1</b> 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).

<b>Tabla 2</b> Manejo de reacciones adversas		
Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Rebetol* si:	Suspender Rebetol si:
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardiaca	< 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.

<b>Tabla 3</b> Modificación de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal	
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Dosis (diaria) de Rebetol</b>
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 3<sup>a</sup> y la 7<sup>a</sup> 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 monoinfectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden controlar reduciendo la dosis, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con 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  $\geq 11$  g/dl (mujeres);  $\geq 12$  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<sub>0-12</sub> 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.

## **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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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.

<b>Tabla 4</b> 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	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
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
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy frecuentes:	Hipotiroidismo
Frecuentes:	Hipertiroidismo, virilización
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito aumentado, apetito disminuido
Frecuentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo

<b>Tabla 4</b> 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	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Frecuentes:	Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, problemas de concentración, somnolencia, alteración de la atención, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, hiperactividad psicomotora
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Palidez, rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Función hepática anormal
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Dolor en una extremidad, dolor de espalda, contractura muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Eneuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal. <u>Masculino</u> : dolor testicular
Poco frecuentes:	<u>Femenino</u> : dismenorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, malestar, irritabilidad

<b>Tabla 4</b> 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	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, sensación de frío
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
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.

<b>Tabla 5</b> Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Infección vírica, faringitis

<b>Tabla 5</b> Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
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*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
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
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
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
Raros:	Crisis (convulsiones)*
Muy raros:	Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, polineuropatía*
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías

<b>Tabla 5</b> Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
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*
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo, audición alterada/perdida, tinnitus, dolor de oídos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Palpitación, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raros:	Cardiomiopatía, arritmia*
Muy raros:	Isquemia cardíaca*
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico*, pericarditis*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raros:	Vasculitis
Muy raros:	Isquemia periférica*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
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*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raros:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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

<b>Tabla 5</b> Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Rebetol con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
	tóxica*, eritema multiforme*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
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*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raros:	Síndrome nefrótico*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
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)*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
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
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **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/m<sup>2</sup> 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.**

<b>Tabla 6</b> Tasa de respuesta virológica sostenida (n <sup>a,b</sup> (%) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes n = 107		
	<b>24 semanas</b>	<b>48 semanas</b>
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 <sup>c</sup>	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/m<sup>2</sup> 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**.

<b>Tabla 7</b> Respuesta virológica sostenida: niños y adolescentes no tratados previamente	
	<b>Rebetol 15 mg/kg/día</b> + <b>interferón alfa-2b 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 veces por semana</b>
Respuesta global <sup>a</sup> (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  $AUC_{\text{if}}$  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  $C_{\text{máx}}$ ), 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  $AUC_{\text{if}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  aumentaron en un 70 %). Es posible que el aumento de la biodisponibilidad ocurrido en este estudio se debiera a un retraso en el tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. En el ensayo 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<sub>0-t</sub> y de la C<sub>máx</sub>) en pacientes con disfunción renal en comparación con los pacientes de control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). El AUC<sub>0-t</sub> 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<sub>0-t</sub> 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.

### 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/m<sup>2</sup>/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.

<b>Tabla 8.</b> 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		
<b>PARÁMETRO</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	<b>Interferón alfa-2b</b> 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 veces por semana (n = 54)
T <sub>máx</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) para Rebetol; AUC<sub>0-24</sub> (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**

06/2021

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