

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No.13 DE 2018**  
**14 DE JUNIO DE 2018**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. INCLUSIONES Y EXCLUSIONES EN EL LISTADO DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
  - 3.3 UNIFICACIONES

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

### 3.1. INCLUSIONES Y EXCLUSIONES EN EL LISTADO DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

#### 3.1.1. EPINEFRINA (ADRENALINA) SOLUCIÓN INYECTABLE

EPINEFRINA (ADRENALINA)	SOLUCIÓN INYECTABLE	1 mg/1mL
EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	1.10 mg/1mL
EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	0.55 mg/1mL

**Fecha:** 13/06/2018

**Interesado:** Dirección de Medicamentos y Productos biológicos  
Invima

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión de la Adrenalina solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente al estado de desabastecimiento del medicamento en el país, dada la baja disponibilidad debida a diferentes situaciones de los titulares de los Registros sanitarios de este medicamento.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud del interesado teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado de medicamentos vitales no disponibles que incluye:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de

la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. La inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas hace exigible la evaluación de la eficacia y seguridad por la correspondiente sala especializada de la Comisión Revisora.

3. El Proceso de la evaluación farmacológica realizado por la Sala especializada de la Comisión Revisora evaluando la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos, plan de gestión de riesgos), tiene en cuenta las siguientes características:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. Información sobre el medicamento Succinilcolina:

Las indicaciones aprobadas en la evaluación farmacológica del medicamento incluyen: Broncodilatador, tratamiento del shock anafiláctico y

reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos

5. El medicamento ha sido incluido en las normas farmacológicas 16.2.0.0.N10, 7.4.0.0.N10 y 7.7.0.0.N10

6. Se ha verificado no existen otras alternativas que suplan las indicaciones anotadas

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba la inclusión en forma temporal del medicamento Succinilcolina en las formas farmacéuticas y concentraciones que se relacionan a continuación en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles para ser usada en las indicaciones aprobadas por la sala especializada de la comisión revisora de acuerdo con lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente

EPINEFRINA (ADRENALINA)	SOLUCIÓN INYECTABLE	1 mg/1mL
EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	1.10 mg/1mL
EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	0.55 mg/1mL

Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### 3.1.2. YODOPOVIDONA SOLUCION OFTALMICA

YODO POVIDONA COMPLEJO EQUIVALENTE A YODO ELEMENTAL	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	50 mg / mL equivalente a 5 mg de yodo elemental
YODOPOVIDONA COMPLEJO EQUIVALENTE A DE YODO ELEMENTAL	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	25 mg / mL equivalente a 2,5 mg de yodo elemental

Fecha: **05/06/2018**

Interesado: **Ministerio de Salud y protección Social y Dirección de Medicamentos y Productos biológicos Invima**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión de **YODOPOVIDONA solución oftálmica** en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que cumple con los criterios establecidos en el Decreto 481/2004 y se encuentra en desabastecimiento

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud del interesado teniendo en cuenta la siguiente información:

**1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado de medicamentos vitales no disponibles que incluye:**

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

**2. La inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas hace exigible la evaluación de la eficacia y seguridad por la correspondiente sala especializada de la Comisión Revisora.**

**3. El Proceso de la evaluación farmacológica realizado por la Sala especializada de la Comisión Revisora evaluando la eficacia y seguridad del**

medicamento (estudios preclínicos y clínicos, plan de gestión de riesgos), tiene en cuenta las siguientes características:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

#### 4. Información sobre el medicamento Iodopovidona solución oftálmica

Las indicaciones aprobadas en la evaluación farmacológica del medicamento: esta indicado en la asepsia del campo quirurgico o en heridas abiertas. Util en el manejo prequirurgico de cirugía oftálmica. Uso en neonatos para prevenir la oftalmia neonatrum.

5. El medicamento ha sido incluido en las normas farmacológicas 11.3.4.0.N10

6. Se ha verificado no existen otras alterativas para el tratamiento de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis a partir de los 2 años de edad.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba la inclusión en forma temporal del medicamento solicitado en las formas farmacéuticas y concentraciones que se relacionan a continuación, en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles para ser usada en las indicaciones aprobadas por la sala especializada de la comisión revisora de acuerdo con lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente

YODO POVIDONA COMPLEJO  
EQUIVALENTE A YODO ELEMENTAL  
YODOPOVIDONA COMPLEJO

SOLUCIÓN OFTÁLMICA  
SOLUCIÓN OFTÁLMICA

50 mg / mL equivalente a  
5 mg de yodo elemental  
25 mg / mL equivalente a

EQUIVALENTE A DE YODO  
ELEMENTAL

2,5 mg de yodo elemental

**Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

### 3.1.2. SULFACETAMIDA SOLUCION OFTALMICA

SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	100 mg / 1mL - (10%)
SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	150 mg / 1 mL
SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	300 mg / 1mL (30%)

**Fecha:** 05/06/2018  
**Interesado:** Ministerio de Salud y protección Social y Dirección de Medicamentos y Productos biológicos Invima

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión de sulfacetamida solución oftálmica en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que cumple con los criterios establecidos en el Decreto 481/2004 y se encuentra en desabastecimiento

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud del interesado teniendo en cuenta la siguiente información:

**1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado de medicamentos vitales no disponibles que incluye:**

**El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. La inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas hace exigible la evaluación de la eficacia y seguridad por la correspondiente sala especializada de la Comisión Revisora.

3. El Proceso de la evaluación farmacológica realizado por la Sala especializada de la Comisión Revisora evaluando la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos, plan de gestión de riesgos), tiene en cuenta las siguientes características:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. Información sobre el medicamento Sulfacetamida sódica solución oftálmica



Las indicaciones aprobadas en la evaluación farmacológica del medicamento: infecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la sulfacetamida.

5. El medicamento ha sido incluido en las normas farmacológicas 11.3.3.0.N10

6. Se ha verificado que a corto plazo no hay suficientes alternativas para el tratamiento de infecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la sulfacetamida.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba la inclusión en forma temporal del medicamento solicitado en las formas farmacéuticas y concentraciones que se relacionan a continuación, en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles para ser usada en las indicaciones aprobadas por la sala especializada de la comisión revisora de acuerdo con lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente

SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	100 mg / 1mL - (10%)
SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	150 mg / 1 mL
SULFACETAMIDA SÓDICA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	300 mg / 1mL (30%)

Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### 3.3 UNIFICACION DE INDICACIONES

#### 3.3.1 RIBAVIRINA

Fecha: 01/06/2018  
Interesado: Dirección de Medicamento y productos biológicos Invima

El Ministerio de Salud y Protección Social desarrollo la guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas que cursan con infección por Hepatitis viral crónica, donde se adoptaron los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud que incluye el uso de Ribavirina. Actualmente se encuentran diferentes Registros sanitarios para este medicamento, con diferentes indicaciones y formas farmacéuticas sólidas de uso oral. A continuación se presenta la unificación de la información farmacológica de este medicamento en aras de mejorar la disponibilidad para los pacientes.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ribavirina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

**200 mg**

**Forma farmacéutica:**

**Cápsula dura y tableta/comprimido recubierto**

**Indicaciones:**

- Como antiviral en influenza, fiebre de Lassa, hepatitis A, B Y C.
- Indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica como parte de un régimen de combinación.
- Para el uso en pacientes con hepatitis crónica C y con concentraciones normales persistentes de alanina- aminotransferasa (ALT)
- Para el uso en pacientes coinfectados por el VHC Y VIH en asociación con peginterferón ALFA - 2A.
- En combinación con interferón alfa-2B pegilado o con interferón alfa-2B para el tratamiento de la hepatitis c crónica en pacientes adultos no tratados previamente con interferón alfa o que han recidivado después

de la terapia con interferón alfa en pacientes de 18 años de edad o más y presentar enfermedad hepática compensada.

### Contraindicaciones:

- **Menores de dos años**
- **Antecedentes de hipersensibilidad a la Ribavirina o a cualquier componente de la cápsula/tableta.**
- **Antecedentes de enfermedad cardíaca previa severa, incluso enfermedad cardíaca inestable o no controlada, dentro de los previos seis meses.**
- **Mujeres embarazadas. El tratamiento combinado con Ribavirina no debe iniciarse hasta tanto no se haya recibido un informe de resultado negativo a prueba de embarazo, obtenido inmediatamente antes de instituir el tratamiento.**
- **Hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas.**
- **Mujeres en período de lactancia.**
- **Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia drepanocítica).**
- **Afecciones médicas severas, debilitantes, incluidos pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina < 50 mL/minuto.**
- **Existencia o antecedentes de afección psiquiátrica severa, particularmente depresión severa, ideas suicidas o intento de suicidio.**
- **Trastorno hepático severo o enfermedad (cirrosis) hepática descompensada.**
- **Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.**
- **Consultar la información para prescripción de PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b para contraindicaciones adicionales.**

## Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Según los resultados de estudios clínicos, el uso de la Ribavirina como Monoterapia no es eficaz, por lo que no debe usarse por sí sola.

## Riesgo de teratogénesis:

### Datos preclínicos:

Se ha demostrado un potencial teratogéno y/o embriocida significativo para la Ribavirina en todas las especies animales en que se efectuaron estudios adecuados, ocurriendo a dosis de un décimo o a un vigésimo de la dosis humana recomendada. Se observaron deformaciones del cráneo, el paladar, el ojo, la mandíbula, las extremidades, el esqueleto y el tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénos aumentaron al incrementarse la dosis de Ribavirina. Hubo reducción de la supervivencia de fetos y crías. En los estudios en animales, la Ribavirina causó cambios en el semen a dosis inferiores a la dosis clínica.

## Pacientes mujeres:

La terapia con Ribavirina no debe usarse en mujeres embarazadas. Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en las pacientes que reciben el tratamiento.

El tratamiento con Ribavirina no debe iniciarse hasta no haberse recibido un resultado negativo para prueba de embarazo, inmediatamente antes de iniciarse la administración. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas deben usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después de haber concluido su administración; deben realizarse rutinariamente pruebas mensuales de embarazo durante todo este tiempo. Si ocurriese embarazo durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su suspensión, se debe informar a la paciente acerca del riesgo teratógico significativo de la Ribavirina para el feto.

#### Pacientes hombres y sus parejas mujeres:

Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en parejas de pacientes hombres que reciben tratamiento con Ribavirina.

La Ribavirina se acumula intracelularmente y es depurada muy lentamente por el cuerpo. No se sabe si la Ribavirina contenida en el semen ejercerá sus conocidos efectos teratógicos al fertilizar al óvulo. Los pacientes hombres y sus parejas mujeres en edad de gestar deben, por lo tanto, ser aconsejados acerca de usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Ribavirina y por los seis meses posteriores a su conclusión.

#### Carcinogénesis y mutagénesis:

Estudios convencionales de carcinogénesis en roedores con exposiciones bajas comparadas con la exposición humana en

condiciones terapéuticas (factor 0,1 en ratas y 1 en ratones), no reveló carcinogenicidad. Adicionalmente, en un estudio de 26 semanas usando el modelo de ratones de p53 (+/-) heterocigoto, la Ribavirina no produjo tumores con la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática aproximadamente 2,5 comparada con la exposición humana). Estos estudios no sugieren un potencial carcinogénico de Ribavirina en humanos.

La Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad in vivo e in vitro.

#### Hemólisis/anemia:

En los estudios clínicos se observó una reducción a < 10 g/dL en las concentraciones de hemoglobina hasta en el 14% de los pacientes tratados con Ribavirina en combinación con solución de Interferón alfa-2b. Aunque la Ribavirina no tuvo efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con la administración de Ribavirina puede causar un deterioro de la función cardíaca o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos tipos de efectos. Por consiguiente, Ribavirina debe administrarse con cautela en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b a pacientes con enfermedad cardíaca previa. Debe evaluarse la situación cardíaca del paciente antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse clínicamente durante el mismo; en caso de ocurrir cualquier deterioro, el tratamiento debe suspenderse.

### Hipersensibilidad aguda:

Si se observa una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, bronco constricción, anafilaxia), debe suspenderse inmediatamente la administración de Ribavirina en combinación con solución de PegInterferón alfa 2-b o de Interferón alfa-2b e instaurarse el tratamiento médico más apropiado. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

### Función hepática:

En raros casos se observó hepatotoxicidad, en algunos casos fatales, con la administración de Interferón alfa-2b. Cualquier paciente que evidencie anomalías significativas de la función hepática durante el tratamiento debe estar bajo vigilancia estrecha. El tratamiento debe suspenderse si los signos y síntomas progresan. La combinación de Ribavirina con PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b está contraindicada en presencia de trastornos hepáticos severos o de enfermedad hepática descompensada.

### Función renal:

Antes de iniciarse la administración de Ribavirina debe evaluarse la función renal de todos los pacientes.

### Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central (SNC):

En algunos pacientes se presentaron efectos severos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio, durante el tratamiento con la combinación de Ribavirina y PegInterferón alfa-2b o Interferón alfa-2b, incluso después de discontinuado el tratamiento o hasta 6 meses. Entre niños y adolescentes, tratados con Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b, se reportaron ideas suicidas e intento de suicidio con alta frecuencia, comparados con adultos (2.4 % vs 1 %) durante y hasta después de 6 meses de retirado el tratamiento. Como en los adultos, niños y adolescentes experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (depresión, labilidad emocional y somnolencia).

Otros efectos a nivel de SNC incluyendo comportamiento agresivo (algunas veces dirigidos a otros como ideales suicidas), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con alfa-inteferones. Los pacientes se les deben monitorear de cerca por signos y síntomas de trastornos psiquiátricos. Si tales síntomas aparecen, el potencial de seriedad de estos efectos indeseados debe ser tenido en cuenta por el médico y la necesidad de un adecuado tratamiento debe ser considerado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se identifica ideas suicidas, es recomendado que el tratamiento con Ribavirina y PegInterferón alfa-2b o interferón alfa-2b sea discontinuado y se le realice seguimiento psiquiátrico apropiadamente.



## **Pacientes con historial o existencia de condiciones psiquiátricas severas, o abuso de sustancias:**

**El uso de Ribavirina e interferón alfa-2b o PegInterferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historial de condiciones psiquiátricas severas está contraindicado. Si el tratamiento con Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b o interferón alfa-2b se justifica necesaria en pacientes con existencia o historial de condiciones severas, el tratamiento debe ser iniciado después de haberse asegurado un diagnóstico apropiado y un manejo terapéutico de las condiciones psiquiátricas.**

**Se puede asociar el tratamiento con interferones a síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en pacientes infectados HCV, con trastornos psiquiátricos y de uso de sustancias concomitantes. Si el tratamiento se justifica necesario en pacientes antes de presentar condiciones psiquiátricas o con trastornos en el uso de sustancias, para alcanzar adherencia exitosa al tratamiento con interferones, manejo adecuado de síntomas psiquiátricos y de uso de sustancias requiere una estrategia de revisión individualizada y monitoreo de síntomas frecuentes. Una temprana intervención para trato o desarrollo de síntomas neuro psiquiátricos y uso de sustancias es recomendada.**

## **Cardiovascular:**

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o corrientes, deben ser vigilados estrechamente. Deben tomarse electrocardiogramas a los pacientes con anomalías cardíacas previas, antes y durante el curso de tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supra ventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional pero pueden necesitar la suspensión del tratamiento.

#### Pacientes coinfectados con VIH/HCV:

Los pacientes que reciban tratamiento con NRTI y con Ribavirina e interferón alfa 2b o Peginterferon alfa 2b pueden estar en riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciben terapia HAART pueden tener un riesgo aumentado de descompensación y muerte. Agregar tratamiento con interferones alfa solos o en combinación con Ribavirina puede aumentar el riesgo en este grupo de pacientes.

#### Pruebas de laboratorio:

Antes de iniciarse el tratamiento deben efectuarse pruebas hemáticas y análisis de sangre normales (recuento sanguíneo completo [RSC] y

diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, creatinina sérica, pruebas de función hepática, ácido úrico) y pruebas de función tiroidea en todos los pacientes.

Los valores basales aceptables, que pueden considerarse como una guía antes de iniciar Ribavirina en combinación con solución de PegInterferón alfa-2b o de Interferón alfa-2b son:

Hemoglobina	12 g/dL (mujeres) 13 g/dL (hombres)
Plaquetas	100.000/mm <sup>3</sup>
Recuento de neutrófilos	1.500/mm <sup>3</sup>

O concentraciones de HET deben estar dentro de los límites normales

Estas evaluaciones de laboratorio deben realizarse antes y a las semanas 2 y 4 de tratamiento, así como periódicamente después, cuando sea clínicamente apropiado.

Para mujeres con potencial de gestar:

Las pacientes mujeres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores. Las parejas mujeres de pacientes hombres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores.

**El ácido úrico puede aumentar con Ribavirina debido a la hemólisis; por consiguiente, el potencial para desarrollar gota debe vigilarse cuidadosamente en los pacientes predispuestos.**

### **Dosificación y Grupo Etario:**

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

**Se debe consultar también la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C.**

### **Forma de Administración**

**Los capsulas o tabletas recubiertas de Ribavirina se administran por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) y coincidiendo con la ingesta de alimentos. Debido al potencial teratogénico de la Ribavirina, no se deben romper ni triturar.**

### **Posología**

#### **Dosis a administrar**

**La dosis de Ribavirina se basa en el peso corporal del paciente, *genotipo viral y del producto que se utiliza en combinación (ver tabla***

1). Ribavirina se administra por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) con la comida.

Tabla 1. Recomendaciones posológicas para Ribavirina según el medicamento utilizado en combinación		
Medicamento utilizado en combinación	Dosis diaria de Ribavirina	Número de tableta/cápsula de 200 mg
Antivirales de acción directa (AAD)	<75 kg=1.000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	=>75 kg=1.200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, por la noche)
PegIFN alfa-2a con AAD	<75 kg=1.000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	=>75 kg=1.200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, por la noche)
PegIFN alfa-2a sin AAD	Genotip 2/3 sin tratamiento previo	4 x 200 mg (2 por la mañana y 2 por la noche)
	Genotip 2/3/4 coinfectados por VIH	o 2 x 400 mg (1 por la mañana y 1 por la noche)
PegIFN alfa-2a sin AAD	800 mg	
	Genotip 1/4 Genotip 2/3 tratados previamente Genotip 1 coinfectado por VIH	5 x 200 mg (2 por la mañana y 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana

Tabla 1. Recomendaciones posológicas para Ribavirina según el medicamento utilizado en combinación		
Medicamento utilizado en combinación	Dosis diaria de Ribavirina	Número de tableta/cápsula de 200 mg
	<75 kg=1.000 mg  =>75 kg=1.200 mg	y 3 por la noche)
IFN alfa-2a sin AAD	<75 kg=1.000 mg  =>75 kg=1.200 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana y 3 por la noche)  6 x 200 mg (3 por la mañana y 3 por la noche)
PegIFN alfa-2a con o sin AAD	<65kg=800 mg	4 x 200 mg (2 por la mañana y 2 por la noche)
	65-80kg=1.000 mg	
	81-105kg=1.200 mg	5 (2 por la mañana y 3 por la noche)
	>105kg=1.400 mg	6 (3 por la mañana y 3 por la noche)  7 (3 por la mañana y 4 por la noche)

## Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de los medicamentos con los que se esté combinando Ribavarina y puede depender de los diferentes pacientes o de las características de los virus incluyendo genotipo; estado de co-infección, historial de tratamiento previo o de la respuesta al tratamiento.

Se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos que se utilizan en combinación con Ribavirina.

#### Ajuste de la dosis ante reacciones adversas

La modificación de la dosis de Ribavirina depende de los medicamentos con los que se esté combinando. Si el paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con Ribavirina, la dosis debe modificarse o interrumpirse, si es apropiado, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya en gravedad. La Tabla 2 proporciona normas para la modificación y la interrupción de las dosis basadas en la concentración de hemoglobina del paciente y en el estado cardíaco.

Tabla 2 Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento		
Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Ribavirina a [1] [2] si:	Interrumpir el tratamiento con Ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin historia de	<10 g/dl	<8.5 g/dl

Tabla 2 Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento		
Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Ribavirina a [1] [2] si:	Interrumpir el tratamiento con Ribavirina si:
cardiopatía		
Hemoglobina en pacientes con historia de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina $\geq 2$ g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas en el tratamiento (reducción permanente de la dosis)	$< 12$ g/dl tras 4 semanas de tratamiento de reducción de la dosis

**[1] Para pacientes que reciban una dosis de 1000 mg (>75 Kg) o 1200 mg (>75 Kg), la dosis de Ribavirina debe reducirse a 600 mg/día (administrados en un comprimido de 200mg por la mañana y dos comprimidos de 200mg por la noche). Si la alteración revierte, Ribavirina puede reiniciarse a una dosis de 600 mg diarios, e incrementarse posteriormente a 800mg diarios según el criterio del médico responsable. Sin embargo, no se recomiendan dosis más altas.**

**[2] Para pacientes que reciban una dosis de 800mg (<65 Kg)-1000 mg (65-80 Kg)-1200 mg (81-105 Kg) o de 1400 mg (>105 Kg), la primera reducción de la dosis de Ribavirina es de 200 mg/día (excepto en pacientes que reciban la dosis de 1400 mg, la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día). Si es necesario, la segunda reducción de la dosis de Ribavirina es de 200 mg/día adicionales. Los pacientes cuya dosis de Ribavirina se reduzca a 600mg diarios recibirán un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200mg por la noche.**

**Se debe consultar la ficha técnica de PegInterferón alfa o interferón alfa para obtener información adicional sobre el ajuste de dosis e interrupción del tratamiento en caso de reacción adversa grave potencialmente relacionada con estos medicamentos.**



## ***Poblaciones especiales***

### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal:***

En estos pacientes la pauta posológica recomendada de Ribavirina (ajustada en función de un peso corporal de 75 kg) da lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de la misma. Se debe reducir la dosis diaria total de Ribavirina en pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la Tabla 3

Tabla 3 Modificación de la dosis por insuficiencia renal	
Depuración de Creatinina	Dosis de Ribavirina (diaria)
30 a 50 ml/min	Alternar la dosis, 200 y 400 mg cada dos días
Menos de 30 ml/min	200 mg diarios
Hemodiálisis	200 mg diarios

El tratamiento se debe iniciar (o continuar si el daño renal se desarrolla durante el tratamiento) con extrema precaución y vigilando estrechamente las concentraciones de hemoglobina, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas a lo largo del periodo de tratamiento.

Si se desarrollan reacciones adversas graves o anomalías de laboratorio, si es apropiado, se debe interrumpir la administración de Ribavirina, hasta que las reacciones adversas se reduzcan o disminuyan en gravedad. Si la intolerancia persiste después de reestablecer el tratamiento con Ribavirina, se deberá interrumpir el tratamiento. No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

***Uso en pacientes con insuficiencia hepática:***

La función hepática no afecta a la farmacocinética de la Ribavirina. Por lo tanto, no se precisa ajuste de la dosis de Ribavirina en estos pacientes.

***Uso en pacientes mayores de 65 años de edad:***

La farmacocinética de la Ribavirina no parece verse afectada por la edad de forma relevante. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de Ribavirina debe evaluarse la función renal.

***Uso en pacientes menores de 18 años de edad:***

Esta contraindicado en niños menores de dos años.

Datos limitados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes (6-18 años) en combinación con PegInterferón alfa-2a.

## Interacciones

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos:

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

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

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

### Interferón alfa-2b

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

### Antiácidos

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

### Análogos de los nucleósidos

El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la Ribavirina aumenta in vitro los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la

coadministración de Ribavirina y didanosina. Se han notificado casos de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal.

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

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

No hay pruebas de interacción de la Ribavirina con los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido o con los inhibidores de la proteasa.

Se han notificado conclusiones contradictorias en artículos acerca de la coadministración de abacavir y Ribavirina. Algunos datos parecen indicar que los pacientes coinfectados con VIH/VHC que reciben abacavir como parte del tratamiento antirretroviral, pueden tener riesgo de una menor tasa

de respuesta al tratamiento con interferón Pegilado/Ribavirina. Se debe tener precaución cuando se administran ambos medicamentos conjuntamente.

### **Reacciones Adversas**

#### **Pacientes adultos:**

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

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

**Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Infección viral, faringitis</b>
<b>Frecuentes:</b>	<b>Infección bacteriana (incluye sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario</b>
<b>Poco frecuentes:</b>	<b>Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior</b>
<b>Raras:</b>	<b>Neumonía*</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Neoplasia no especificada</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Anemia, neutropenia</b>
<b>Frecuentes:</b>	<b>Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Anemia aplásica*</b>
<b>Frecuencia no conocida:</b>	<b>Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	<b>Hipersensibilidad al fármaco</b>
<b>Raras:</b>	<b>Sarcoidosis*, artritis reumatoide (nueva o empeorada)</b>
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, reacciones de hipersensibilidad aguda como urticaria, angioedema, bronco constricción, anafilaxis</b>

<b>Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Trastornos endocrinos</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Hipotiroidismo, hipertiroidismo</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Anorexia</b>
<b>Frecuentes:</b>	<b>Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, aumento del apetito</b>
<b>Poco frecuentes</b>	<b>Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional</b>
<b>Frecuentes</b>	<b>Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, alteración del sueño, disminución de la libido, apatía, sueños anormales, llanto</b>
<b>Poco frecuentes:</b>	<b>Intentos de suicidio, crisis de angustia, alucinación</b>
<b>Raras:</b>	<b>Trastorno bipolar*</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Suicidio*</b>
<b>Frecuencia no conocida:</b>	<b>Ideación homicida*, manía*, cambio del estado mental</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Cefalea, mareo, sequedad de boca, disminución de la concentración</b>
<b>Frecuentes:</b>	<b>Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia,</b>



<b>Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
	alteración de la atención, temblor, disgeusia
<b>Poco frecuentes:</b>	<b>Neuropatía, neuropatía periférica</b>
<b>Raras:</b>	<b>Crisis (convulsiones)*</b>
<b>Muy raras</b>	<b>Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, Polineuropatía*</b>
<b>Frecuencia no conocida:</b>	<b>Parálisis facial, mono neuropatías</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Deterioro visual, visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal, ojo seco</b>
<b>Raras:</b>	<b>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>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Vértigo, audición alterada/perdida, tinitus, dolor de oídos</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Palpitaciones, taquicardia</b>
<b>Poco frecuentes:</b>	<b>Infarto de miocardio</b>
<b>Raras:</b>	<b>Cardiomiopatía*, arritmia*</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Isquemia cardíaca*</b>
<b>Frecuencia no conocida:</b>	<b>Derrame pericárdico*, pericarditis*</b>

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raras:	Vasculitis
Muy raras:	Isquemia periférica*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Disnea, tos
Frecuentes:	Epistaxis, trastornos respiratorios, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de las vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raras:	Infiltraciones pulmonares*, neumonitis*, neumonitis intersticial *
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerativa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, sangrado gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de dientes, estreñimiento, flatulencias
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, Hiperbilirrubinemia*
Muy raras:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, sequedad cutánea, erupción cutánea
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno cutáneo, cardenal, aumento de la sudoración, textura del pelo anormal, trastorno de las uñas*
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
<b>Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculo esquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiólisis*, miositis*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raras:	Fallo renal, insuficiencia renal*

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de Ribavirina con Interferón Pegilado alfa-2b o Interferón alfa 2a	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy raras:	Síndrome nefrótico*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Femenino: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales. Masculino: impotencia, prostatitis, disfunción eréctil, disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Inflamación de la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, dolor en el punto de inyección, sensación anormal, sed
Poco frecuentes:	Edema facial
Raras:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Soplo cardíaco

\* La frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan Ribavirina en combinación con Interferón alfa-2b (Pegilado o no Pegilado).

Se observó una reducción en las concentraciones de hemoglobina > 4 g/dl en el 30% de los pacientes tratados con Ribavirina y PegInterferón alfa-2b y

en el 37% de los pacientes tratados con Ribavirina e interferón alfa-2b. Los niveles de hemoglobina disminuyeron por debajo de 10 g/dl en hasta el 14% de los pacientes adultos y el 7% de los niños y adolescentes tratados con Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

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

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

#### Pacientes coinfectados con VHC/VIH:

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b, otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los ensayos con una frecuencia > 5% fueron: candidiasis oral (14%), lipodistrofia adquirida (13%), disminución de linfocitos CD4 (8%), disminución del apetito (8%), aumento de gamma-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 Ribavirina para la coinfección por VHC (ver sección 4.4).

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

Aunque los efectos tóxicos hematológicos de 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. Las alteraciones hematológicas se notificaron más frecuentemente en pacientes que recibieron Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b en comparación con los pacientes que recibieron Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. Se observó una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 4% (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> en el 4% (8/194) de los pacientes que recibieron Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b. Se notificó anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) en el 12% (23/194) de los pacientes tratados con Ribavirina en combinación con PegInterferón alfa-2b.

### Disminución de linfocitos CD4:

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

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

### Condición de Venta:

Con fórmula facultativa

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

---

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM