FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPEGUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Copegus®

Ribavirina

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
10 MAY 2016
N° Ref.: MT626151/15
N° Registro: F-14244/14
Firma Profesional:

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Antivírico de acción directa.

1.2 Forma farmacéutica

Copegus se presenta en comprimidos recubiertos ovales para administración oral.

1.3 Vía de administración

Oral.

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

2.2 Copegus está indicado, en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) .Esto incluye a pacientes cirróticos o sin cirrosis, pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento, pacientes que no han respondido al tratamiento previo y pacientes coinfectados por el VIH con un estado clínicamente estable. Posología y forma de administración

Consulte también la ficha técnica completa de los medicamentos que se utilicen en asociación con Copegus.

Copegus en asociación con ~~Pegasys (~~peginterferón alfa-2a~~)~~

La dosis diaria y la duración del tratamiento con Copegus en asociación con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** deben ajustarse individualmente según el genotipo vírico del paciente y su peso corporal (tabla 1). La dosis diaria de Copegus debe fraccionarse en dos tomas (mañana y noche) acompañadas de una comida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hepatitis C crónica

Tabla 1 Recomendaciones posológicas de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a en la infección por VHC

Genotipo	Dosis diaria de Copegus	Duración del tratamiento	Número de comprimidos de 200 mg
Genotipo 1, 4*	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas 48 semanas	5 (2 mañana, 3 noche) 6 (3 mañana, 3 noche)
Genotipo 2, 3	800 mg (independientemente del peso)	24 semanas	4 (2 mañana, 2 noche)

* En general, se considera que los pacientes con el genotipo 4 son difíciles de tratar; los pocos datos de los estudios (n=49) hablan a favor de una posología como para los pacientes con el genotipo 1.

Coinfección por VIH y VHC

La dosis recomendada de Copegus, en asociación con 180 µg de peginterferón alfa-2a, es de 800 mg de ribavirina al día, durante 48 semanas, independientemente del genotipo. No se han estudiado la seguridad y la eficacia de la biterapia con Copegus en dosis superiores a 800 mg diarios o de menos de 48 semanas de duración.

Predecibilidad de la respuesta o ausencia de respuesta

Se ha observado que una respuesta virológica precoz en la semana 12, definida como una reducción de la carga vírica de 2 log o una concentración indetectable de ARN del VHC, tiene un valor predictor de respuesta sostenida (tabla 2).

Tabla 2 Valor predictor de una respuesta virológica en la semana 12 con la pauta posológica recomendada de la biterapia con Copegus y ~~Pegasys~~ peginterferón alfa-2a en la infección por VHC

Genotipo	Negativo			Positivo		
	Ausencia de respuesta en la semana 12	Ausencia de respuesta sostenida	Valor predictor	Respuesta en la semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictor
Genotipo 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipos 2 y 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Un valor predictor negativo similar se ha observado en pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia o en asociación con Copegus (100% [130/130] y 98% [83/85], respectivamente). Se ha registrado un valor predictor positivo del 45% (50/110) y el 70% (59/84) en pacientes coinfectados por VIH y VHC de los genotipos 1 y 2/3 que recibían la biterapia.

Copegus en asociación con ~~Roferon-A (~~interferón alfa-2a~~)~~

Dosis que debe administrarse:

La dosis recomendada de Copegus en asociación con interferón alfa-2a en solución inyectable depende del peso del paciente (tabla 3).

Duración del tratamiento:

La biterapia con Copegus e interferón alfa-2 debe tener una duración mínima de seis meses. Los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 deben recibir la biterapia durante 48 semanas. En los pacientes con otros genotipos del VHC, la decisión de extender el tratamiento a 48 semanas debe basarse en otros factores pronóstico (como una carga vírica basal grande, sexo masculino, edad superior a 40 años o indicios de fibrosis en puente).

Tabla 3 Recomendaciones posológicas de Copegus en asociación con interferón alfa-2a en la infección por VHC

Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de Copegus	Duración del tratamiento	Número de comprimidos de 200 mg
< 75	1.000 mg	24 o 48 semanas	5 (2 mañana, 3 noche)
≥ 75	1.200 mg	24 o 48 semanas	6 (3 mañana, 3 noche)

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Ajuste de la dosis en función de las reacciones adversas

En caso de reacciones adversas o alteraciones analíticas graves durante el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, deben modificarse las dosis de cada producto hasta que remitan las reacciones adversas. Si persiste la intolerancia tras el ajuste posológico de Copegus, podrá ser necesario suspender su administración.

En los estudios clínicos se elaboraron las siguientes directrices contra la anemia asociada al tratamiento (tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4 Directrices para ajustar la dosis de Copegus en caso de anemia asociada al tratamiento

Valor de laboratorio	Reducir la dosis de Copegus a 600 mg/día* únicamente si:	Retirar Copegus si**:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	inferior a 10 g/dl	inferior a 8.5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	descenso de la hemoglobina superior a 2 g/dl en un periodo cualquiera de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de la dosis)	inferior a 12 g/dl tras 4 semanas de dosis reducida

* Los pacientes cuya dosis de Copegus se reduzca a 600 mg diarios deberán recibir un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche.

** Si la anomalía desaparece, puede reinstaurarse la administración de Copegus en una dosis de 600 mg diarios, quedando a la discreción del médico un aumento hasta 800 mg diarios. No se recomienda, sin embargo, volver a administrar dosis más altas.

Uso en la insuficiencia renal

Las pautas posológicas habituales (ajustadas en función de un límite de peso de 75 kg) de la ribavirina dan lugar a concentraciones plasmáticas de ribavirina sustancialmente mayores en pacientes con insuficiencia renal, en comparación con los pacientes con función renal normal, lo que se traduce en una mayor incidencia de anemia y frecuentes reducciones de la dosis. Así pues, la dosis diaria total de Copegus debe reducirse en los pacientes con infección crónica por el VHC cuyo aclaramiento de creatinina sea ≤50 ml/min, tal como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5 Modificación de la dosis en caso de insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis de Copegus (diaria)
30-50 ml/min	Dosis alternas, 200 mg y 400 mg en días alternos
≤30 ml/min	200 mg/día
Hemodiálisis	200 mg/día

La dosis de Copegus no debe modificarse más en pacientes con insuficiencia renal. Si se produjeran reacciones adversas o alteraciones analíticas graves, se interrumpirá la administración de Copegus, si fuera pertinente, hasta que se resuelvan las reacciones adversas o disminuya su gravedad. Si volviera a producirse intolerancia o empeorara tras reanudar la administración de Copegus, se suspenderá definitivamente el tratamiento. Actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia del uso de Copegus en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.3 Contraindicaciones

Copegus está contraindicado en pacientes con alergia a la ribavirina o a cualquiera de sus excipientes.

Ni las mujeres embarazadas ni sus parejas masculinas deben tomar Copegus.

Copegus está contraindicado en pacientes con una hemoglobinopatía (por ejemplo: talasemia, anemia de células falciformes).

La biterapia con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y Copegus está contraindicada en pacientes con descompensación hepática.

La biterapia con peginterferón alfa-2a y Copegus está contraindicada en pacientes con hepatitis autoinmune.

~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** está contraindicado en pacientes coinfectados por VIH y VHC que padezcan cirrosis y tengan un índice de Child-Pugh ≥ 6, salvo que se deba únicamente a hiperbilirrubinemia indirecta causada por fármacos como atazanavir e indinavir (v. clasificación de Child-Pugh en la ficha técnica de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a**).

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Según los resultados de los ensayos clínicos, la ribavirina en monoterapia no es eficaz; por tanto, Copegus no debe administrarse solo.

Copegus en politerapia debe administrarse bajo la supervisión de un médico especialista. Es posible que provoque reacciones adversas de intensidad moderada o grave que obliguen a reducir la dosis, retirar de forma pasajera el tratamiento o suspenderlo de forma definitiva.

Riesgo de efectos teratógenos: Antes de iniciar el tratamiento con Copegus, el médico ha de informar exhaustivamente a los pacientes sobre el riesgo de efectos teratógenos de la ribavirina, la necesidad de aplicar ininterrumpidamente un método anticonceptivo eficaz, la posibilidad de que éste fracase y las consecuencias posibles de un embarazo si se produce durante el tratamiento con ribavirina (v. *2.5.1 Embarazo*).

Hipersensibilidad aguda: Si se presenta una reacción alérgica aguda (por ejemplo: urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), se retirará Copegus inmediatamente y se instaurarán las medidas terapéuticas adecuadas. Los exantemas transitorios no requieren la interrupción del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hemólisis y sistema cardiovascular: Si se deteriora la concentración sanguínea de hemoglobina, se suspenderá la administración de Copegus (v. tabla 1 en *2.2 Posología y forma de administración*). Aunque la ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada a Copegus puede deteriorar la función cardíaca, agudizar los síntomas de coronariopatía o ambas cosas. Por consiguiente, Copegus debe administrarse con especial precaución en presencia de una cardiovasculopatía preexistente importante o inestable. El estado cardíaco ha de evaluarse antes de iniciarse el tratamiento y debe vigilarse clínicamente a lo largo de éste. Si se deteriora el estado cardiovascular, se suspenderá la administración de ribavirina (v. tabla 3 en *2.2 Posología y forma de administración*). Se recomienda realizar un electrocardiograma a los cardiópatas antes de empezar el tratamiento y durante el mismo.

Se han descrito pancitopenia (aumentos pronunciados de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas) y depresión medular entre las semanas 3 y 7 tras la administración concomitante de ribavirina y azatioprina. Esta mielotoxicidad era reversible en el plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento de la infección por VHC y la azatriprina concomitante y no reaparecía después de reinstaurarse uno u otro tratamiento en monoterapia (v. *2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Receptores de un trasplante de órgano: No se han determinado la seguridad y la eficacia de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y Copegus en pacientes receptores de un trasplante de hígado u otros trasplantes. Como con otros interferones alfa, con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** solo o en asociación con Copegus se han descrito casos de rechazo de injerto hepático y renal.

Función hepática: Si se observa una descompensación hepática durante el tratamiento, se suspenderá la biterapia de Copegus con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de la ribavirina está alterada en pacientes con disfunción renal debido a la reducción del aclaramiento aparente en estos pacientes El tratamiento con Copegus puede iniciarse en los pacientes con insuficiencia renal (v. *2.5.6 Insuficiencia hepática y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Antes de iniciar el tratamiento con Copegus, se recomienda evaluar la función renal de todos los pacientes Teniendo en cuenta los datos de modelamiento y simulación FC, es recomendable ajustar la dosis en los pacientes que presenten una insuficiencia renal importante (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales*).Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) <50 ml/min que reciban Copegus.

Pruebas analíticas

Pruebas estándar de hematología y bioquímica de la sangre (determinación del hemograma completo y diferencial, recuento plaquetario, electrólitos, creatinina sérica, función hepática y ácido úrico) han de realizarse en todos los pacientes antes de iniciarse el tratamiento. Deben efectuarse pruebas analíticas al cabo de 2 y 4 semanas de iniciado el tratamiento con Copegus; después, periódicamente de acuerdo con la evolución clínica. Como directrices antes de empezar la biterapia con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a pueden utilizarse los valores basales siguientes:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (varones)
- Plaquetas ≥ 90.000/mm^3
- Neutrófilos ≥ 1.500/mm^3
- En pacientes coinfectados por VIH y VHC: CD4+ ≥ 200/µl o CD4+ entre ≥ 100/µl y < 200/µl y ARN del VIH-1 < 5.000 copias/ml en la prueba Amplicor HIV-1 Monitor, v.1.5.

Mujeres en edad de procrear: Las pacientes han de someterse mensualmente a una prueba de embarazo rutinaria durante el tratamiento y los 6 meses siguientes. Las parejas de sexo femenino de pacientes masculinos han de someterse mensualmente a una prueba de embarazo rutinaria durante el tratamiento y los 6 meses siguientes.

Crecimiento y desarrollo (pacientes pediátricos)

Durante el tratamiento con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a**, más ribavirina durante ≤48 semanas en pacientes de 5-17 años , fueron frecuentes las pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (*v. 2.6.1 Ensayos Clínicos*).

Dos años después de finalizar el tratamiento, el 16% de los pacientes pediátricos estaban más de 15 centiles por debajo de su curva de peso inicial y el 11% seguína más de 15 centiles por debajo de su curva de estatura inicial.

Cinco o seis años después de concluir el tratamiento, los pacientes pediátricos que 2 años después del tratamiento estaban más de 15 centiles por debajo de su valor inicial o bien recuperaron un centil de altura comparable al inicial o bien se identificó un factor causal no relacionado con el tratamiento. Los datos del seguimiento a largo plazo indican que es improbable que el tratamiento con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y ribavirina se asocie a una inhibición sostenida del crecimiento en los niños Se deben sopesar, individualmente y con sumo cuidado, el beneficio previsto del tratamiento y las reacciones adversas observadas en los niños y adolescentes en los ensayos clínicos (v. *2.6.1 Ensayos Clínicos*).

Es importante considerar que la terapia combinada indujo una inhibición del crecimiento durante el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Este riesgo debe sopesarse con las características de la enfermedad en el niño, como los indicios de progresión de la enfermedad (fundamentalmente la fibrosis), afecciones concomitantes que pueden influir negativamente en la progresión de la enfermedad, así como factores predictivos de la respuesta (genotipo del VHC y carga vírica)

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos de Copegus en la capacidad para conducir y utilizar máquinas son desdeñables o incluso nulos; ahora bien, el interferón alfa-2a o el peginterferón alfa-2a utilizados en la biterapia sí pueden tener algún efecto. Por ello, a los pacientes que presenten fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento se les debe advertir que eviten la conducción de vehículos o el uso de máquinas.

2.4.3 Pruebas de laboratorio

Consúltese *2.4.1 Advertencias y precauciones generales.*

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han efectuado estudios de interacción con la ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares cuando se utiliza en monoterapia y cuando se administra junto con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2b.

Toda posible interacción puede persistir hasta 2 meses (5 veces la semivida de la ribavirina) tras la terminación del tratamiento con Copegus a causa de su larga semivida.

Los resultados de los estudios *in vitro* con preparaciones microsomales de hígado humano y de rata no revelaban ningún signo de metabolismo mediado por las enzimas del citocromo P450. La ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no arrojan ningún dato de inducción enzimática por la ribavirina. Por tanto, es mínimo el potencial de interacciones debidas al sistema enzimático del citocromo P450.

Antiácidos: La biodisponibilidad de una dosis de 600 mg de ribavirina disminuía tras la coadministración con antiácidos a base de magnesio, aluminio y meticona; la reducción del ABC_{tf} (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas desde cero hasta la última concentración cuantificable) era del 14%. Es posible que la menor biodisponibilidad observada en este estudio se debiera a un tránsito retardado de la ribavirina o a una variación del pH. Esta interacción no se consideró clínicamente importante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Análogos nucleosídicos: Se ha demostrado *in vitro* que la ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina y la estavudina. No se conoce, sin embargo, su importancia clínica. Estos resultados *in vitro* plantean no obstante la posibilidad de que el uso simultáneo de Copegus y zidovudina o estavudina pudiera incrementar la carga plasmática de VIH. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente la concentración plasmática de ARN del VIH en los pacientes tratados a la vez con Copegus y alguno de los dos fármacos antedichos. Si se elevan las cifras de ARN del VIH, ha de reevaluarse el uso concomitante de Copegus e inhibidores de la transcriptasa inversa.

En un subestudio farmacocinético de 12 semanas sobre los efectos de la ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (lamivudina, zidovudina y estavudina) no se evidenció ninguna interacción farmacológica en 47 pacientes coinfectados por VIH y VHC. La administración simultánea de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa no parecía influir en la exposición plasmática a la ribavirina.

Didanosina: La ribavirina potenciaba la acción antirretrovírica de la didanosina *in vitro* y en animales aumentando la formación del anabolito activo trifosfato (ddATP). Esta observación ha hecho pensar que la administración concomitante de ribavirina y didanosina podría elevar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la didanosina (como neuropatía periférica, pancreatitis y esteatosis hepática con acidosis láctica). Aunque se desconoce la importancia clínica de esta observación, la administración concomitante de ribavirina y didanosina en un estudio a pacientes infectados por el VIH no se tradujo en descensos mayores de la viremia ni un aumento de las reacciones adversas. En este estudio, la administración concomitante de ribavirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la didenosina (pero no se midió la concentración intracelular de ddATP).

No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o a su metabolito activo (5'-trifosfato de didesoxiadenosina) aumenta cuando la didanosina se administra junto con la ribavirina. Con la utilización de la ribavirina se han notificado casos de insuficiencia hepática fatal, así como de neuropatía periférica y hiperlactemia sintomática/acidosis láctica.

Azatioprina: La ribavirina tiene un efecto inhibidor de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa y, por consiguiente, puede interferir en el metabolismo de la azatioprina, dando lugar posiblemente a una acumulación de monofosfato de 6-metiltioinosina (6-MTIMP), que se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina.

Si los beneficios esperados de la administración concomitante de ribavirina y azatrioprina justifican el riesgo, se recomienda una estrecha vigilancia hematológica durante el uso concomitante de la azatrioprina para identificar la posible aparición de signos de mielotoxicidad, en cuyo momento se retirarían ambos fármacos (v. *2.4.1*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Advertencias y precauciones generales).

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Ni las mujeres embarazadas ni sus parejas masculinas deben tomar Copegus.

Los estudios con animales pusieron de manifiesto toxicidad en la reproducción. En todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados de toxicología, se ha demostrado un potencial teratógeno y embriocida significativo de la ribavirina en dosis netamente por debajo de la recomendada para el ser humano. Se observaron malformaciones del cráneo, el paladar, los ojos, la mandíbula, las extremidades, el esqueleto y el tubo digestivo. La incidencia y la gravedad de los efectos teratógenos crecía a medida que aumentaba la dosis de ribavirina. La supervivencia de los fetos y las crías disminuía.

Es necesario adoptar un cuidado extremo para evitar el embarazo de las pacientes. No se empezará la administración de Copegus hasta haberse obtenido la notificación de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de iniciarse el tratamiento.

Cualquier método anticonceptivo puede fallar. Por ello, es absolutamente importante que las mujeres con capacidad para procrear y sus parejas apliquen 2 métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente durante todo el tratamiento y los 6 meses siguientes a su conclusión; durante este periodo han de efectuarse pruebas de embarazo cada mes. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento o el semestre siguiente después de concluido, se le informará y aconsejará acerca del riesgo importante de efectos teratógenos de la ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Es necesario adoptar un cuidado extremo para evitar el embarazo de las parejas de los pacientes tratados con Copegus. La ribavirina se acumula en el interior celular y su eliminación fuera del cuerpo es muy lenta. En los estudios con animales, la ribavirina produjo cambios espermáticos en dosis inferiores a la dosis clínica. No se sabe si la ribavirina contenida en el esperma ejerce sus conocidos efectos teratógenos tras la fertilización del óvulo. Por consiguiente, se instruirá a los varones en el uso del preservativo (condón) para reducir al mínimo la transferencia de ribavirina a sus parejas. A los pacientes de sexo masculino y a sus parejas en edad de procrear se les aconsejará que utilicen 2 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Copegus y los 6 primeros meses tras su terminación. Las mujeres han de tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar el tratamiento.

2.5.2 Lactancia

Se ignora si Copegus pasa a la leche materna humana. Dado el riesgo de reacciones adversas en los niños lactantes, debe decidirse entre suspender la lactancia materna o no empezar el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.5.3 Uso en pediatría

En este grupo de edad no se han estudiado la seguridad y la eficacia de la ribavirina administrada en asociación con peginterferón alfa-2 o interferón alfa-2a. No se recomienda la administración de Copegus a niños y adolescentes menores de 18 años.

2.5.4 Uso en geriatría

La edad no parece influir de forma relevante en la farmacocinética de la ribavirina. Sin embargo, como en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de Copegus se debe evaluar la función renal.

2.5.5 Insuficiencia renal

La farmacocinética de la ribavirina está alterada en los pacientes con disfunción renal como consecuencia del descenso del aclaramiento aparente en ellos (v. *3.2 Propiedades farmacocinéticas*). Por consiguiente, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de empezar la administración de Copegus, preferentemente calculando el aclaramiento de la creatinina. Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina igual o inferior a 50 ml/min) que no estaban en hemodiálisis crónica no toleraron dosis diarias de 600 mg y 400 mg de Copegus y presentaban una exposición plasmática a la ribavirina mayor que la de pacientes con normofunción renal (aclaramiento de la creatinina superior a 80 ml/min) tratados con la dosis estándar de Copegus (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales* y *3.2.2 Distribución*).

En un estudio de pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis crónica, la mayoría de los cuales recibían factores de crecimiento hematopoyéticos, Copegus se administró sin problemas en una dosis diaria de 200 mg. En este estudio, la exposición plasmática a la ribavirina en los pacientes con IRT tratados con una dosis diaria de 200 mg fue aproximadamente un 20% más baja que en los pacientes con normofunción renal tratados con la dosis estándar de 1.000/1.200 mg diarios de Copegus (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales* y *3.2.2 Distribución*).

2.5.6 Insuficiencia hepática

No se han detectado interacciones farmacocinéticas entre la ribavirina y la función hepática. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Copegus en los pacientes con insuficiencia hepática. El uso de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a está contraindicado en presencia de una hepatopatía descompensada.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

El tipo y la frecuencia de los efectos adversos registrados con la biterapia concuerdan con el perfil toxicológico conocido del interferón alfa-2 o el peginterferón alfa-2a y las reacciones adversas asociadas con la ribavirina.

Hepatitis C crónica

En comparación con 48 semanas de tratamiento con 1.000/1.200 mg de Copegus y 180 µg de peginterferón alfa-2a, la reducción a 24 semanas y una dosis de Copegus de 800 mg se tradujo en una disminución de los acontecimientos adversos graves (11% frente a 3%), los abandonos prematuros por motivos de seguridad toxicológica (13% frente a 5%) y la necesidad de ajuste posológico de Copegus (39% frente a 19%).

Coinfección por VIH y VHC

En los pacientes coinfectados por VIH y VHC, los acontecimientos clínicos adversos notificados con peginterferón alfa-2a, solo o en asociación con Copegus, eran similares a los observados en los pacientes monoinfectados por el VHC. Son pocos los datos disponibles sobre la seguridad (n=51) en pacientes coinfectados con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200/µl. En el estudio NR15961, la incidencia de abandonos por acontecimientos clínicos adversos, alteraciones analíticas o acontecimientos definidores de sida fue del 16% con peginterferón alfa-2a en monoterapia y del 15% con peginterferón alfa-2a en asociación con 800 mg de Copegus, administrados durante 48 semanas. En el 4% y el 3%, respectivamente, de los pacientes hubo que suspender la biterapia con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a y Copegus a causa de alteraciones analíticas. En la biterapia, la dosis de peginterferón alfa-2a se modificó en el 39% de los pacientes coinfectados, y la de Copegus, en el 37%. Acontecimientos adversos graves se notificaron en el 21% y el 17% de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia y en asociación con Copegus, respectivamente.

La administración de peginterferón alfa-2a se asoció a una reducción durante el tratamiento de la cifra de linfocitos CD4+, pero sin un descenso del porcentaje de CD4+. Los índices de linfocitos CD4+ retornaron a los valores basales durante el periodo de seguimiento del estudio. La administración de peginterferón alfa-2a no tuvo ningún impacto negativo aparente en el control de la carga plasmática de VIH durante el tratamiento o el seguimiento.

La tabla 5 recoge los efectos no deseados en al menos el 10% de los pacientes infectados por el VHC o coinfectados por VIH y VHC, tratados con diferentes regímenes de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a. Los acontecimientos adversos notificados en pacientes tratados con ribavirina en asociación con interferón alfa son básicamente los mismos que los notificados para Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 6 **Reacciones adversas (incidencia ≥ 10%)**

	VHC		VIH y VHC
	Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15492) 24 semanas n=207	Copegus 1.000 o 1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15801+ NV15942) 48 semanas n=887	Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NR15961) 48 semanas n = 288
Sistema orgánico	**%**	**%**	**%**
Metabolismo y trastornos nutricionales			
Anorexia	20%	27%	23%
Adelgazamiento	2%	7%	16%
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	30%	32%	19%
Irritabilidad	28%	24%	15%
Depresión	17%	21%	22%
Deterioro de la concentración	8%	10%	2%
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	48%	47%	35%
Mareos	13%	15%	7%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	11%	13%	7%
Tos	8%	13%	3%
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	29%	28%	24%
Diarrea	15%	14%	16%
Dolor abdominal	9%	10%	7%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	25%	24%	10%
Prurito	25%	21%	5%
Dermatitis	15%	16%	1%
Piel seca	13%	12%	4%
Trastornos musculosqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos			
Mialgia	42%	38%	32%
Artralgia	20%	22%	16%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	45%	49%	40%
Pirexia	37%	39%	41%
Escalofríos	30%	25%	16%
Reacciones en la zona de inyección	28%	21%	10%
Astenia	18%	15%	26%
Dolor	9%	10%	6%

Con la asociación de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y Copegus o con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** en monoterapia, las reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 1% al 10% en pacientes infectados por el VHC o coinfectados por VIH y VHC han sido las siguientes:

Infecciones e infestaciones: herpes simple, infección urinaria, bronquitis, candidosis oral.

Trastornos de los sistemas hemático o linfático: linfadenopatía, anemia, trombocitopenia.

Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Trastornos neuropsiquiátricos: pérdida de memoria, disgeusia, parestesia, hipoestesia, temblor, trastornos emocionales, debilidad, trastornos emocionales, alteración del estado de ánimo, nerviosismo, agresividad, disminución de la libido, migraña, somnolencia, hiperestesia, pesadillas, síncope, ansiedad.

Trastornos oculares: visión borrosa, xeroftalmía, inflamación ocular, dolor ocular.

Trastornos auditivos y laberínticos: vértigo, otalgia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos cardíacos: palpitaciones, edema periférico, taquicardia.

Trastornos vasculares: rubefacción.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor de garganta, rinitis, nasofaringitis, congestión sinusal, disnea de esfuerzo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, dispepsia, flatulencia, xerostomía, úlceras bucales, hemorragia gingival, estomatitis, disfagia, glositis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: trastornos cutáneos, exantema, eccema, psoriasis, urticaria, reacción de fotosensibilidad, aumento de la sudoración, sudores nocturnos.

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor óseo, dorsalgia, dolor cervical, calambres musculares, debilidad muscular, dolor musculosquelético, artritis.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: impotencia.

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración: síndrome seudogripal, malestar general, letargia, sofocos, dolor torácico, sed.

Otras reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 1% al 2% en pacientes coinfectados por VIH y VHC y tratados con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** /Copegus en asociación han sido: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, labilidad afectiva, apatía, acúfenos, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia.

Como con otros interferones alfa, en los pacientes tratados con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** –solo o en asociación con Copegus– en los estudios clínicos han sido poco frecuentes o raros los siguientes efectos adversos graves: infección respiratoria baja, infección cutánea, otitis externa, endocarditis, suicidio, sobredosis medicamentosa, disfunción hepática, esteatosis hepática, colangitis, neoplasia hepática maligna, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis, vértigo, fenómenos autoinmunitarios (por ejemplo: púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis, psoriasis, artritis reumatoide, LES), miositis, neuropatía periférica, sarcoidosis, neumonitis intersticial con desenlace fatal, embolia pulmonar, úlcera corneal, coma y hemorragia cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica, trastorno psicótico y alucinaciones.

En muy raras ocasiones, la administración de interferones alfa, ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** inclusive, en monoterapia o en asociación con ribavirina puede acompañarse de pancitopenia, incluida la anemia aplásica.

Valores de laboratorio: En los estudios clínicos de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los casos de valores analíticos anómalos se controlaron sin necesidad de ajustar la dosis (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La hemólisis define la toxicidad del tratamiento con ribavirina. Se ha observado un descenso de la hemoglobina a menos de 10 g/dl en hasta un 15% y un 19% de los pacientes tratados durante 48 semanas con 1.000/1.200 mg de Copegus en asociación, respectivamente, con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a. Cuando se utilizó Copegus en una dosis de 800 mg en asociación con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, el 3% de los pacientes experimentaron un descenso de la hemoglobina a menos de 10 g/dl. Sin embargo, no es de suponer que haya que suspender el tratamiento a causa del descenso de las cifras de hemoglobina únicamente. En la mayoría de los casos, la disminución de la hemoglobina se produjo en una fase temprana del tratamiento y se estabilizó simultáneamente con el aumento compensatorio de los reticulocitos.

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHC

Aunque la toxicidad hematológica de neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia fue más frecuente entre los pacientes coinfectados por VIH y VHC, la mayoría de ellos respondieron a un ajuste posológico o el uso de factores de crecimiento, y sólo en casos aislados hubo que suspender prematuramente el tratamiento. En el 13% y el 11%, respectivamente, de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en biterapia disminuyó el número absoluto de neutrófilos por debajo de 500/mm^3. En el 10% y el 8%, respectivamente, de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en biterapia disminuyó la cifra de plaquetas por debajo de 50.000/mm^3. Anemia (hemoglobina inferior a 10 g/dl) se observó en el 7% y el 14% de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia y en biterapia, respectivamente.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tras la comercialización, con la biterapia de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y ribavirina se han notificado en muy raras ocasiones eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, aplasia pura de la serie roja e ideación suicida.

En raras ocasiones se ha descrito deshidratación tras la biterapia con Copegus e interferones alfa.

Como con otros interferones alfa, con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** y Copegus en asociación se ha descrito desprendimiento seroso de la retina.

Como con otros interferones alfa, con ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** solo o en asociación con Copegus se han descrito casos de rechazo de injerto hepático y renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.7 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis de Copegus en los estudios clínicos. Hipocalcemia e hipomagnesemia se han observado con dosis más de cuatro veces superiores a la máxima recomendada. En muchos de estos casos, la ribavirina se administró por vía intravenosa. La hemodiálisis no elimina eficazmente la ribavirina.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

La ribavirina es un análogo nucleosídico sintético con actividad *in vitro* contra algunos virus ARN y ADN. No se conoce el mecanismo por el que la ribavirina actúa contra el VHC.

En varios ensayos clínicos se han estudiado formulaciones orales de ribavirina en monoterapia contra la HCC. Los resultados de estos estudios pusieron de manifiesto que la ribavirina en monoterapia no tenía ningún efecto en la eliminación del virus (ARN del VHC) ni mejoraba los datos histológicos de la hepatopatía después de 6 – 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a

Hepatitis C crónica

Resultados de los estudios

La eficacia y la seguridad de la biterapia con Copegus y peginterferón alfa-2a se han determinado en dos estudios fundamentales (NV15801 y NV15942), en los que participaron 2.405 pacientes en total. La población estudiada comprendía pacientes no pretratados con interferón que presentaban HCC confirmada por concentraciones séricas detectables de ARN del VHC, cifras elevadas de ALAT y biopsia hepática compatible con infección crónica por VHC.

En el estudio NV15801 (1.121 pacientes tratados) se comparó la eficacia de 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a (180 µg una vez por semana) y Copegus (1.000/1.200 mg diarios) con la de peginterferón alfa-2a en monoterapia y la de interferón alfa-2b y ribavirina en asociación. La biterapia con peginterferón alfa-2a y Copegus fue significativamente más eficaz que con interferón alfa-2b y ribavirina o la monoterapia con peginterferón alfa-2a (tabla 6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el estudio NV15942 (1.284 pacientes tratados) se comparó la eficacia de dos duraciones del tratamiento (24 semanas frente a 48 semanas) y de dos dosis de Copegus (800 mg frente a 1.000/1.200 mg).

En los pacientes con el genotipo vírico 1, la respuesta serológica sostenida fue más pronunciada después de 48 semanas de tratamiento que al cabo de 24 semanas (p=0,001), así como con la dosis más alta de Copegus (p=0,005). Sin embargo, en los pacientes con el genotipo 2/3 no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre 48 y 24 semanas de tratamiento, ni entre las dosis baja y alta de Copegus (tabla 7). La carga vírica o la presencia/ausencia de cirrosis no influyeron en estos patrones de respuesta, por lo que las recomendaciones de tratamiento se establecen con independencia de estos dos parámetros basales. Se definió como respuesta virológica un ARN del VHC indetectable con la prueba Cobas Amplicor™ HCV, versión 2.0 (límite de detección: 100 copias/ml, equivalente a 50 UI/ml) y una respuesta sostenida basada en una muestra negativa al cabo de aproximadamente 6 meses de finalizado el tratamiento.

Tabla 7 Respuesta virológica en la población global estudiada (incluidos pacientes cirróticos y no cirróticos)

	Estudio NV15942	Estudio NV15801	
	Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2b 180 µg (n=436) 48 semanas	Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2b 180 µg (n=453) 48 semanas	Ribavirina 1.000/1.200 mg + interferón alfa-2b 3 MUI (n=444) 48 semanas
Respuesta al final del tratamiento	68%	69%	52%
Respuesta sostenida global	63%	54%*	45%*

* IC del 95% para la diferencia: 3-16, valor de p (prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0.003

Tabla 8 **Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga vírica tras la biterapia con Copegus y ~~Pegasys~~ peginterferón alfa-2a**

	Estudio NV15942				Estudio NV15801	
	Copegus 800 mg + **PEG-IFN alfa-2a** 180 µg 24 semanas	**Copegus** 1.000/1.200 mg + **PEG-IFN alfa-2a** 180 µg 24 semanas	**Copegus** 800 mg + **PEG-IFN alfa-2a** 180 µg 48 semanas	**Copegus** 1.000/1.200 mg + **PEG-IFN alfa-2a** 180 µg 48 semanas	**Copegus** 1.000/1.200 mg + **PEG-IFN alfa-2a** 180 µg 48 semanas	**Ribavirina** 1.000/1.200 mg + **interferón alfa-2b** 3 MUI 48 semanas
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118) †	41% (102/250)	52% (142/271) *†	45% (134/298)	36% (103/285)
Carga vírica baja	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Carga vírica alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipo 2 o 3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Carga vírica baja	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Carga vírica alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

* 1.000/1.200 mg de Copegus + 180 µg de peginterferón alfa-2a durante 48 semanas frente a 800 mg de Copegus + 180 µg de peginterferón alfa-2a durante 48 semanas: *odds ratio* (IC del 95%) = 1,52 (1,07-2,17), valor de p (prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

† 1.000/1.200 mg de Copegus + 180 µg de peginterferón alfa-2a durante 48 semanas frente a 1.000/1.200 mg de Copegus + 180 µg de peginterferón alfa-2a durante 24 semanas: *odds ratio* (IC del 95%) = 2,12 (1,30-3,46), valor de p (prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Coinfección por VIH y VHC

En el estudio NR15961, a 860 pacientes coinfectados por VIH y VHC se los trató aleatorizadamente con 180 µg/semana de peginterferón alfa-2a y placebo, 180 µg/semana de peginterferón alfa-2a y 800 mg/día de ribavirina o 3 MUI de interferón alfa-2a por semana y 800 mg/día de ribavirina durante 48 semanas, seguidas de 24 semanas de seguimiento sin medicación. En la tabla 8 se resumen las respuestas virológicas sostenidas en todos los pacientes y por genotipo.

Tabla 8 Respuesta virológica sostenida en los pacientes coinfectados por VIH y VHC

	~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** 180 µg + **Placebo** 48 semanas	~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** 180 µg + **Copegus** 800 mg 48 semanas	**Interferón alfa-2a** 3 MUI + **Copegus** 800 mg 48 semanas
Todos los pacientes	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
Genotipo 1	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
Genotipo 2 o 3	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

* 180 µg de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** + 800 mg de Copegus frente a 3 MUI de interferón alfa-2a + 800 mg de Copegus: *Odds ratio* (IC del 95%) = 5,40 (3,42-8,54), valor de p (prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

* 180 µg de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a** + 800 mg de Copegus frente a 180 µg de ~~Pegasys~~ **peginterferón alfa-2a**: *Odds ratio* (IC del 95%) = 2,89 (1,93-4,32), valor de p (prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

Ribavirina en asociación con interferón alfa-2a

Se ha comparado la eficacia terapéutica del interferón alfa-2a solo y en asociación con ribavirina oral en estudios clínicos realizados con pacientes no pretratados y recidivantes que sufrían HCC virológica, bioquímica e histológicamente comprobada. A los seis meses de finalizado el tratamiento, era demostrable una respuesta bioquímica y virológica sostenida, así como una mejoría histológica.

En los pacientes recidivantes (M23136; n=99) se produjo un aumento significativo de 10 veces (del 4% al 43%; $p < 0,01$) de la respuesta virológica y bioquímica sostenida. Las favorables propiedades de la biterapia se reflejaron también en las tasas de respuesta determinadas según el genotipo del VHC y la carga vírica basal. En los grupos de biterapia y de tratamiento con interferón solo, las tasas de respuesta sostenida fueron, respectivamente, del 28% y el 0% en los pacientes con genotipo vírico 1 y del 58% y el 8% en los pacientes con genotipo distinto de 1. Además, la mejoría histológica respaldaba la biterapia. En un pequeño estudio publicado con pacientes no pretratados (n=40) se han notificado datos favorables de apoyo (monoterapia frente a biterapia: 6% frente a 48%, $p < 0,04$) con el uso de interferón alfa-2a (3 MUI tres veces por semana) junto con ribavirina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única de Copegus (mediana de $T_{máx}$: 1 – 2 horas). La semivida terminal media de la ribavirina tras la toma de dosis únicas de Copegus oscila entre 140 y 160 horas. Los datos publicados sobre la ribavirina demuestran una amplia absorción, con una excreción fecal de aproximadamente el 10% de una dosis radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es del 45 – 65%, lo que parece deberse a un efecto metabólico de primer paso por el hígado. Después de tomar una dosis única de 200 – 1.200 mg de ribavirina, la relación entre la dosis y el ABC_{tf} es lineal. El valor medio del aclaramiento aparente de la ribavirina tras la toma de dosis únicas orales de 600 mg de Copegus varía entre 22 y 29 litros/hora. El volumen de distribución tras la administración de Copegus es de aproximadamente 4.500 litros. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad de una dosis oral única de 600 mg de Copegus aumentaba cuando se tomaba junto con una comida rica en grasas. Los valores de $ABC_{0\text{-}192\ h}$ y $C_{máx}$, indicativos de la exposición a la ribavirina, eran del 42% y el 66%, respectivamente, más altos cuando Copegus se administraba con un desayuno rico en grasas que cuando se tomaba en ayunas. Se desconoce la importancia clínica que puedan tener los resultados de este estudio con dosis únicas. La exposición a la ribavirina tras la ingestión de dosis múltiples junto con alimentos era comparable en los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a y Copegus y en los que recibieron interferón alfa-2b y ribavirina. Para alcanzar las concentraciones plasmáticas óptimas de ribavirina, se recomienda tomar Copegus con algún alimento.

3.2.2 Distribución

La ribavirina ha demostrado tener una variabilidad farmacocinética grande interindividual e intraindividual (variabilidad intraindividual de ABC y $C_{máx}$: $\leq 25\%$) tras la administración oral de dosis únicas de Copegus, lo cual puede deberse a un metabolismo pronunciado de primer paso por el hígado y a la transferencia dentro del compartimiento sanguíneo y más allá de éste.

El transporte de la ribavirina en compartimientos no plasmáticos se ha estudiado exhaustivamente en eritrocitos, poniéndose de manifiesto que responde a un transportador equilibrativo de nucléotidos de tipo e_s. Este tipo de transportador está presente en prácticamente todos los tipos de células y a él puede deberse el alto volumen de distribución de la ribavirina. La relación entre sangre completa y concentración plasmática de ribavirina es de aproximadamente 60:1; el exceso de ribavirina en la sangre completa se halla en forma de nucléotidos de ribavirina secuestrados en eritrocitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2.3 Metabolismo

La ribavirina se metaboliza por dos vías: 1) fosforilación reversible y 2) degradación con desribosilación e hidrólisis amídica, para formar el metabolito carboxiácido de triazol. La ribavirina y sus dos metabolitos triazol-carboxamida y carboxiácido de triazol se excretan por vía renal.

Tras la administración de dosis múltiples, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, alcanzándose valores de $ABC_{12\ h}$ seis veces más altos que tras una dosis única, según los datos publicados. Tras la administración oral de una dosis de 600 mg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanzó después de aproximadamente 4 semanas, lo cual significa que se registran concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario del orden de 2.200 ng/ml.

3.2.4 Eliminación

Tras la suspensión de la administración, la semivida era de unas 300 horas, lo que probablemente refleja una eliminación lenta de los compartimientos extraplasmáticos.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

El aclaramiento aparente de la ribavirina es menor en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina igual o inferior a 50 ml/min, incluidos los pacientes con IRT en hemodiálisis crónica: aproximadamente un 30% del valor en los pacientes con normofunción renal (ClCr >80 ml/min). Se ha observado una escasa tolerabilidad en sufrían una insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina igual o inferior a 50 ml/min) que no estaban en hemodiálisis crónica , que recibieron dosis diarias de 600 mg y 400 mg, respectivamente, y requirieron reducciones frecuentes de la dosis. A pesar de la dosis reducida de Copegus en estos pacientes, la exposición plasmática a la ribavirina (ABC) en caso de insuficiencia moderada o grave fue, respectivamente, un 36% y un 25% mayor que en los pacientes con normofunción renal tratados con la dosis estándar de Copegus. Se registraron tasas elevadas de reacciones adversas (principalmente anemia) en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave que recibieron las dosis que se evaluaron en este estudio. Los pacientes con IRT en hemodiálisis crónica toleraban dosis diarias de 200 mg de Copegus y presentaban una exposición media a la ribavirina (ABC) de aproximadamente el 80% del valor hallado en los pacientes con normofunción renal (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales*). La ribavirina plasmática se elimina por hemodiálisis con una tasa de extracción de aproximadamente el 50%.

Considerando los datos de modelamiento y simulación FC, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia renal importante (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales*). Es previsible que estas dosis ajustadas den lugar a una exposición plasmática a la ribavirina similar a la que se alcanza en pacientes con normofunción renal que reciben la dosis habitual de Copegus. Salvo la dosis de 200 mg al día en la insuficiencia renal terminal, estas dosis recomendadas no se han investigado en ensayos clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes con insuficiencia hepática: En los pacientes con disfunción hepática grave, la farmacocinética de la ribavirina en dosis únicas es similar a la observada en los sujetos de control sanos.

Pacientes ancianos (≥ 65 años): No se han realizado estudios específicos de farmacocinética en ancianos. Ahora bien, en un estudio poblacional de farmacocinética publicado, la edad no constituyó un factor clave de la cinética de la ribavirina; el factor determinante es la función renal.

Pacientes menores de 18 años: No se ha realizado una evaluación exhaustiva de los estudios específicos de farmacocinética en pacientes menores de 18 años. Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de la HCC únicamente en pacientes de 18 o más años de edad.

Raza: En un estudio farmacocinético realizado en 42 sujetos se ha demostrado que no existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la ribavirina entre las personas negras (n=14), blancas (n=15) y de ascendencia hispanoamericana (n=13).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones p53 (+/-) y otro estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la ribavirina no fue oncógena en dosis hasta la máxima tolerada de 100 mg/kg/día y 60 mg/kg/día, respectivamente. En términos de superficie corporal, estas dosis son aproximadamente 0,5 y 0,6 veces mayores que la dosis máxima recomendada de ribavirina durante 24 horas para el ser humano.

3.3.2 Trastornos de la fecundidad

En estudios de dosis múltiples en ratones para conocer los efectos de la ribavirina en los testículos y el esperma, se observaron anomalías espermáticas con dosis sensiblemente inferiores a las terapéuticas. Tras la retirada de la administración, los animales se recuperaron prácticamente por completo de la toxicidad testicular en el espacio de uno o dos ciclos espermatógenos.

3.3.3 Otros efectos

En los estudios con animales se puso de manifiesto que los eritrocitos constituyen una diana primaria de la toxicidad de la ribavirina. Poco después de iniciarse la administración se presenta ya anemia, la cual, sin embargo, es rápidamente reversible tras la suspensión del tratamiento.

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en un ensayo *in vitro* de transformación celular. En la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* se registró actividad genotóxica. La prueba letal dominante en la rata fue negativa, lo cual indicaba que, de haber mutaciones en las ratas, su transmisión no se producía a través de los gametos masculinos. No cabe excluir el riesgo de carcinogénesis en el ser humano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La biterapia con ribavirina y peginterferón alfa-2a no produjo ningún efecto tóxico inesperado en el mono. El cambio principal relacionado con el tratamiento consistió en anemia leve o moderada reversible, cuya gravedad fue mayor que la originada por uno u otro principio activo por sí solo.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Excipientes de los comprimidos:

~~**Núcleo de los comprimidos:**~~

~~Almidón pregelatinizado~~

~~Glicolato de sodio y almidón~~

~~Celulosa microcristalina~~

~~Almidón de maíz~~

~~Estearato de magnesio~~

~~**Recubrimiento:**~~

~~Hipromelosa~~

~~Talco~~

~~Dióxido de titanio (E171)~~

~~Óxido de hierro amarillo (E172)~~

~~Óxido de hierro rojo (E172)~~

~~Etilcelulosa en dispersión acuosa~~

~~Triacetina~~

(Según lo autorizado en el registro sanitario)

4.2 Estabilidad

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Véanse igualmente las condiciones de almacenamiento en el envase externo.

4.3 Conservación

Copegus se suministra en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con tapa roscada de polipropileno a prueba de niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.4 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

4.5 Presentación

Comprimidos recubiertos	42, 168

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de Octubre 2014

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza

por Patheon Inc., Mississauga, Canadá

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL