

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirina NORMON 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos)
Comprimidos de color rosa claro, alargados y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ribavirina NORMON está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica (VHC) en adultos, niños a partir de 3 años de edad y adolescentes y sólo debe ser utilizado como parte de un régimen combinado con interferón alfa-2b. No debe utilizarse ribavirina NORMON en monoterapia.

No hay información de seguridad ni de eficacia sobre la utilización de ribavirina con otras formas de interferón (es decir, diferentes del alfa-2b).

Pacientes no tratados previamente

Pacientes adultos: Ribavirina NORMON está indicado, en asociación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica de todos los tipos excepto los genotipos 1, 4, 5 y 6, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, con elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), que sean positivos para el ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C sérico (ARN del VHC).

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes: Ribavirina NORMON está indicado, en régimen de combinación con interferón alfa-2b, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica de todos los tipos excepto los genotipos 1, 4, 5 y 6, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento. La reversión de la inhibición del crecimiento no está clara. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

Pacientes previamente tratados

Pacientes adultos: Ribavirina NORMON está indicado, en asociación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que hayan respondido previamente (con normalización de la ALT al finalizar el tratamiento) a interferón alfa en monoterapia pero que hayan recidivado después.

4.2. Posología y forma de administración

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

La ribavirina debe utilizarse en combinación con interferón alfa-2b.

Ver también en el Resumen de Características del Producto (RCP) o Ficha Técnica de interferón alfa-2b la información particular de este producto.

Dosis a administrar

La dosis de ribavirina se basa en el peso corporal del paciente. Este medicamento se administra por vía oral diariamente, dividido en dos tomas (mañana y noche) con los alimentos.

Pacientes adultos:

La dosis de ribavirina en adultos se puede ver en la Tabla 1. La ribavirina debe utilizarse en asociación con interferón alfa-2b (3 millones de unidades internacionales (MUI) tres veces a la semana). La elección de la posología se basa en las características del paciente. La posología debe basarse en la eficacia y seguridad previstas para el tratamiento combinado en ese paciente en concreto (ver sección 5.1).

Tabla 1 Dosis de ribavirina NORMON basadas en el peso corporal		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de ribavirina	Número de comprimidos de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65-85	1.000 mg	5 ^b
86-105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

- a: 2 por la mañana, 2 por la noche
b: 2 por la mañana, 3 por la noche
c: 3 por la mañana, 3 por la noche
d: 3 por la mañana, 4 por la noche

Ribavirina NORMON en combinación con interferón alfa-2b:

En función de los resultados de los ensayos clínicos, se recomienda que los pacientes sean tratados durante al menos seis meses. En aquellos ensayos clínicos en los que los pacientes fueron tratados durante un año, los pacientes que no mostraron una respuesta virológica después de seis meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no mantuvieron una respuesta virológica (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la suspensión del tratamiento).

Duración del tratamiento- Pacientes no tratados previamente:

- **Genotipos distintos al 1, 4, 5 y 6:** La decisión de ampliar el tratamiento a un año en pacientes ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá basarse en otros factores pronósticos (por ejemplo edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Duración del tratamiento- Pacientes previamente tratados:

- **Genotipo 1:** El tratamiento deberá continuarse durante otro periodo de seis meses (es decir, un total de un año) en pacientes que presenten ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento.
- **Genotipos distintos al 1:** La decisión de ampliar el tratamiento a un año en pacientes ARNVHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá basarse en otros factores pronósticos (por ejemplo edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes:

Nota: para pacientes que pesen < 47 kg, o que no puedan tragar comprimidos, por favor referirse a la Ficha Técnica de ribavirina solución oral.

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

Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b:

En los estudios clínicos llevados a cabo en esta población ribavirina e interferón alfa-2b se utilizaron en una dosis de 15 mg/kg/día y 3 millones de unidades internacionales (MUI)/m² tres veces a la semana respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2 Dosis de ribavirina basada en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con interferón alfa-2b en niños y adolescentes		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de ribavirina	Número de comprimidos de 200 mg
47-49	600 mg	3 comprimidos ^a
50-65	800 mg	4 comprimidos ^b
> 65	Referirse a la tabla de dosificación de adultos (Tabla 1)	

a: 1 mañana, 2 noche

b: 2 mañana, 2 noche

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipos 2 ó 3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Modificación de dosis para todos los pacientes

Si se produjeran reacciones adversas o alteraciones analíticas importantes durante el tratamiento con ribavirina NORMON e interferón alfa-2b, se deberán modificar las dosis de ambos productos, si procede, hasta que cedan las reacciones adversas. En los ensayos clínicos se desarrollaron unas normas para la modificación de la dosis (ver la Tabla 3, Normas de modificación de la dosis). Como el cumplimiento puede ser importante en el resultado de la terapia, la dosis se debe mantener lo más cercana posible a la dosis estándar recomendada. No se puede descartar el posible impacto negativo que la reducción de la dosis de ribavirina tenga sobre los resultados en términos de eficacia.

Tabla 3 Normas de modificación de la dosis basadas en los parámetros de laboratorio			
Pruebas de Laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de interferón alfa-2b (ver nota 2) si:	Suspender el tratamiento de combinación si se obtienen los siguientes valores analíticos:**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en: pacientes con antecedentes de cardiopatía estable Niños y adolescentes: no procede (ver sección 4.4)	disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante un periodo de 4 semanas de tratamiento (reducción permanente de la dosis)		< 12 g/dl tras 4 semanas de tratamiento a dosis reducida
Leucocitos	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	< $50 \times 10^9/l$ (adultos) < $70 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)	< $25 \times 10^9/l$ (adultos) < $50 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)
Bilirrubina – Directa	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirrubina – Indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adultos) > 5 mg/dl (durante >4 semanas) (niños y adolescentes tratados con interferon alfa- 2b)
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si el aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto
Alanino	-	-	2 x valor basal y > 10 x

Aminotransferasa (ALT) Ó Aspartato aminotransferasa (AST)			LSN* ó 2 x valor basal y > 10 x LSN*
---	--	--	--

* Límite superior de la normalidad

** Ver en e la Ficha Técnica de interferón alfa-2b para la modificación y suspensión de la dosis

Nota 1: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de ribavirina es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de ribavirina de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduzca a 600 mg diarios reciben un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche. En niños y adolescentes tratados con ribavirina más interferón alfa-2b, reducir la dosis de ribavirina hasta 7,5 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos y niños y adolescentes tratados con ribavirina NORMON más interferón alfa-2b, reducir la dosis de interferón alfa-2b a la mitad.

Poblaciones especiales

Empleo en la insuficiencia renal: La farmacocinética de la ribavirina se encuentra alterada en los pacientes con insuficiencia renal, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de creatinina aparente en estos pacientes (ver sección 5.2). Por tanto, se recomienda la evaluación de la función renal en todos los pacientes antes del comienzo de la administración de ribavirina.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deberán recibir ribavirina NORMON (ver sección 4.3). Los pacientes con alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia. Si la creatinina sérica aumenta a > 2,0 mg/dl (Tabla 3), deben interrumpirse ribavirina e interferón alfa-2b.

Empleo en la insuficiencia hepática: No hay ninguna interacción farmacocinética entre la ribavirina y la función hepática (ver sección 5.2). Por tanto, no se precisa el ajuste de la dosis de ribavirina NORMON en los pacientes con insuficiencia hepática. El uso de ribavirina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (ver sección 4.3).

Empleo en la edad avanzada (≥ 65 años de edad): No parece haber un efecto significativo de la edad en la farmacocinética de la ribavirina. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de ribavirina NORMON debe evaluarse la función renal (ver sección 5.2).

Empleo en pacientes menores de 18 años de edad: Ribavirina NORMON puede utilizarse en combinación con interferón alfa-2b en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes. La elección de la formulación se basa en las características individuales del paciente. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de ribavirina con otras formas de interferón (por ejemplo, no alfa-2b) en estos pacientes.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH: Los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) en asociación con ribavirina e interferón alfa-2b pueden presentar mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática (ver sección 4.4). Ver también la información referente a medicamentos antirretrovirales.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.3). el tratamiento con ribavirina no deberá iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo de un test de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Lactancia.

- Enfermedad cardíaca grave preexistente, como cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores (ver sección 4.4).
- Pacientes con situaciones clínicas graves.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto y/o en hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave (clasificación B o C de Child-Pugh) o cirrosis hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).

Niños y adolescentes:

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

Debido a la coadministración con interferón alfa-2b:

- Hepatitis autoinmune; o antecedentes de enfermedad autoinmune.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideas suicidas e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento de combinación de ribavirina con interferón alfa-2b e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. En niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b, se notificaron ideas suicidas o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideas homicidas), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observan ideas suicidas, se recomienda interrumpir el tratamiento con ribavirina NORMON e interferón alfa-2b, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento con ribavirina NORMON en combinación con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste solo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. El uso de ribavirina e interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el curso con interferón alfa-2b y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también sugieren un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños:

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara.

- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral). Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Según los resultados de los ensayos clínicos, la utilización de ribavirina en monoterapia no es eficaz, por lo que ribavirina NORMON no debe emplearse solo. La seguridad y la eficacia de esta asociación solamente se han demostrado utilizando comprimidos de ribavirina junto con solución inyectable de interferón alfa-2b.

En estudios seleccionados en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), puede considerarse el tratamiento sin confirmación histológica. Se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Hemólisis: En los ensayos clínicos, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina hasta < 10 g/dl en el 14 % de los pacientes adultos y en el 7 % de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. Aunque la ribavirina no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada a ribavirina podría resultar en un deterioro de la función cardíaca o una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o en ambos efectos.

Por tanto, este medicamento debe administrarse con precaución en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente (ver sección 4.3). El estado cardíaco se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento y requiere un seguimiento clínico durante el mismo; se debe interrumpir el tratamiento si se produce cualquier deterioro de la función cardíaca (ver sección 4.2).

Cardiovascular: Los pacientes adultos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o que padezcan, o hayan padecido, trastornos del ritmo cardíaco deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda realizar electrocardiogramas antes del tratamiento y durante el mismo. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento. No hay datos de niños o adolescentes con historia de enfermedad cardíaca.

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

Cambios oculares: Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con interferones alfa. En terapia de combinación con interferones alfa se han notificado en casos raros, retinopatías que incluyen hemorragias retinianas, exudados retinianos, papiledema, neuropatía óptica y oclusión venosa o arterial retiniana que puede resultar en pérdida de visión. Todos los pacientes deben someterse a una exploración inicial del ojo. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de la visión debe pasar una rápida y completa exploración del ojo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos previos (ej., diabéticos o con retinopatía hipertensiva) deben someterse a exploraciones oftalmológicas periódicas durante la terapia de combinación con interferones alfa. La terapia de combinación con interferones alfa debe interrumpirse en pacientes que desarrollen trastornos oftalmológicos nuevos, o si empeoran los existentes.

Función hepática: Todo paciente que durante el tratamiento desarrolle una anomalía significativa de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente. Se suspenderá el tratamiento en pacientes que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación que pueda indicar descompensación hepática.

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes:

Aproximadamente del 12 al 21 % de los niños tratados con ribavirina e interferón alfa-2b desarrollaron un incremento de hormona tiroestimulante (TSH). Otro, aproximadamente el 4 %, presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con interferón alfa-2b, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con interferón alfa-2b puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con ribavirina e interferón alfa-2b. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección VHC/VIH:

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica:

Debe tenerse precaución en pacientes VIH-positivos co-infectados con VHC que estén en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (especialmente ddI y d4T) y la asociación interferón alfa-2b/ribavirina. En la población VIH-positiva tratada con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, deben controlarse con atención los marcadores de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica cuando se administra ribavirina. En particular:

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

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

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solos o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otras variables basales que pueden asociarse con un mayor riesgo de descompensación hepática en pacientes coinfectados incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones elevadas de bilirrubina sérica.

Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se deberá evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se deberá reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH:

Los pacientes tratados con ribavirina y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ribavirina y zidovudina (ver sección 4.5).

Pacientes con recuento bajo de CD4:

En pacientes coinfectados con VHC/VIH con recuento de CD4 por debajo de 200 células/microlitro, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25). Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con bajo recuento de CD4.

Consulte la ficha técnica (Resumen de las Características del Producto) de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto.

Trastornos dentales y periodontales: Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden provocar caída de dientes, en pacientes que reciben tratamiento combinado con ribavirina e interferón alfa-2b. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que después se enjuaguen bien la boca.

mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4).

Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si éste 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 (ver sección 5.2).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de ribavirina está contraindicado durante el embarazo.

Datos preclínicos:

- Fertilidad: En estudios en animales, la ribavirina produjo efectos reversibles sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3).
- Teratogenicidad: En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados se ha demostrado un importante potencial teratogénico y/o embriotóxico de la ribavirina, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada (ver sección 5.3).
- Genotoxicidad: Ribavirina induce genotoxicidad (ver sección 5.3).

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

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando ribavirina NORMON (ver secciones 4.3 y 5.3). La ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides ejercerá sus potenciales efectos teratogénicos o genotóxicos sobre el embrión/feto humano.

Aunque los datos del seguimiento prospectivo de, aproximadamente, 300 embarazos con exposición paterna a ribavirina no han demostrado un incremento del riesgo de malformaciones comparado con la población en general, ni ningún modelo específico de malformación, los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ribavirina y durante seis meses después del tratamiento. Se debe instruir a los hombres cuyas parejas estén embarazadas, para que utilicen condón para reducir al mínimo la llegada de ribavirina a la pareja.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ribavirina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, el interferón alfa-2b al que se asocia sí podría ejercer efecto. Por tanto, debe advertirse a los

pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Pacientes adultos:

La seguridad de ribavirina se ha evaluado con los datos de dos ensayos clínicos en pacientes no expuestos previamente a interferón (pacientes no tratados previamente con interferón alfa-2b).

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

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 se basan en la experiencia obtenida en ensayos clínicos en pacientes naive adultos tratados durante 1 año y en la utilización postcomercialización.

También se enumeran en la Tabla 4 algunas reacciones adversas, generalmente atribuidas a la terapia con interferón, pero que han sido notificadas en el contexto de la terapia de la Hepatitis C (en combinación con ribavirina). Además, para las reacciones adversas que pueden atribuirse a la monoterapia con interferones, remítase a la Ficha Técnica de interferón alfa-2b.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección fúngica, gripe, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Raras:	Neumonía*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica*
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad al fármaco
Muy raras:	Sarcoidosis*, artritis reumatoide (nueva o empeorada)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, reacciones de hipersensibilidad aguda como urticaria,

	angioedema, broncoconstricción, anafilaxis
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, aumento del apetito
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio
Frecuentes:	Ideas suicidas, 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.
Poco frecuentes:	Intentos de suicidio, crisis de angustia, alucinación
Raras:	Trastorno bipolar*
Muy raras:	Suicidio*
Frecuencia no conocida:	Ideas homicidas*, manía*, cambio del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, sequedad de boca, disminución de la concentración
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica.
Raras:	Ataque (convulsiones)*
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, polineuropatía*
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal, ojo seco.
Raras:	Hemorragias retinianas*, retinopatías (que incluyen edema macular)*, obstrucción arterial retiniana*, obstrucción venosa retiniana*, neuritis óptica*, papiledema*, pérdida de la agudeza visual o del campo visual*, exudados retinianos*
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo, audición alterada/perdida, tinnitus, dolor de oídos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raras:	Cardiomiopatía, arritmia*

Muy raras:	Isquemia cardiaca*
Frecuencia no conocida	Derrame pericárdico*, pericarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raros:	Vasculitis
Muy raras:	Isquemia periférica*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
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*, pneumonitis*, pneumonitis intersticial *
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerativa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, sangrado gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencias
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raras:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, sequedad cutánea, exantema
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, forúnculo, 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*, necrolisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes :	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiolisis*, miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria,

	anormalidades de la orina
Raras:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raras:	Síndrome nefrótico*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteración menstrual, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales. <u>Masculino</u> : impotencia, prostatitis, disfunción eréctil. Disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, rigidez, fiebre, síntomas pseudogripales, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, dolor en el punto de inyección, sensación anormal, sed
Poco frecuentes:	Edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Murmullos cardiacos

* Como ribavirina se prescribe siempre con un medicamento con interferón alfa, y como no es posible cuantificar de manera exacta la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la experiencia postcomercialización, la frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan ribavirina en combinación con Interferón alfa-2b.

Se observó una reducción en las concentraciones de hemoglobina > 4 g/dl en 37 % de los pacientes tratados con ribavirina y interferón alfa-2b. Los niveles de hemoglobina disminuyeron por debajo de 10 g/dl en hasta el 14 % de los pacientes adultos y en el 7 % de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en asociación con interferón alfa-2b.

La mayoría de los casos de anemia, neutropenia, y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS).

En algunos pacientes tratados con ribavirina en asociación con 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.

Niños y adolescentes:

En combinación con interferón alfa-2b

En ensayos clínicos de 118 niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con la terapia de combinación de interferón alfa-2b y ribavirina, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura $>$ de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura $>$ de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Durante el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b y ribavirina hasta 48 semanas, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara. En concreto, la disminución en la media

del percentil de altura desde la visita basal hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la Tabla 5, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando ribavirina con interferón alfa 2-b. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentes durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con ribavirina	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, nasofaringitis, faringitis estreptocócica, otitis media, sinusitis, absceso dental, gripe, herpes oral, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Poco frecuentes	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes:	Hipotiroidismo
Frecuentes:	Hipertiroidismo, virilismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito aumentado, apetito disminuido
Frecuentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, insomnio, labilidad emocional
Frecuentes:	Ideas suicidas, agresión, confusión, labilidad afectiva, trastornos del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, alteración del sueño, problemas para dormir, apatía
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, problemas de concentración, somnolencia, alteración de la atención, sueño deficiente.
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Palidez, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, diarrea, náuseas
Frecuentes:	Ulceración en la boca, estomatitis ulcerativa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastornos dentales, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuente:	Gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Función hepática anormal
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, exantema
Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, exantema maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno cutáneo, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, sequedad de la piel, eritema, cardenal
Poco frecuentes:	Trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, exfoliación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes :	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Dolor en una extremidad, dolor de espalda, contractura muscular
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Eneuresis, trastornos en la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	

Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, alteración menstrual, trastorno vaginal. <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar, astenia, malestar, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, sensación de frío,
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución en la tasa de crecimiento (altura y/o peso reducido para la edad)
Frecuentes:	Tirotropina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Laceración de la piel
Poco frecuentes:	Contusión

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

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos con ribavirina empleado en asociación con interferón alfa-2b, la sobredosis máxima registrada en un paciente, en un intento de suicidio, fue una dosis total de 10 g de ribavirina y 39 MUI de interferón alfa-2b (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una), en un día. El paciente fue observado durante dos días en el servicio de reanimación, sin que durante este tiempo se evidenciaran reacciones adversas producidas por la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos excluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AP01.

La ribavirina es un análogo sintético de nucleósidos que ha demostrado actividad *in vitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que ribavirina asociado a interferón alfa-2b ejerce sus efectos frente al VHC. En diversos ensayos clínicos, se investigaron formulaciones orales de ribavirina en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que ribavirina en monoterapia no ejercía efectos en cuanto a la eliminación del virus de la hepatitis (ARN-VHC) o a la mejoría de la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Ensayos clínicos con ribavirina en adultos

Se evaluó en varios ensayos clínicos la utilización de ribavirina en tratamiento de combinación con interferón alfa-2b. Los pacientes elegibles para estos ensayos clínicos tenían hepatitis C crónica confirmada por un valor positivo del test de reacción en cadena de la polimerasa (VHCARN polymerase chain reaction, PCR) (> 30 UI/ml), una biopsia hepática compatible con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica sin otra causa de hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

Pacientes no tratados previamente

Dos ensayos evaluaron la utilización de ribavirina + interferón alfa-2b en pacientes no tratados previamente (C95-132 e I95-143). En todos los casos el tratamiento duró un año con un seguimiento de seis meses. La respuesta virológica sostenida al final del seguimiento se incrementó significativamente por la adición de ribavirina al interferón alfa-2b (41 % frente a 16 %, $p < 0,001$).

En los ensayos clínicos C95-132 e I95-143, la asociación ribavirina + interferón alfa-2b demostró ser significativamente más eficaz que la monoterapia con interferón alfa-2b (duplicación de la respuesta sostenida). El tratamiento combinado también disminuyó la tasa de recidiva. Esto se observó para todos los genotipos del VHC, en particular para el Genotipo 1, para el que se redujo la tasa de recidiva en un 30 % en comparación con la monoterapia con el interferón alfa-2b.

Pacientes previamente tratados

- Repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo (pacientes con recaída y que no responden) al tratamiento de combinación de ribavirina e interferón alfa-2b

Dos ensayos evaluaron la utilización de la asociación ribavirina e interferón alfa-2b en pacientes recidivantes (C95-144 e I95-145); 345 pacientes con hepatitis crónica que habían recidivado después del tratamiento previo con interferón fueron tratados durante seis meses con un seguimiento posterior de seis meses. El tratamiento de combinación con ribavirina e interferón alfa-2b resultó en una respuesta virológica sostenida diez veces superior a la obtenida con el interferón alfa-2b solo (49 % frente a 5 %, $p < 0,0001$). Este beneficio se mantuvo independientemente de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón alfa-2b, como son nivel vírico, genotipo del VHC y estado histológico.

Datos de eficacia a largo plazo - Adultos

Un ensayo amplio de seguimiento a largo plazo reclutó 1.071 pacientes después del tratamiento en ensayos previos con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina). El objetivo de este ensayo fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. Se completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo después del tratamiento en 462 pacientes. Doce de un total de 492 pacientes con respuesta sostenida sufrieron una recaída en el ensayo.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 97 % (95 % IC: 95-99 %) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina).

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Ensayos clínicos con ribavirina en niños y adolescentes:

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RTPCR) y recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de interferón alfa-2b 3 MUI/m² tres veces por semana durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad.

La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos clínicos, las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a las de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión severa de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 Respuesta virológica sostenida: niños y adolescentes no tratados previamente
Ribavirina 15 mg/kg/día

	+ interferón alfa-2b 3 MUI/m2 3 veces por semana
Respuesta global ^a (n = 118)	54 (46 %)*

*Número (%) de pacientes

a. Definida por ARN-VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento

Datos de eficacia a largo plazo – Niños y adolescentes

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los dos ensayos multicéntricos mencionados anteriormente. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta viral sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas.

Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina.

Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina resulta en el aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única (T_{máx} medio =1,5 horas), la distribución es rápida y la eliminación prolongada (tras una dosis única, las semividas de absorción, distribución y eliminación son de 0,05, 3,73 y 79 horas, respectivamente). La absorción es amplia, excretándose por las heces en torno al 10 % de una dosis radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es del 45-65 %, aproximadamente, lo que se debe, al parecer, a un metabolismo de primer paso. Existe una relación lineal entre la dosis y el AUC_{0-t} tras unas dosis únicas de 200-1.200 mg de ribavirina. El volumen de distribución es de unos 5.000 l. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Se ha observado que, tras su administración en dosis orales únicas, la ribavirina resulta en una elevada variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual (una variabilidad intraindividual de aproximadamente un 30 % en el AUC y la C_{máx}), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su transferencia dentro y fuera del compartimento hemático.

En los hematíes se ha realizado el estudio más completo sobre el transporte de la ribavirina en los compartimentos no plasmáticos, y se ha identificado que tiene lugar fundamentalmente a través de un transportador de nucleósidos de tipo es. Este tipo de transportador se encuentra presente virtualmente en todas las células y contribuye al elevado volumen de distribución de la ribavirina. La relación entre las concentraciones de ribavirina en sangre completa: plasma es de aproximadamente 60:1; el exceso de ribavirina en sangre completa se encuentra en forma de nucleótidos de ribavirina aislados en los eritrocitos.

La ribavirina cuenta con dos vías metabólicas: 1) una vía de fosforilación reversible; 2) una vía de degradación, que implica la derribosilación y la hidrólisis de la amida para producir un metabolito triazol carboxiácido. Tanto la ribavirina como sus metabolitos triazol carboxamida y triazol ácido carboxílico se excretan también por vía renal.

Tras su administración repetida, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, con una relación entre el AUC_{12h} de las dosis múltiples y de la dosis única con un valor de 6. Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanzó en unas cuatro semanas, con unas concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio de unos 2.200 ng/ml. Al interrumpir el tratamiento, la semivida fue de unas 298 horas, lo que refleja, probablemente, una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Efecto de los alimentos: La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas (el AUC_{tf} y la C_{máx} aumentaron en un 70 %). Es posible que el aumento de la biodisponibilidad ocurrido en este estudio se debiera a un retraso en el tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. En el principal ensayo de eficacia clínica, se instruyó a los pacientes para que tomaran ribavirina con la comida para alcanzar la concentración plasmática máxima de ribavirina.

Función renal: La farmacocinética de la ribavirina tras dosis única se alteró (aumento del AUC_{tf} y de la C_{máx}) en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). Esto parece deberse a una reducción del aclaramiento aparente en dichos pacientes. Las concentraciones de ribavirina permanecen esencialmente invariables tras la hemodiálisis.

Función hepática: La farmacocinética de la ribavirina tras dosis única es similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Clasificación A, B, o C de Child-Pugh) y en los controles sanos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): No se han efectuado evaluaciones farmacocinéticas específicas en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, la edad no fue un factor clave en la cinética de la ribavirina; el factor determinante fue la función renal.

Se llevó a cabo un **análisis farmacocinético poblacional** empleando los valores de la concentración sérica recogidos de manera muy dispersa en cuatro ensayos clínicos controlados.

El modelo de aclaramiento desarrollado mostró que las principales covariantes eran el peso corporal, el sexo, la edad y la creatinina sérica. En los hombres, el aclaramiento fue, aproximadamente, un 20 % mayor que en las mujeres. El aclaramiento aumentó en función del peso corporal y disminuyó en las edades superiores a los 40 años. Los efectos de estas covariantes sobre el aclaramiento de la ribavirina parecieron poseer una limitada significación clínica, dada la sustancial variabilidad residual que no tenía en cuenta el modelo.

Niños y adolescentes:

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

Se resumen en la Tabla 7 las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiple para ribavirina comprimidos e interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. La farmacocinética de ribavirina e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y ribavirina comprimidos cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) para ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para interferón alfa-2b

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ribavirina: En todas las especies animales en las que se han realizado estudios, la ribavirina es embriotóxica o teratogénica, o ambas, a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se han evidenciado malformaciones de cráneo, paladar, ojos, maxilar, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y la importancia de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis del fármaco. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, las crías tratadas desde el día 7 hasta el 63 después de su nacimiento con 10, 25 y 50 mg/kg de ribavirina presentaron una disminución, relacionada con la dosis, en el crecimiento general que se manifestó posteriormente como ligeras disminuciones en peso corporal, longitud cabeza-inicio de la cola y longitud de los huesos. Al final del periodo de recuperación, los cambios en la tibia y el fémur fueron mínimos aunque, por lo general, estadísticamente significativos en comparación con los controles en machos para todos los niveles de dosis, y en hembras tratadas con las dos dosis más altas en comparación con los controles. No se observaron efectos histopatológicos en los huesos. No se observaron efectos de la ribavirina sobre el desarrollo neurocomportamental o sobre el desarrollo reproductor. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en crías de rata fueron inferiores a las concentraciones plasmáticas en el hombre a la dosis terapéutica.

Los eritrocitos constituyen el blanco primario de la toxicidad ocasionada por ribavirina en los estudios en animales. Se produce anemia poco después del comienzo del tratamiento, pero revierte rápidamente al cesar éste.

En los estudios de 3 y 6 meses de duración realizados en el ratón para investigar los eventuales efectos inducidos por la ribavirina en el testículo y el esperma, se produjeron alteraciones del esperma a dosis de 15 mg/kg y superiores. En el animal, estas dosis produjeron unas exposiciones sistémicas mucho menores que la alcanzada en el ser humano a las dosis terapéuticas. Al cesar el tratamiento, se produjo la desaparición prácticamente total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina en uno o dos ciclos de espermatogénesis (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en el Ensayo de Transformación *in vitro* Balb/3T3. Se observó actividad genotóxica en el ensayo en células de linfoma de ratón, y a dosis de 20-200 mg/kg en el ensayo de micronúcleos en el ratón. Un estudio de dominante letal en la rata fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en la rata no se transmiten a través de los gametos masculinos.

Estudios de carcinogenicidad convencionales en el roedor con bajas exposiciones en comparación con la exposición en el ser humano bajo condiciones terapéuticas (factor 0,1 en la rata y 1 en el ratón) no demostraron que la ribavirina sea tumorogénica. Además, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratón heterocigótico p53(+/-), la ribavirina no provocó tumores a la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática de aproximadamente 2,5 en comparación con la exposición en el ser humano). Estos estudios parecen indicar que el potencial carcinogénico de la ribavirina en el ser humano es improbable.

Ribavirina más interferón: Cuando se asoció con interferón alfa-2b, la ribavirina no produjo efectos tóxicos que no fueran previamente observados con cualquiera de los principios activos aislados. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia de grado leve a moderado, de mayor importancia que la producida por cada principio activo por separado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Povidona
Sílice coloidal
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 6000
Talco
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ribavirina NORMON 200 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases que contienen 168 comprimidos, en embalaje alveolar (blister) de Aluminio/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 – Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

MARZO 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021