

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ribavirina Aurovitas 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de ribavirina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 45 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura del número 1, de color blanco/blanco, que contienen un polvo granulado de color blanco a blanquecino, con la impresión “E” en la tapa blanca y “81” en el cuerpo blanco con tinta de color negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Ribavirina debe utilizarse en tratamiento de combinación tal como se describe en la sección 4.1.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con ribavirina para obtener información adicional concreta sobre prescripción de ese medicamento y seguir las recomendaciones de dosificación en administración conjunta con ribavirina.

Las cápsulas de ribavirina se administran por vía oral diariamente, en dos tomas (mañana y noche) con las comidas.

Adultos

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

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

a: 1 por la mañana, 2 por la noche

b: 2 por la mañana, 2 por la noche

Modificación de dosis por reacciones adversas

Modificación de dosis en adultos

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

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

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

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

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

En los pacientes que reciben una dosis de 800 mg (<65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) o 1.400 mg (>105 kg), la 1ª reducción de dosis de 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 una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche.

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

Modificación de dosis en pacientes pediátricos

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Ribavirina se debe administrar por vía oral con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Embarazo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.3). En mujeres en edad fértil, no debe iniciar el tratamiento con ribavirina hasta que se haya obtenido un resultado negativo de una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores (ver sección 4.4).
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ribavirina se debe usar en combinación con otros medicamentos (ver sección 5.1).

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

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

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

Población pediátrica

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

Hemólisis

En los ensayos clínicos, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina 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 peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Aunque ribavirina no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con ribavirina podría dar lugar a un deterioro de la función cardíaca o a una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o a ambos efectos. Por tanto, ribavirina 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 controlados 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 en niños ni adolescentes con historia de enfermedad cardíaca.

Riesgo teratogénico

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

Hipersensibilidad aguda

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

Función hepática

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

Insuficiencia renal

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

Posibilidad de exacerbar la inmunosupresión

Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5).

Coinfección VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

Se debe tener precaución en pacientes VIH-positivos coinfectados con VHC que estén en tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (INTR) (especialmente ddI y d4T) en combinación con interferón alfa/ribavirina. En la población VIH-positiva tratada con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (INTR), deben controlarse con atención los marcadores de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica cuando se administra ribavirina. Ver sección 4.5 para información adicional.

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

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban terapia antirretroviral combinada (TARc) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. Otras variables basales que pueden asociarse con un mayor riesgo de descompensación hepática en pacientes coinfectados incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones elevadas de bilirrubina sérica.

Los pacientes coinfectados que reciban tratamiento antirretroviral (ARV) y tratamiento frente a la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se deberá evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos utilizados en combinación con ribavirina para obtener información adicional sobre recomendaciones de suspensión o modificación de la dosis. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se deberá reevaluar el tratamiento ARV.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa-2b/ribavirina y TARc pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC.

Aunque la mayoría de ellas se pueden controlar reduciendo la dosis, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con 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/ μ l, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N=25). Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con bajo recuento de CD4.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos con ribavirina.

Pruebas de laboratorio

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

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

Los exámenes de laboratorio han de practicarse en las semanas 2 y 4 de tratamiento y, a partir de entonces, de manera periódica según aconseje la clínica. Los niveles de ARN-VHC se deben medir periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

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

Información sobre excipientes

Lactosa

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

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

Ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), el cual se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de interferones alfa pegilados y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con esos medicamentos en ese mismo momento (ver sección 4.4).

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

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

Antiácidos

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

Análogos de los nucleósidos

El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en asociación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, ribavirina aumenta *in vitro* los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica

inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. Se han notificado casos de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal (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 este ya está instaurado. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina.

El riesgo de interacciones puede persistir hasta durante dos meses (cinco semividas de ribavirina) después de interrumpir el tratamiento con ribavirina debido a su larga semivida (ver sección 5.2).

No hay pruebas de que ribavirina interactúe con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o con los inhibidores de la proteasa.

Se han publicado conclusiones contradictorias en literatura acerca de la coadministración de abacavir y ribavirina. Algunos datos parecen indicar que los pacientes coinfectados con VIH/VHC que reciben abacavir como parte del tratamiento antirretroviral, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando se administran ambos medicamentos conjuntamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Pacientes de sexo femenino

Ribavirina 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 una prueba de embarazo, practicado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Las mujeres fértiles deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los nueve meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar pruebas de embarazo mensuales. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los nueve meses siguientes a la interrupción del tratamiento, deberá advertirse a la paciente del importante riesgo teratogénico de ribavirina para el feto (ver sección 4.4).

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas

Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando ribavirina (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3). Ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. Se desconoce si ribavirina contenida en el esperma ejercerá sus potenciales efectos teratogénicos o genotóxicos sobre el embrión/feto humano. Aunque los datos del seguimiento prospectivo de, aproximadamente, 300 embarazos con exposición paterna a 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 o 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 deben realizar mensualmente pruebas rutinarias de embarazo durante este tiempo. Se debe instruir a los hombres cuyas parejas estén embarazadas, para que utilicen preservativo para reducir al mínimo la llegada de ribavirina a la pareja.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si 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.

Fertilidad

Datos preclínicos

- Fertilidad: En estudios en animales, 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 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).

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, los otros medicamentos utilizados en combinación sí podrían 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

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

Adultos

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

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

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

Tabla de reacciones adversas en adultos

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 5** se basan en la experiencia obtenida en ensayos clínicos en pacientes adultos no tratados previamente con interferón, tratados durante 1 año y en la utilización postcomercialización. También se enumeran en la **Tabla 5** algunas reacciones adversas, generalmente atribuidas al tratamiento 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, ver las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b e interferón alfa2b. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de ribavirina con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b	
Sistema de clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, 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 del tracto respiratorio inferior
Raras:	Neumonía*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica*
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco

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, anafilaxia
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, insomnio, ansiedad, labilidad emocional
Frecuentes:	Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, alteración del sueño, disminución de la libido, apatía, sueños anormales, llanto
Poco frecuentes:	Intentos de suicidio, crisis de angustia, alucinación
Raras:	Trastorno bipolar*
Muy raras:	Suicidio*
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida*, manía*, cambio del estado mental
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, boca seca, disminución de la concentración
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, hipertonía, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raras:	Convulsiones*
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, polineuropatía*
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Trastornos visuales, visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal, ojo seco
Raras:	Hemorragias retinianas*, retinopatías (que incluyen edema macular)*, oclusión arterial retiniana*, oclusión venosa retiniana*, neuritis óptica*, papiledema*, pérdida de la agudeza visual o del campo visual*, exudados retinianos*
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo, alteración/pérdida de la audición, tinnitus, dolor de oídos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Palpitación, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raras:	Cardiomiopatía, arritmia*

Muy raras:	Isquemia cardíaca*
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico*, pericarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raras:	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*, neumonitis*, neumonitis 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, heces blandas, trastorno de dientes, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales, pigmentación de la lengua
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia *
Muy raras:	Hepatotoxicidad (incluyendo casos mortales)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, piel seca, erupción
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, forúnculo, eritema, urticaria, trastorno cutáneo, cardenales, aumento de la sudoración, textura del pelo anormal, trastorno de las uñas*
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
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:	Rabdomiólisis*, miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy Raros:	Síndrome nefrótico*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Femenino: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales. Masculino: impotencia, prostatitis, disfunción eréctil, disfunción sexual (no especificada)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, sensación anormal, sed
Poco frecuentes	Edema facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Soplo cardíaco

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se observó una reducción en las concentraciones de hemoglobina >4 g/dl en el 30% de los pacientes tratados con ribavirina y peginterferón alfa-2b y en el 37% de los pacientes tratados con ribavirina e interferón alfa-2b. Los niveles de hemoglobina disminuyeron por debajo de 10 g/dl en hasta el 14% de los pacientes adultos y el 7% de los niños y adolescentes tratados con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

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

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

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b, otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los ensayos con una frecuencia >5% fueron: candidiasis oral (14%), lipodistrofia adquirida (13%), disminución de linfocitos CD4 (8%), disminución del apetito (8%), aumento de gamma-glutamyltransferasa (9%), dolor de espalda (5%), aumento de amilasa sanguínea (6%), aumento del ácido láctico sanguíneo (5%), hepatitis citolítica (6%), aumento de lipasa (6%) y dolor en las extremidades (%).

Toxicidad mitocondrial

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos asociados con ribavirina para la coinfección por VHC (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Aunque los efectos tóxicos hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y anemia, se produjeron más frecuentemente en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de las dosis y raramente fue necesaria la suspensión anticipada del tratamiento (ver sección 4.4). Las alteraciones hematológicas se notificaron más frecuentemente en pacientes que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en comparación con los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2b. En el Estudio 1 (ver sección 5.1), se observó una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en el 4% (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 4% (8/194) de los pacientes que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b. Se notificó anemia (hemoglobina <9,4 g/dl) en el 12% (23/194) de los pacientes tratados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b.

Disminución de linfocitos CD4

El tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o se suspendió el tratamiento. El uso de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre seguridad son limitados (N=25) en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ <200/μl (ver sección 4.4).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos con ribavirina en combinación con otros medicamentos.

Población pediátrica

En combinación con peginterferón alfa-2b

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (de 3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de peginterferón alfa-2b y ribavirina, se requirieron modificaciones de dosis en el 25% de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede producirse una inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación hasta 48 semanas con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina, se observó inhibición del crecimiento que condujo a

una reducción de la altura en algunos pacientes (ver sección 4.4). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del percentil de peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento ($< 3^{\text{er}}$ percentil en el 70% de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 3 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20% de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento $< \text{al } 3^{\text{er}}$ percentil).

Noventa y cuatro de los 107 niños fueron reclutados para un ensayo clínico de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los efectos sobre el crecimiento fueron menores en los niños tratados durante 24 semanas que en los tratados durante 48 semanas. Entre los niños tratados durante 24 o 48 semanas desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles de altura en función de la edad disminuyeron 1,3 y 9,0 percentiles, respectivamente. El 24% de los niños (11/46) tratados durante 24 semanas y el 40% de los niños (19/48) tratados durante 48 semanas tuvieron una disminución de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años en comparación con el percentil basal en el momento previo al tratamiento. En el 11% de los niños (5/46) tratados durante 24 semanas y en el 13% de los niños (6/48) tratados durante 48 semanas se observó una disminución de más de 30 en los percentiles de altura en función de la edad desde el valor basal en el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años. Respecto al peso, desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del peso en función de la edad disminuyeron 1,3 y 5,5 percentiles en los niños tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente.

Respecto al índice de masa corporal (IMC), desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del IMC en función de la edad disminuyeron 1,8 y 7,5 percentiles en los niños tratados durante 24 semanas o 48 semanas, respectivamente. La disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal. La disminución de la altura, el peso y de las puntuaciones Z del IMC observadas durante la fase de tratamiento en comparación con una población normal, no se recuperaron totalmente al final del período de seguimiento a largo plazo en los niños tratados con 48 semanas de tratamiento (ver sección 4.4).

En la fase de tratamiento de este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80%), cefalea, (62%), neutropenia (33%), fatiga (30%), anorexia (29%) y erupción en el área de inyección (29%). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una severidad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7% (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en el sitio de inyección (1%), dolor en una extremidad (1%), cefalea (1%), neutropenia (1%), y pirexia (4%). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8%), agresión (3%), irritabilidad (2%), depresión/estado de ánimo deprimido (4%) e hipotiroidismo (3%) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

En combinación con interferón alfa-2b

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con 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 producirse una inhibición del crecimiento ya que se observó 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 en el percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21%) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se dispuso de datos de altura final adulta de 14 de esos niños que mostraban que 12 seguían teniendo déficits de altura de más de 15 percentiles, 10 a 12 años después de finalizar el tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento que condujo a una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la situación 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 al 1%). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30% de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Tabla de reacciones adversas en población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la **Tabla 6**, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando ribavirina con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con ribavirina en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b	
Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica, 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 (incluyendo 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:	Ideación suicida, agresividad, confusión, labilidad afectiva, trastorno 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
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, diarrea, náuseas
Frecuentes:	Ulceración en la boca, estomatitis ulcerativa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastornos dentales, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes	Gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Función hepática anormal
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, erupción

Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno cutáneo, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, piel seca, 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:	Enuresis, trastornos en la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Femenino: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, trastorno vaginal. Masculino: dolor testicular
Poco frecuentes:	Femenino: dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, 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 antitiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Laceración de la piel
Poco frecuentes:	Contusión

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con ribavirina/peginterferón alfa-2b fueron leves o moderados. Descensos en la hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente del tratamiento (ver sección 4.2). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos con ribavirina empleado en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, la sobredosis máxima registrada en un paciente, en un intento de suicidio, fue una dosis total de 10 g de

ribavirina (50 cápsulas de 200 mg) 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 provocadas por la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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 en combinación con otros medicamentos 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) ni en la mejoría de la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

Pacientes no tratados previamente

Tres ensayos evaluaron la utilización de interferón en pacientes no tratados previamente, dos con ribavirina + interferón alfa-2b (C95-132 y I95-143) y uno con ribavirina + peginterferón alfa-2b (C/I98-580). En todos los casos el tratamiento duró un año con un seguimiento de seis meses. La respuesta virológica sostenida al final del seguimiento se incrementó significativamente por la adición de ribavirina al interferón alfa-2b (41% frente al 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.

En el ensayo clínico C/I98-580, 1.530 pacientes no tratados previamente fueron tratados durante un año con uno de los siguientes regímenes de combinación:

- Ribavirina (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) (n=511).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana durante un mes seguido por 0,5 microgramos/kg/semana durante 11 meses) (n=514).
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + interferón alfa 2b (3 MUI tres veces a la semana) (n=505).

En este ensayo, la asociación de ribavirina y peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) fue significativamente más eficaz que la asociación de ribavirina e interferón alfa-2b, particularmente en pacientes infectados con Genotipo 1. La respuesta sostenida fue valorada por la tasa de respuesta seis meses después de la interrupción del tratamiento.

El genotipo del VHC y la carga viral basal son factores pronósticos que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. Sin embargo, las tasas de respuesta en este ensayo mostraron ser también dependientes de la dosis de ribavirina administrada en asociación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. En aquellos pacientes que recibieron >10,6 mg/kg de ribavirina (dosis de 800 mg en el paciente tipo de 75 kg), independientemente del genotipo o la carga viral, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas que en aquellos pacientes que recibieron ≤10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabla 7**), mientras que las tasas de respuesta en pacientes que recibieron >13,2 mg/kg de ribavirina fueron aún más altas.

Tabla 7 Tasas de respuesta sostenida con ribavirina + peginterferón alfa-2b (por dosis de ribavirina [mg/kg], genotipo y carga viral)				
Genotipo VHC	Dosis de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos los genotipos	Todos	54%	47%	47%
	≤10,6	50%	41%	27%
	>10,6	61%	48%	47%
Genotipo 1	Todos	42%	34%	33%
	≤10,6	38%	25%	20%
	>10,6	48%	34%	34%
Genotipo 1 ≤600.000 UI/ml	Todos	73%	51%	45%
	≤10,6	74%	25%	33%
	>10,6	71%	52%	45%
Genotipo 1 >600.000 UI/ml	Todos	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%
	>10,6	37%	27%	29%
Genotipo 2/3	Todos	82%	80%	79%
	≤10,6	79%	73%	50%
	>10,6	88%	80%	80%

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

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

I/R Ribavirina (1.000/1.200 mg) + interferón alfa-2b (3 MUI)

En un ensayo diferente, 224 pacientes con genotipo 2 ó 3 recibieron peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con 800 mg-1.400 mg de ribavirina por vía oral durante 6 meses (según el peso corporal, sólo 3 pacientes con peso >105 kg han recibido la dosis de 1.400 mg) (**Tabla 8**). El 24% presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodell 3/4).

Tabla 8 Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento, Respuesta Viroológica Sostenida y Recaída por Genotipo VHC y Carga Viral*			
	Ribavirina 800-1.400 mg/día y peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg una vez a la semana		
	Respuesta al Final del Tratamiento	Respuesta Viroológica Sostenida	Recaída
Todos los pacientes	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤600.000 UI/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
>600.000 UI/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤600.000 UI/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
>600.000 UI/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Cualquier paciente con un nivel indetectable de ARN-VHC en la visita de la semana 12 de seguimiento y sin datos en la visita de la semana 24 de seguimiento se consideró que tuvo una respuesta sostenida. Cualquier paciente sin datos durante y después de la semana 12 de seguimiento se consideró un no respondedor en la semana 24 del seguimiento.

El tratamiento de 6 meses de duración en este ensayo se toleró mejor que el tratamiento de un año en el ensayo principal de combinación; interrupción 5% frente al 14%, modificación de dosis 18% frente al 49%.

En un ensayo no comparativo, 235 pacientes con genotipo 1 y baja carga viral (<600.000 UI/ml) recibieron peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustado a peso. La tasa global de respuesta sostenida después de una duración del tratamiento de 24 semanas fue del 50%. El cuarenta y uno por ciento de pacientes (97/235) tuvo niveles plasmáticos no detectables de ARN-VHC en la semana 4 y en la semana 24 de tratamiento. En este subgrupo, hubo una tasa de respuesta virológica sostenida del 92% (89/97). La alta tasa de respuesta sostenida en este subgrupo de pacientes se identificó en un análisis intermedio (n=49) y se confirmó de forma prospectiva (n=48). Los datos históricos limitados indican que el tratamiento durante 48 semanas podría estar asociado con una tasa de respuesta sostenida más alta (11/11) y con un menor riesgo de recaída (0/11 en comparación con 7/96 tras 24 semanas de tratamiento).

Un amplio ensayo aleatorizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos pautas posológicas de peginterferón alfa-2b/ ribavirina [1,5 µg/kg y 1 µg/kg de peginterferón alfa-2b por vía subcutánea una vez a la semana, ambos en combinación con 800 a 1.400 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis)] y 180 µg de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana con 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis), en 3.070 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratados previamente. La respuesta al tratamiento se midió por la Respuesta Viroológica Sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver **Tabla 9**).

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

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	Peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirina	Peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + ribavirina	Peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina
Niveles no detectables de ARNVHC a la semana 12 de tratamiento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respuesta al final del tratamiento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS en pacientes con niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*Ensayo PCR de niveles de ARN-VHC, con un límite de cuantificación inferior de 27 UI/ml

La ausencia de respuesta virológica precoz en la semana 12 de tratamiento fue un criterio para la interrupción del tratamiento (niveles detectables de ARN-VHC con una reducción $<2 \log_{10}$ del valor basal).

En los tres grupos de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron similares. En pacientes de origen afroamericano (en los que se conoce un factor pronóstico negativo para la erradicación del VHC), el tratamiento con la terapia de combinación peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirina dio como resultado una mayor tasa de respuesta virológica sostenida comparada con la dosis de 1 µg/kg de peginterferón alfa-2b. Con la dosis de 1,5 µg/kg de peginterferón alfa-2b más ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles normales de ALT, en pacientes con carga viral basal >600.000 UI/ml y en pacientes >40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron mayor tasa de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes afroamericanos. La tasa de recaída entre pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento fue del 24%.

Predictibilidad de respuesta virológica sostenida en pacientes no tratados previamente

La respuesta virológica a la semana 12, se define como la disminución de la carga viral en al menos 2 log o niveles indetectables de ARN-VHC. La respuesta virológica a la semana 4, se define como un descenso de la carga viral en al menos 1 logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC. Estos puntos temporales (a la semana 4 de tratamiento y a la semana 12 de tratamiento) han demostrado predecir la respuesta sostenida (**Tabla 10**).

Tabla 10 Valor predictivo de la respuesta virológica en tratamiento durante el tratamiento de combinación con 1,5 µg/kg de peginterferón alfa-2b/800-1.400 mg de ribavirina						
	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta a la semana de tratamiento	Sin Respuesta sostenida	Valor Predictivo Negativo	Respuesta a la semana de tratamiento	Respuesta sostenida	Valor Predictivo Positivo
Genotipo 1*						
A la Semana 4*** (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativo o descenso en la carga viral en ≥1 logaritmo	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
A la semana 12*** (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativo o descenso en la carga viral en ≥2 logaritmos	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
Genotipos 2, 3**						
A la semana 12 (n= 215)						
ARN-VHC negativo o descenso en la carga viral en ≥2 logaritmos	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*El Genotipo 1 recibe 48 semanas de tratamiento

**Los Genotipos 2, 3 reciben 24 semanas de tratamiento

***Los resultados corresponden a un único punto temporal. El paciente puede haberse perdido o haber tenido un resultado diferente para la semana 4 o para la semana 12.

† Criterios utilizados en el protocolo: Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y disminuye $<2\log_{10}$ del valor basal, el paciente suspende el tratamiento. Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y ha disminuido $\geq 2\log_{10}$ del valor basal, entonces se reevalúa el ARN-VHC a la semana 24 y si es positivo, el paciente suspende el tratamiento.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se recoge en la **Tabla 11**. El Estudio 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ribavirina (800 mg/día) junto con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana), o ribavirina (800 mg/día) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS) durante 48 semanas, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Estudio 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, unicéntrico que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ribavirina (800–1.200 mg/día según su peso) junto con peginterferón alfa-2b (100 ó 150 µg/semana según su peso), o ribavirina (800–1.200 mg/día según su peso) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS). La duración del tratamiento fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes

infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 11 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes coinfectados con VHC/VIH						
	Estudio 1¹			Estudio 2²		
	Ribavirina (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Ribavirina (800 mg/día) + interferón alfa- 2b (3 MUI TVS)	Valor de p ^a	Ribavirina (800-1.200 mg/día) ^d + peginterferón alfa-2b (100 ó 150 ^c µg/semana)	Ribavirina (800-1.200 mg/día) ^d + interferón alfa- 2b (3 MUI TVS)	Valor de p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS =tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado.

b: valor de p basado en el test chi-cuadrado.

c: pacientes <75 kg recibieron 100 µg/semana de peginterferón alfa-2b y pacientes ≥75 kg que recibieron 150 µg/semana de peginterferón alfa-2b .

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes <60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes >75 kg.

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Respuesta histológica

En el Estudio 1 se realizaron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se pudieron obtener en 210 de los 412 pacientes (51%). Tanto la puntuación Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 para Metavir y -1,2 para Ishak) y estable (-0,1 para Metavir y -0,2 para Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró un empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio. La esteatosis mejoró significativamente en pacientes infectados con el Genotipo 3 del VHC.

Pacientes previamente tratados

- Repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo (pacientes con recaída y pacientes que no responden) con peginterferón alfa-2b en combinación con ribavirina: En un ensayo no comparativo, 2.293 pacientes que presentan fibrosis de moderada a grave en los que había fracasado el tratamiento previo con la combinación de interferón alfa/ribavirina, se volvieron a tratar con peginterferón alfa-2b, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustado al peso. El fracaso de la terapia previa se definió como la recaída o la ausencia de respuesta (ARN-VHC positivo al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 12 de tratamiento continuaron el tratamiento durante 48 semanas y se realizó un seguimiento durante 24 semanas después del tratamiento. La respuesta en la semana 12 se definió como niveles indetectables de ARN-VHC tras 12 semanas de tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como niveles indetectables de ARNVHC 24 semanas después del tratamiento (**Tabla 12**).

Tabla 12 Tasas de Respuesta a la repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo					
	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		Población global*
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) IC 99%	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) IC 99%	% RVS (n/N) IC 99%
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Respuesta previa					
Recaída	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0

Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Puntuación METAVIR de fibrosis					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Valor basal de la carga viral					
Alta carga viral (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
Baja carga viral (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Paciente que no responde definido como niveles positivos de ARN-VHC séricos/plasmáticos al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.

Los niveles séricos de ARN-VHC se midieron en un laboratorio central mediante una valoración cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa basada en la investigación

*La intención de tratar a la población incluye 7 pacientes, para los cuales no se puede confirmar al menos 12 semanas de terapia previa.

En términos generales, aproximadamente el 36% (821/2.286) de los pacientes presentó niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en la semana 12 de la terapia medidos con una prueba basado en la investigación (límite de detección 125 UI/ml). En este subgrupo, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 56% (463/823). En los pacientes en los que había fracasado la terapia previa con interferón no pegilado o interferón pegilado y que eran negativos a la semana 12, las tasas de respuesta sostenida fueron del 59% y 50%, respectivamente. Entre 480 pacientes con una disminución de la carga viral >2 log pero con niveles detectables de virus a la semana 12, 188 pacientes en total continuaron la terapia. En esos pacientes, la respuesta virológica sostenida fue del 12%.

Los pacientes que no respondieron a la terapia previa con interferón alfa pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidades de lograr respuesta en la semana 12 a la repetición del tratamiento que los que no respondieron a interferón alfa no pegilado/ribavirina (12,4% frente al 28,6 %). No obstante, si se logró

respuesta en la semana 12, las diferencias en la respuesta virológica sostenida fueron pequeñas, independientemente del tratamiento previo o respuesta previa.

- Repetición del tratamiento en pacientes que presentan recaída con el tratamiento de combinación de Ribavirina e interferón alfa-2b

Dos ensayos evaluaron la utilización de la asociación ribavirina + 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 + interferón alfa-2b dio lugar a una respuesta virológica sostenida diez veces superior a la obtenida con el interferón alfa-2b solo (49% frente al 5%, $p < 0,0001$). Este beneficio se mantuvo independientemente de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón alfa-2b, como son nivel vírico, genotipo del VHC y estado histológico.

Datos de eficacia a largo plazo- Adultos

Dos ensayos amplios de seguimiento a largo plazo reclutaron 1.071 pacientes y 567 pacientes después del tratamiento en ensayos previos con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) e interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina), respectivamente. El objetivo de estos ensayos fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. Se completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo después del tratamiento en 462 pacientes y 327 pacientes, respectivamente. Doce de un total de 492 pacientes con respuesta sostenida y sólo 3 de un total de 366 pacientes con respuesta sostenida sufrieron, respectivamente, una recaída en los ensayos.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 97% (IC 95%: 95-99%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina), y del 99% (IC 95%: 98-100%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina). La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado, 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).

Población pediátrica

Eficacia clínica y seguridad

Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b

Se incluyeron en un ensayo multicéntrico niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable y recibieron 15 mg/kg por día de ribavirina además de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de interferón alfa-2b pegilado una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, de acuerdo al genotipo VHC y la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52% fueron mujeres, 89% caucásicos, 67% VHC-genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión grave de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b pegilado en esta población (ver las secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 13**.

Tabla 13 Tasa de respuesta virológica sostenida (n ^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes n=107		
	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipo 1	-	38/72 (53%)
Genotipo 2	14/15 (93%)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipo 4	-	4/5 (80%)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como HCV-RNA no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de pacientes que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.

c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (<600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

En dos ensayos multicéntricos se incluyeron niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron 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 multicéntricos, 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 14**.

Tabla 14 Respuesta virológica sostenida en 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%)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de pacientes

a. Definida como 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

Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b

Un estudio observacional de seguimiento a largo plazo de 5 años reclutó a 94 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras finalizar el tratamiento en un ensayo clínico multicéntrico. De ellos, sesenta y tres tuvieron una respuesta sostenida. El propósito del estudio fue evaluar anualmente la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral persistente en los resultados clínicos de los pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del

tratamiento con 24 o 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Al final de los 5 años, el 85% (80/94) de todos los pacientes reclutados y el 86% (54/63) de los pacientes con respuesta sostenida completaron el estudio. Ninguno de los pacientes pediátricos con RVS habían recaído durante los 5 años de seguimiento.

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años de duración se reclutó a 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras haber sido tratados en los dos ensayos multicéntricos mencionados anteriormente. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completó este ensayo, de los cuales el 75% (42/56) presentó respuesta viral sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y la evaluación del 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) de los pacientes 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 VHC con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina da lugar a un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona la resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus VHC. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (hepatocarcinoma incluido).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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 ribavirina como sus metabolitos triazol carboxamida y ácido triazol carboxílico, se excretan también por vía renal.

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

Eliminación

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

Transferencia a través del semen

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

Efecto de los alimentos

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

Función renal

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

Función hepática

La farmacocinética de 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 ribavirina; la función renal fue el factor determinante.

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 ribavirina parecen poseer una limitada significación clínica, dada la sustancial variabilidad residual que no tenía en cuenta el modelo.

Población pediátrica

Ribavirina en combinación con interferón alfa-2b

En la Tabla 10 se resumen las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para ribavirina cápsulas e interferón alfa-2b en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de ribavirina e interferón alfa-2b (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 10 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para interferón alfa-2b y ribavirina cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica		
Parámetro	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 _{máx} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{máx} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC *	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/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, 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, extremidades, 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 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 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 ribavirina en uno o dos ciclos de espermatogénesis (ver sección 4.6).

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. 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 ratón. Un estudio letal dominante en ratas fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en ratas 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 ratas y 1 en ratón) no mostraron tumorigenicidad de ribavirina. Además, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratón heterocigótico p53 (+/-), ribavirina no provocó tumores a la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición plasmática de aproximadamente 2,5 en comparación con la exposición en el ser humano). Estos estudios parecen indicar que el potencial carcinogénico de ribavirina en el ser humano es improbable.

Ribavirina más interferón

Cuando se asoció con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, ribavirina no produjo efectos que no hubieran sido previamente observados con cualquiera de los principios activos por separado. 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

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Povidona K30
Estearato de magnesio

Composición de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio

Composición de la tinta

Goma laca

Propilenglicol

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ribavirina Aurovitas está disponible en blísteres de PVC/PE/PVDC/Aluminio y en frascos de PEAD en los siguientes tamaños de envase:

Blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio: 84, 112, 140 y 168 cápsulas.

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD): 42 y 500 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.096

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

Fecha de la primera autorización: Febrero de 2014

Fecha de la renovación de la autorización: Marzo de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).