



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RIBAVIRINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para el tratamiento de infecciones por VHC.

Código ATC: J05AP01.

3.1. Farmacodinamia

La ribavirina es un nucleósido sintético análogo de guanosina e inosina con actividad antiviral. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, en cultivos de tejidos exhibe una acción antiviral directa contra algunos virus de ARN y ADN, aumenta la frecuencia de mutaciones en los genomas de virus de ARN e inhibe la polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC). Se postula que inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPD), dando lugar a una reducción intracelular de trifosfato de guanosina, elemento esencial para la transcripción y la replicación de los virus de ARN. Se ha propuesto también un aumento de la producción de citoquinas (como interleucina 2, factor de necrosis tumoral e interferón gamma) por las células T CD4 y CD8 que conduce a la lisis de las células infectadas y a una reducción de la producción de viriones.

Su actividad antiviral parece depender principalmente de su conversión intracelular en ribavirina 5-monofosfato, -disfosfato y -trifosfato, proceso que ocurre por fosforilación secuencial mediada por enzimas adenosin-quinasa.

La ribavirina como monoterapia no es efectiva para el tratamiento de la infección por el VHC, por lo cual debe ser usada para tal fin en combinación con otros medicamentos.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral la ribavirina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal generando concentraciones séricas pico en 1 - 3 horas que alcanzan el estado de equilibrio a las 4 semanas con la dosificación continua. Su biodisponibilidad absoluta, sin embargo, se limita a solo un 45 - 65% como resultado de un efecto metabólico de primer paso. Su co-administración con alimentos ricos en grasa incrementa significativamente la biodisponibilidad.

Distribución

Se distribuye ampliamente a los tejidos (Vd: 5.000 L), penetra las células y se acumula progresivamente en su interior, donde es fosforilada y convertida en sus formas farmacológicamente activas, ribavirina 5-monofosfato y ribavirina 5-trifosfato. En eritrocitos alcanza concentraciones que exceden (después de 4 días) hasta 100 veces

las plasmáticas y que declinan con una vida media de aproximadamente 40 días. Se desconoce si difunde a la leche materna en humanos o si atraviesa la barrera placentaria. No se une en forma apreciable a proteínas plasmáticas.

Biotransformación / Eliminación

Se degrada por derribosilación e hidrólisis, aparentemente en el hígado, dando lugar a 2 productos triazol (1, 2, 4-triazol-3-carboxamida y ácido 1, 2, 4-triazol-3-carboxílico) que se eliminan, junto a un 17% de ribavirina no metabolizada, principalmente en la orina (61%) y en menor proporción (12%) con las heces.

Los estudios *in vitro* indican que no sufre metabolismo vía citocromo P-450.

Su vida media de eliminación terminal tras la administración de una dosis simple de 800, 1000 o 1200 mg se ubica en el rango de 120 - 170 horas.

Insuficiencia renal

En pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min la exposición sistémica de la ribavirina tras la administración de una dosis simple resulta hasta 2 veces superior a la observada en sujetos con función renal normal; y con valores de depuración entre 10 y 30 mL/min, se triplica.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática las concentraciones séricas se elevan de manera proporcional al grado de la disfunción.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de edad avanzada.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a dosis de ribavirina equivalentes a 0,5 y 0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no revelaron potencialidad oncogénica.

Aunque la ribavirina no fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón con dosis de hasta 2000 mg/kg, al emplearse dosis superiores produjo resultados positivos. En el ensayo *in vitro* con células de linfoma de ratón hubo también evidencias de mutagenicidad.

Los estudios de fertilidad en ratas machos con dosis de 100 mg/kg/día mostraron una reducción marginal de la cuenta espermática pero sin afectar la capacidad reproductiva de los animales. Al suspender la dosificación hubo recuperación total después de transcurridos 1 o 2 ciclos de espermatogénesis. En ratones expuestos por 3 - 6 meses a dosis de ribavirina 0,1 a 0,8 veces la DMRH, los resultados fueron similares.

Los ensayos de reproducción con dosis de ribavirina inferiores a la DMRH mostraron actividad embriotoxicidad y teratogénica en todas las especies animales estudiadas. Se registraron aumentos de la mortalidad fetal y neonatal, y malformaciones en cráneo, ojos, paladar, mandíbula, esqueleto, miembros y tracto digestivo cuya incidencia y severidad aumentaba con la dosis administrada.

4. INDICACIONES

En combinación con otros medicamentos (antivirales de acción directa y peginterferon alfa 2a), para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC).

Esto incluye a pacientes cirróticos o sin cirrosis, pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento, pacientes que no han respondido al tratamiento previo y pacientes coinfectados por el VIH con un estado clínicamente estable.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis basada en el peso corporal.

Peso del paciente (kg)	Dosis diaria
< 65	800 mg
65 - 85	1000 mg
85 -105	1200 mg

Dividida en dos tomas (cada 12 horas).

En pacientes coinfectados con el VIH

800 mg/día vía oral divididos en dos dosis (cada 12 horas).

La elección de la posología se basa en las características del paciente. La posología debe basarse en la eficacia y seguridad prevista para el tratamiento combinado para cada paciente.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia leve (depuración de creatinina > 50 mL/min) no se requieren ajustes de dosificación.

En pacientes con insuficiencia moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min) administrar de manera alterna 200 y 400 mg al día. En pacientes con insuficiencia severa (depuración < 30 mL/min) administrar 200 mg/día.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis. En pacientes con descompensación hepática el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 50 mL/min.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, junto con las comidas y, preferiblemente, a las mismas horas todos los días.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección viral, faringitis.

Frecuentes: Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección fúngica, gripe, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario.

Poco frecuentes: Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior.

Raras: Neumonía*.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: Neoplasia no específica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia.

Frecuentes: Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia, disminución de la hemoglobina.

Muy raras: Anemia aplásica*.

Frecuencia no conocida: Anemia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Fotosensibilidad.

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Sarcoidosis*, artritis reumatoide.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida: Angioedema, broncoconstricción, anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, vasculitis

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso.

Frecuentes: Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, aumento de peso.

Poco frecuentes: Hipertrigliceridemia, diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio, disminución de la concentración.

Frecuentes: Somnolencia, psicosis, agresividad, confusión, agitación, ira, trastornos de atención, conducta anormal, ideación suicida, nerviosismo, trastornos del sueño, disminución de la libido, llanto, impotencia, disfunción eréctil.

Poco frecuentes: Crisis de angustia, alucinación, intento de suicidio.

Raras: Trastorno bipolar.

Muy raras: Suicidio.

Frecuencia no conocida: Manía*, ideación homicida*, cambio del estado mental.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, mareo, sequedad de boca, disminución de la concentración.

Frecuentes: Migraña, ataxia, síncope, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia.

Poco frecuentes: Neuropatías, crisis de angustia.

Raras: Convulsiones*.

Muy raras: Polineuropatía*, encefalopatía*, hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular*.

Frecuencia no conocida: Parálisis facial, mononeuropatías.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, trastornos de la glándula lagrimal, ojo seco.

Raras: Hemorragia retiniana*, retinopatía (incluyendo edema macular) *, oclusión arterial/venosa retiniana, exudados retinianos*, neuritis óptica*, papiledema*, pérdida de la agudeza visual o del campo visual*, exudados retinianos*.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo, tinnitus, disminución o pérdida de la audición, otitis media, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitación, taquicardia, murmullos cardíacos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Infarto de miocardio.

Raras: Cardiomiopatía, arritmias*.

Muy raras: Isquemia cardíaca*, isquemia periférica.

Frecuencia no conocida: Pericarditis*, derrame pericárdico*.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, rubefacción, edema periférico.

Raras: Vasculitis.

Muy raras: Isquemia periférica*.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos, disnea, faringitis.

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio, epistaxis, congestión sinusal, sinusitis, congestión nasal, rinitis, rinorrea, dolor faringolaríngeo, bronquitis, tos no productiva.

Raras: Neumonía.

Muy raras: Infiltración pulmonar*, neumonitis*, neumonitis intersticial*.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, sequedad de la boca, sed, disgeusia, ageusia.

Frecuentes: Estomatitis, úlceras bucales, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, gingivitis, sangrado gingival, queilitis, distensión abdominal, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, estreñimiento, flatulencia.

Poco frecuentes: Pancreatitis, dolor bucal.

Raras: Colitis isquémica.

Muy raras: Colitis ulcerativa*.

Frecuencia no conocida: Trastornos dentales y periodontales, pigmentación de la lengua.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia*, ictericia, hepatomegalia.

Raras: Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción, prurito, alopecia, resequedad cutánea, exantema.

Frecuentes: Urticaria, erupción maculopapular, erupción eritematosa, dermatitis, acné, psoriasis, agravamiento de psoriasis pre-existente, eczema, hiperhidrosis, furúnculo, herpes simple, trastorno de las uñas*.

Poco frecuentes: Edema facial.

Raras: Sarcoidosis cutánea.

Muy raras: Síndrome de Stevens Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Hipertensión, temblor, artritis, espasmos musculares, dolor en una extremidad, dolor de espalda.

Poco frecuentes: Dolor óseo, debilidad muscular.

Raras: Miositis*, rabdomiólisis*.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Infección del tracto urinario, frecuencia urinaria, poliuria.

Raras: Insuficiencia renal*.

Muy raras: Síndrome nefrótico*.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Femenino: Trastornos menstruales, amenorrea, menorragia, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales.

Masculino: Prostatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, síndrome gripal, infección viral, pirexia, escalofríos.

Frecuentes: Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección micótica, dolor torácico, influenza.

Poco frecuentes: Edema facial.

*Ensayos clínicos que utilizan ribavirina en combinación con Interferón alfa-2b.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Como la ribavirina inhibe la enzima IMPD, podría afectar el metabolismo de la azatioprina y provocar la acumulación de su metabolito activo (6-metiltioinosina monofosfato), el cual se ha vinculado al desarrollo de mielotoxicidad. Con el uso concomitante se ha reportado pancitopenia y supresión de la médula ósea.

La administración conjunta de didanosina y ribavirina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones séricas y toxicidad de la didanosina y su metabolito activo. Se han descrito casos de falla hepática fatal, neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia/acidosis láctica.

La zidovudina puede incrementar el riesgo de neutropenia y anemia severa asociado a la ribavirina.

En pacientes cirróticos con hepatitis C coinfectados con el VIH que reciben tratamiento con ribavirina, interferón alfa (pegilado o no pegilado) y nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (como lamivudina, estavudina, didanosina, abacavir o zidovudina) se han reportado casos de descompensación hepática grave y potencialmente fatal.

La ribavirina puede potenciar los efectos hematológicos adversos del interferón alfa (anemia, neutropenia y linfocitopenia).

Se ha demostrado *in vitro* que la ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina y la restavudina, si bien no se sabe qué importancia clínica puede tener esto. Estos resultados *in vitro* plantean, no obstante, la cuestión de que el uso simultáneo de ribavirina y zidovudina o estavudina pueda aumentar la carga plasmática de VIH. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente la concentración plasmática de ARN del VIH en los pacientes tratados a la vez con ribavirina y alguno de estos dos fármacos. Si se elevan las cifras de ARN del VIH, se debe reconsiderar el uso concomitante de ribavirina e inhibidores de la transcriptasa inversa.

La biodisponibilidad de 600 mg de ribavirina disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía aluminio, magnesio 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 la ribavirina o a la modificación del pH. Esta interacción no se considera que sea clínicamente relevante.

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

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Uno de los efectos adversos más comunes asociados al uso de la ribavirina es la anemia hemolítica. Se manifiesta por lo general a las 1 - 2 semanas de iniciada la terapia y ocurre en aproximadamente un 14% de los pacientes; puede provocar la exacerbación de una cardiopatía pre-existente y conducir a la posibilidad de un infarto de miocardio. Debido a ello, se recomiendan determinaciones pre-tratamiento y cada 2 semanas (o más frecuentes, en caso necesario) de la hemoglobina y el hematocrito en todos los pacientes. Así mismo, se debe evaluar también la función cardíaca y en los pacientes con enfermedad cardíaca conocida, realizar control electrocardiográfico previo al tratamiento y periódicamente durante el mismo; y si se produce algún

trastorno o deterioro funcional, suspender de inmediato la medicación. Se debe evitar el uso en pacientes con historia de enfermedad cardíaca severa o inestable.

Se han descrito casos de pancitopenia (disminución pronunciada de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas) y depresión de la médula ósea 3 - 7 semanas después de la administración concomitante de ribavirina y azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 - 6 semanas tras retirar el tratamiento de la infección por el VHC y la azatioprina administrada concomitantemente, y no reapareció después de reinstaurar cualquiera de los medicamentos solos.

Antes de comenzar el tratamiento, se realizarán en todos los pacientes los análisis hematológicos y de bioquímica en sangre habituales (hemograma completo y diferencial, número de plaquetas, electrolitos, creatinina sérica, pruebas de la función hepática y ácido úrico). Deben efectuarse pruebas analíticas 2 y 4 semanas después de iniciar el tratamiento con ribavirina; a partir de entonces, se realizarán periódicamente de acuerdo con la evolución clínica.

Debido al riesgo de hepatotoxicidad asociado a la ribavirina, durante el tratamiento se debe evaluar con frecuencia la función hepática. Los pacientes cirróticos coinfectados con VIH que reciben terapia antirretroviral combinada presentan un riesgo incrementado de descompensación hepática y muerte, por lo cual, se debe extremar el control en ellos y, ante la aparición de signos y síntomas de descompensación, suspender el tratamiento para la hepatitis y re-evaluar la terapia antirretroviral.

Previo al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe evaluar la función renal del paciente. En pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/minuto se recomienda usar con precaución y ajuste de la dosificación.

La ribavirina puede generar en algunos pacientes depresión, nerviosismo, agresividad, ira, manía, psicosis e ideación suicida y homicida. Por ello, durante el tratamiento se debe prestar especial atención a la ocurrencia de depresión (o de su agravamiento si ya existía), inestabilidad emocional y cambios o alteraciones repentinas de conducta. Se debe advertir en tal sentido a los familiares, acompañantes o cuidadores del paciente a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible cualquier manifestación o reacción que sugiera o haga sospechar el riesgo.

Con el uso de la ribavirina se han descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia y lesiones mucocutáneas graves como eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Por lo tanto, si durante el tratamiento se presenta alguna manifestación dermatológica inusual u otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad, se debe suspender de inmediato el uso del producto y evaluar la condición. Los pacientes deben ser instruidos al respecto y advertidos de la importancia de informar al médico si ello ocurre.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con manifestaciones sugestivas de pancreatitis se recomienda interrumpir temporalmente la ribavirina, realizar los exámenes diagnósticos correspondientes y, en caso de confirmarse la pancreatitis, suspender el tratamiento. El uso de la ribavirina se ha asociado a la ocurrencia de reacciones adversas del tracto respiratorio como disnea, infiltrados pulmonares, hipertensión pulmonar, sarcoidosis (o su exacerbación, si ya existía), neumonitis y neumonía (incluyendo casos fatales). Por ello, se debe prestar particular atención a la aparición de manifestaciones de disfunción pulmonar en los pacientes dado que, en algunos casos, podría resultar necesaria la suspensión del tratamiento.

Dado que con el uso de ribavirina se han reportado reacciones oculares graves, se recomienda realizar evaluación oftalmológica periódica a todos los pacientes. Así mismo, se debe informar a los pacientes la posibilidad de dicha complicación y la importancia de comunicar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presenta algún trastorno que limite o comprometa la función visual.

Debido a la posibilidad de trastornos dentales y periodontales asociados a la ribavirina, se debe aconsejar a los pacientes mantener una adecuada higiene bucal y someterse a control odontológico regular durante la terapia.

Como los pacientes de edad avanzada son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales y depurativas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar ribavirina.

En pacientes sin respuesta que fueron retratados durante 48 semanas (genotipos 2 y 3) o 72 semanas (genotipos 1 y 4), la supresión vírica en la semana 12 (ARN del VHC indetectable, definido como un ARN del VHC <50 UI/mL) se ha demostrado que es predictiva de la respuesta virológica sostenida. El valor predictivo negativo de la supresión vírica en la semana 12 en caso de tratamiento durante 48 y 72 semanas es del 96% (363/380) y del 96% (324/339), respectivamente. El valor predictivo positivo en caso de tratamiento durante 48 y 72 semanas es del 35% (20/57) y del 57% (57/100), respectivamente.

Se recomienda suspender el tratamiento si al cabo de 12 semanas de terapia no se ha demostrado al menos una reducción 2 log respecto al inicio del estudio o si el ARN del VHC no es. Además, el tratamiento debe suspenderse si en la semana 24 el ARN del VHC no es indetectable.

8.2. Embarazo

Debido al potencial teratogénico y embriotóxico de la ribavirina, su uso durante la gestación está contraindicado. En mujeres con edad fértil y vida sexual activa se debe evitar su empleo hasta descartar (mediante una prueba adecuada) la posibilidad de un

embarazo inadvertido. Sumado a ello, y como resultado del muy lento aclaramiento de la ribavirina del organismo, el riesgo de daño fetal puede persistir por algún tiempo aun concluido el tratamiento. Por tal razón, se recomienda adoptar medidas anticonceptivas durante la terapia y mantenerlas hasta 6 meses después de su finalización.

Dado que la ribavirina se acumula en el espacio intracelular, se ha sugerido la posibilidad de su presencia en el esperma y del riesgo de teratogénesis si un paciente masculino tratado con el fármaco mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. Por ello, los pacientes varones cuyas parejas estén embarazadas deben ser advertidos al respecto e informados de la necesidad del uso de preservativos para minimizar el riesgo. Igualmente, si la pareja es una mujer no embarazada y con edad fértil, deberá tomar las medidas preventivas adecuadas a objeto de evitar el embarazo mientras dure la terapia. En ambos casos, las medidas que se establezcan deberán mantenerse hasta por 6 meses después de finalizado el tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la ribavirina se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

En estudios en animales, la ribavirina produjo efectos reversibles sobre la espermatogénesis.

En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados se ha demostrado un importante potencial teratogénico y/o embriotóxico de la ribavirina, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada. Ribavirina induce genotoxicidad

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ribavirina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, el interferón alfa-2b al que se asocia sí podría ejercer efecto. Por tanto, debe advertirse a los pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Hemoglobinopatías (como: talasemia y anemia de células falciformes).

Enfermedad cardíaca pre-existente severa o inestable.

Hepatitis autoinmune.

Descompensación hepática en pacientes cirróticos con HCC coinfectados o no con el VIH.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 mL/min y/o en hemodiálisis.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La información disponible relativa a sobredosificación de ribavirina es escasa. Se ha reportado hipocalcemia e hipomagnesemia en pacientes que exceden la dosis terapéutica. Se conoce el caso de un adulto que ingirió con fines suicidas 10 g de ribavirina (50 cápsulas de 200 mg) en combinación con 39 MUI de interferón alfa-2b (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una) sin consecuencias clínicas de consideración. En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Enfermedad cardiaca pre-existente severa o inestable.

Pacientes con insuficiencia renal crónica.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2023