



Antiviral de amplio espectro, análogo sintético de nucleósidos (guanosina e inosina).

## **USO CLÍNICO**

Aerosol por vía inhalatoria (**A**):

- Tratamiento hospitalario de la infección grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes de alto riesgo (niños y lactantes con patología respiratoria o cardiopatía subyacente y prematuros). Cuando se considere su aplicación, idealmente debería administrarse en los primeros tres días del curso evolutivo.

Oral (**A**):

- Tratamiento de hepatitis C crónica como parte de un régimen combinado con interferón o peginterferón alfa-2b, no tratados previamente, sin descompensación hepática, y positivos para ARN-VHC sérico en niños a partir de los 3 años de edad.

Intravenoso (**E**: *off-label/extranjero*):

- Fiebres hemorrágicas virales: tratamiento de los casos confirmados de fiebre de Lassa. Su efectividad es mayor cuanto más precoz sea el tratamiento. La ribavirina también tiene algún efecto sobre el virus de la fiebre de Crimea-Congo y debe considerarse su uso en pacientes en los que haya sido confirmada dicha infección. La ribavirina no está indicada en el tratamiento de las infecciones por *Filovirus* (Marburg y Ebola). Cuando se sospeche una infección por una fiebre hemorrágica viral no-Filovirus se debería comenzar el tratamiento con ribavirina hasta que se confirme el diagnóstico.
- Infección por VRS grave o refractaria. Suele administrarse de forma combinada con palivizumab. También se ha empleado en infecciones graves por adenovirus, parainfluenza, y SARS, entre otros.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

- Vía inhalatoria: utilizar aerosol generador de partículas pequeñas, la dosis depende de la frecuencia respiratoria del paciente.
- Aerosol continuo: 20 mg/ml, previa dilución con agua estéril, 300 ml (6 g) durante 12-18 h, con un generador de aerosol de partículas pequeñas, durante 3-7 días.
- Aerosol intermitente: 2 g durante 2 horas 3 veces al día en pacientes no ventilados mecánicamente.
- Vía oral: dosis según peso: (dosis diaria dividida en dos dosis).
- Solución oral: 10-47 kg, 15 mg/kg/día; 47-49 kg, 600 mg/día; 50-65 kg, 800 mg/día; >65 kg =

dosis de adultos.

Duración del tratamiento asociado con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa-2b con genotipo 1 o 4, 1 año (si tras 12 semana de tratamiento los niveles ARN-VHC disminuyen  $<2 \log_{10}$  o si presentan niveles detectables en la semana 24, considerar suspenderlo); con genotipo 2 o 3: 24 semanas.

Normas de modificación de la dosis en niños y adolescentes basadas en los parámetros de laboratorio			
Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis de ribavirina <sup>a</sup> si:	Reducir solamente la dosis de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b <sup>b</sup> :	Suspender la terapia de combinación si se obtienen los siguientes valores analíticos <sup>c</sup> :
Hemoglobina	$<10 \text{ g/dl}$	-	$<8,5 \text{ g/dl}$
Leucocitos	-	$<1,5 \times 10^9/l$	$<1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	$<70 \times 10^9/l$	$<50 \times 10^9/l$
Bilirrubina directa	-	-	$2,5 \times \text{LSN}$
Bilirrubina-Indirecta	$5 \text{ mg/dl}$	-	$5 \text{ mg/dl}$ (durante $>4$ semanas tratados con interferón alfa-2b), o $>4 \text{ mg/dl}$ (durante 4 semanas tratados con peginterferón alfa-2b)
Creatinina sérica	-	-	$2,0 \text{ mg/dl}$
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con rebetol si el aclaramiento de creatinina $<50 \text{ ml/minuto}$
ALT o AST	-	-	$2 \times \text{valor basal y } 10 \times \text{LSN}$ o $2 \times \text{valor basal y } 10 \times \text{LSN}$

**ALT:** alanino aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **LSN:** límite superior de la normalidad.

<sup>a</sup>En niños y adolescentes tratados con ribavirina más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de

dosis de ribavirina es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de ribavirina es hasta 8 mg/kg/día. En niños y adolescentes tratados con ribavirina más interferón alfa-2b, reducir la dosis de ribavirina hasta 7,5 mg/kg/día.

<sup>b</sup>En niños y adolescentes tratados con ribavirina más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es hasta 40  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$ , la segunda reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es hasta 20  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$ . En niños y adolescentes tratados con ribavirina más interferón alfa-2b, reducir la dosis de interferón alfa-2b a la mitad.

<sup>c</sup>Ver en ficha de interferón alfa-2b pegilado e interferón alfa-2b para la modificación y suspensión de la dosis.

**Vía intravenosa:** una primera dosis de 30 mg/kg (máximo 2 g) y seguidamente 15 mg/kg (máximo 1 g) cada 6 horas de la dosis de carga durante 4 días (16 dosis) y después 7,5 mg/kg IV cada 8 horas durante 6 días (9 dosis). Infundir en 15-60 minutos, utilizar filtro.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Alergia al fármaco.
- Enfermedad cardíaca grave (cardiopatía inestable o no controlada) en los 6 meses previos.
- Hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células falciformes).
- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.
- Hepatitis autoinmune; o antecedentes de enfermedad autoinmune.
- Insuficiencia hepática grave (Clasificación B o C de Child-Pugh) o cirrosis hepática descompensada.
- Creatinina >2 mg/dl.

## **PRECAUCIONES**

### **Inhalado:**

- Vigilar la función respiratoria, especialmente en niños menores de 3 meses. Pacientes ventilados mecánicamente (interferencia con funcionamiento aparato por precipitación).

### **Oral/intravenoso:**

- En niños (3-17 años): Interfiere con el crecimiento, pérdida de peso; si es posible retrasar el inicio del tratamiento tras el crecimiento puberal. Se desconocen posibles efectos sobre la madurez sexual.
- Alteraciones función tiroidea: controlar TSH cada 3 meses.
- Alteraciones hematológicas (anemia, plaquetopenia, y leucopenia) y hemolisis. Analítica en las semanas 2 y 4 de tratamiento; luego vigilar.
- Uso con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- Uso en insuficiencia renal: aclaramiento 30-50 ml/min (adultos): alternar la dosis, 200 mg un día, 400 mg al siguiente, o renal grave (se tolera bien con aclaramientos >30 ml/min). Aclaramiento <30 ml/min (adultos) 200 mg/día.

- Hiperuricemia.
- Vigilar posible aparición de síntomas psiquiátricos (depresión, ideación suicida...), que puede agravarse en pacientes que consuman sustancias.

La suspensión oral contiene benzoato sódico, asociado a toxicidad potencial y síndrome de *gasping* en neonatos. El síndrome de *gasping* consiste en acidosis metabólica, dificultad respiratoria, alteraciones del sistema nervioso central (convulsiones, hemorragia intracraneal), hipotensión y colapso cardiovascular; por tanto, utilizar con precaución en neonatos.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se recogen los efectos adversos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), o de relevancia clínica, descritos en niños con ribavirina oral con interferón alfa 2-b o peginterferón alfa 2-b durante los ensayos clínicos; para el resto, consultar la ficha técnica.

- Infecciones e infestaciones. Muy frecuentes: infección viral, faringitis. Frecuentes: infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, nasofaringitis, faringitis estreptocócica, otitis media, sinusitis, absceso dental, influenza, herpes oral, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis.
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos 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, agresión, confusión, labilidad afectiva, trastornos del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, alteración del sueño, problemas para dormir, apatía.
- 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.
- Trastornos oculares. Frecuentes: conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal.
- Trastornos del oído y del laberinto. Frecuentes: vértigo. Trastornos cardiacos. Frecuentes: taquicardia, palpitaciones. Trastornos vasculares. Frecuentes: palidez, rubor.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Frecuentes: disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor faringolaríngeo.
- Trastornos gastrointestinales. Muy frecuentes: dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas. Frecuentes: ulceración en la boca, estomatitis ulcerativa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastornos dentales, molestias en el estómago, dolor bucal.
- Trastornos hepatobiliares. Frecuentes: función hepática anormal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Muy frecuentes: alopecia, *rash*. Frecuentes: prurito, reacción de fotosensibilidad, *rash* maculopapular, eccema, hiperhidrosis, acné, trastorno cutáneo, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, sequedad de la piel, eritema,

cardenal.

- 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: femeninos: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, trastorno vaginal; masculinos: dolor testicular.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Muy frecuentes: inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, eritema en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, astenia, malestar, irritabilidad. Frecuentes: dolor torácico, edema, dolor, prurito en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, sequedad en el lugar de inyección, sensación de frío. Exploraciones complementarias. Muy frecuentes: disminución en la tasa de crecimiento (altura o peso reducido para la edad). Frecuentes: tirotrópina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada.

**Ribavirina inhalatoria:** deterioro de la función respiratoria, neumonía bacteriana, neumotórax, apnea, parada cardíaca, hipotensión, conjuntivitis, erupción cutánea.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Oral:

- Didanosina: aumenta los efectos tóxicos de ésta, evitar combinación.
- Vacuna virus influenza: disminuye el efecto de la vacuna; espaciar la administración (al menos 48 h antes y hasta 2 semanas después de la vacuna).
- Zidovudina: aumenta los efectos tóxicos de la ribavirina; considerar un cambio en el tratamiento.
- Puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de interferones alfa pegilados y ribavirina juntamente con azatioprina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Inhalado:** reconstituir el liofilizado en 100 ml de agua para inyección y transferir al generador de aerosol específico (Varitek SPAG-2). Añadir agua estéril hasta el volumen total de 300 ml. Almacenar a temperatura ambiente en condiciones estériles y desechar la solución preparada transcurridas 24 horas.

**Oral:** comprimidos recubiertos y cápsulas duras. La solución oral contiene como excipientes: citrato sódico, ácido cítrico anhidro, benzoato sódico, glicerol, sacarosa (300 mg), sorbitol líquido (cristalizante) (142 mg), propilenglicol, agua purificada.

**Intravenoso:** conservar en temperatura ambiente. Se puede diluir en glucosado al 5% o salino. Administrar en 15-60 minutos. Viales de 1 gr disuelto en 10 ml de solución tampón fosfato. No está comercializado en España. Se puede obtener mediante fórmula magistral o solicitándolo como medicamento extranjero.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 26/06/2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. BNF for children 2010-11. Basingstoke (UK): BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH; 2011.
- De Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_463\\_Bronquiolitis\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_463_Bronquiolitis_compl.pdf)
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundació Sant Joan de Déu. SNS: AATRM. N.º 2007/05.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Ribavirin (Oral Inhalation/Systemic). En: Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexicomp [fecha de actualización 24/10/2020, consultado el 31/10/2020].
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 30/10/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**