



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 11104

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

BUENOS AIRES, 14 DE DICIEMBRE DE 2015.-

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000019-15-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

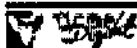
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ABBVIE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 11104

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 11104

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MODERIBA y nombre/s genérico/s RIBAVIRINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ABBVIE S.A..

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 19/08/2015 10:56:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 12/08/2015 11:27:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 20/07/2015 11:45:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 20/07/2015 11:45:39.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 11104

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000019-15-6



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MODERIBA / RIBAVIRINA 200 mg comprimidos recubiertos

Lea toda la información detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico y/o farmacéutico

1. Qué es Moderiba y para qué se utiliza?

Moderiba contiene ribavirina, un antiviral que inhibe la multiplicación de muchos tipos de virus incluyendo el virus de la hepatitis C (VHC) (que puede causar una infección del hígado llamada hepatitis C). Moderiba está indicado para el tratamiento de determinadas formas crónicas de hepatitis C en combinación con peginterferon alfa-2a o interferón alfa-2a. Moderiba se debe utilizar solamente en combinación con otros medicamentos para tratar la hepatitis C. No se debe tomar sólo. Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Moderiba?

No tome Moderiba si es alérgico a la ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección "embarazo y lactancia"), si ha tenido un ataque al corazón o ha tenido alguna otra enfermedad grave del corazón en los últimos seis meses, si padece algún trastorno de la sangre como anemia de células falciformes o talasemia (debilitamiento y destrucción de los glóbulos rojos), si usted es un hombre y su pareja está embarazada.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba. Si tiene una enfermedad avanzada del hígado (que puede manifestarse, entre otros, por coloración amarillenta de la piel (ictericia) y acumulación de líquido en el abdomen), no tome Moderiba en combinación con medicamentos llamados interferones o interferones pegilados.



Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Moderiba

Si es una mujer en edad fértil (lea con atención la sección "Embarazo y lactancia").

Si es un hombre y su pareja femenina está en edad fértil (lea la sección "Embarazo y lactancia").

Si tiene problemas de corazón, necesitará ser monitorizado estrechamente. Se recomienda realizar registros eléctricos del corazón (electrocardiograma, ECG) antes y durante el tratamiento.

Si desarrolla un problema de corazón junto con fatiga intensa, esto puede deberse a la anemia causada por Moderiba.

Si ha tenido alguna vez anemia (en general, el riesgo de desarrollar anemia es superior en mujeres que en hombres).

Si tiene algún problema en los riñones, ya que puede ser necesario disminuir el tratamiento.

Si le han realizado un trasplante de órgano (hígado o riñón) o tiene uno planificado en un futuro próximo.

Si desarrolla síntomas indicativos de una reacción alérgica tales como dificultad al respirar, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), hinchazón repentina de la piel y mucosas, picores o sarpullidos, debe interrumpir el tratamiento con Moderiba y buscar ayuda médica inmediatamente.

Si ha padecido alguna vez depresión o si durante el tratamiento con Moderiba presenta síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sentimientos de tristeza, desánimo, etc).

Si es un adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ej. alcohol o drogas).

Si tiene menos de 18 años. La eficacia y la seguridad de Moderiba en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a no ha sido suficientemente evaluada en pacientes menores de 18 años.

Si está coinfectado por el VIH-VHC y está en tratamiento con algún medicamento anti-VIH.

Si se le ha retirado un tratamiento previo para la Hepatitis C a causa de anemia o un bajo recuento de células sanguíneas.

Antes del inicio del tratamiento con Moderiba se debe evaluar la función renal en todos los pacientes. Su médico también debe hacerle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con Moderiba. Los análisis de sangre se deben repetir tras 2 y 4 semanas de tratamiento y a partir de entonces con tanta frecuencia como su médico considere necesario. Si es una mujer en edad fértil,

abbvie

debe hacerse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Moderiba, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses después de su interrupción (ver sección "Embarazo y lactancia"). Los siguientes efectos adversos graves están en particular asociados al uso de Moderiba en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a, por favor lea el prospecto de estos medicamentos para más información sobre estos problemas de seguridad:

Efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc). Asegúrese de buscar cuidados de emergencia si siente que se está deprimiendo o tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento.

Quizá pueda considerar la posibilidad de pedirle a un familiar o amigo que le ayude a estar atento a señales de depresión o cambios en su comportamiento.

Trastorno ocular grave.

Trastornos dentales y periodontales: Se han comunicado trastornos en dientes y encías en pacientes tratados con el tratamiento combinado de Moderiba y peginterferón alfa-2a. Usted debe cepillarse los dientes adecuadamente dos veces y tener revisiones dentales de forma regular. Algunos pacientes, además pueden sufrir vómitos. Si sufre esta reacción, debe enjuagarse después la boca a fondo.

Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Uso de Moderiba con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, es importante que le informe sobre si está recibiendo tratamiento antirretroviral (tratamiento destinado a combatir la infección por el VIH). La acidosis láctica (aumento de ácido láctico en el organismo, haciendo que la sangre llegue a ser ácida) y el empeoramiento de la función del hígado son efectos adversos asociados con el Tratamiento Anti-retroviral de Gran Actividad (TARGA). Si usted está tomando TARGA la adición de Moderiba junto con peginterferón alfa-2A o interferón alfa-2A puede aumentar el riesgo de acidosis láctica o fallo en su hígado. Su médico le controlará en busca de signos y síntomas relacionados. Si está tomando zidovudina o estavudina, porque sea VIH positivo o padezca SIDA, es posible que Moderiba pueda disminuir el efecto de estos medicamentos. Por lo tanto, se le realizarán análisis de sangre periódicamente para asegurar que la infección por VIH no empeora. Si ésta empeorase, su médico considerará la necesidad de interrumpir su tratamiento con Moderiba. Además los pacientes que



han recibido zidovudina en combinación con Moderiba e interferones alfa pueden tener aumentado el riesgo de desarrollar anemia. No se recomienda la administración conjunta de Moderiba y didanosina (utilizada para el tratamiento del VIH), ya que ciertas reacciones adversas causadas por didanosina (por ejemplo, problemas de hígado, hormigueo y dolor en los brazos y/o pies, pancreatitis) pueden ocurrir con más frecuencia. Los pacientes que están recibiendo azatioprina en combinación con Moderiba y peginterferón tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de la sangre graves. Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba. La ribavirina puede permanecer en su organismo hasta 2 meses; por lo tanto consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar el tratamiento con cualquiera de los medicamentos mencionados. Toma de Moderiba con alimentos y bebidas. Los comprimidos de Moderiba se toman generalmente dos veces al día (mañana y noche) con alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico y/o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Moderiba puede ser muy perjudicial para el feto, pudiendo causar malformaciones en los niños recién nacidos. Por lo tanto, si usted es mujer, es muy importante que evite quedar embarazada durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores al mismo. Moderiba puede dañar el espermatozoides y de este modo perjudicar al embrión (niño en desarrollo). Por lo tanto, si usted es un hombre, es muy importante que su pareja evite quedar embarazada durante su tratamiento y durante los 6 meses posteriores al mismo. Si usted es una mujer en edad fértil y va a recibir tratamiento con Moderiba, debe realizarse una prueba de embarazo y esta prueba debe ser negativa antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la finalización del mismo. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo. Consulte esto con su médico. Si su pareja masculina está tomando Moderiba, lea la sección del prospecto "Pacientes de sexo masculino...". No tome Moderiba si usted es un hombre y su pareja está embarazada. Si su pareja no está embarazada actualmente pero es una mujer en edad fértil, debe hacerse una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la finalización del mismo. Usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y



durante los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo. Consulte esto con su médico. Lea del prospecto "Pacientes de sexo femenino..." si su pareja femenina está en tratamiento con Moderiba. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se sabe si Moderiba se excreta en la leche humana. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras están en tratamiento con Moderiba ya que puede ser perjudicial para el bebé. Si el tratamiento con Moderiba es necesario, se debe interrumpir la lactancia. Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba para el tratamiento de la hepatitis C.

Conducción y uso de máquinas

Moderiba afecta muy poco a su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, los otros medicamentos utilizados con Moderiba pueden tener un efecto. Revise los prospectos de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba.

3. Cómo tomar Moderiba?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá la dosis correcta dependiendo de su peso, del tipo de virus y de otros medicamentos que esté usando en combinación con Moderiba.

En el caso de tratamiento combinado con otros medicamentos, por favor siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y lea también los prospectos de los otros medicamentos. Tome los comprimidos enteros y con alimentos. Como la ribavirina es teratogénica (puede producir malformaciones en el feto), los comprimidos se deben manejar con cuidado y no se deben romper ni triturar. Si accidentalmente toca comprimidos dañados, lave a fondo con agua y jabón la parte del cuerpo que haya estado en contacto con el contenido de los comprimidos. Si el polvo entra en contacto con los ojos, enjuáguese abundantemente con agua estéril o con agua del grifo si no dispone de agua estéril. La duración del tratamiento con Moderiba varía, dependiendo del tipo de virus con el que esté infectado, otros medicamentos con los que está siendo tratado, la respuesta al tratamiento y si ha sido tratado anteriormente. Por favor, consulte con su médico y siga sus recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento. Si tiene más de 65 años, debe consultar a



su médico antes de usar Moderiba. Si considera que el efecto de Moderiba es demasiado fuerte o demasiado débil, hable con su médico o farmacéutico. Si durante el tratamiento sufre efectos adversos, su médico puede ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento. Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba. Si toma más Moderiba del que debiera contacte con su médico o farmacéutico tan pronto como le sea posible. Si olvidó tomar Moderiba no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si se salta una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis a la hora normal. Si interrumpe el tratamiento con Moderiba sólo su médico puede decidir cuándo interrumpir su tratamiento. Nunca interrumpa el tratamiento por su cuenta, ya que es posible que su enfermedad reaparezca o empeore. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento, su médico le tomará muestras de sangre periódicamente para detectar cualquier cambio en sus glóbulos blancos (células que luchan contra infecciones), glóbulos rojos (células que transportan oxígeno), plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre), función del hígado o cambios en otros valores analíticos. Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con Moderiba para información sobre efectos adversos de estos medicamentos. Los efectos adversos que se citan en esta sección se han observado principalmente cuando se utilizó Moderiba en combinación con interferón alfa-2A o peginterferón alfa-2A. Comunique inmediatamente a su médico si aprecia alguna de estas reacciones adversas: dolor fuerte en el pecho; tos persistente; latidos irregulares del corazón; problemas al respirar; confusión; depresión; dolor fuerte de estómago; sangre en heces (o heces alquitranosas negras); sangrado nasal abundante; fiebre o escalofríos; problemas de la vista. Estos efectos adversos pueden ser graves y usted puede necesitar atención médica urgente.

Los efectos adversos muy frecuentes con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

Trastornos de la sangre: Anemia (baja cantidad de glóbulos rojos), neutropenia (baja cantidad de glóbulos blancos)

Trastornos del metabolismo: Pérdida de apetito.



Trastornos psiquiátricos: Depresión (sentimiento de tristeza, bajo estado de ánimo, pesimismo), dificultad para dormir.

Trastornos del sistema nervioso: Dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos.

Trastornos respiratorios: Tos, dificultad al respirar.

Trastornos gastrointestinales: Diarreas, náuseas, dolor abdominal.

Trastornos de la piel: Caída de pelo y reacciones en la piel (incluyendo picor, dermatitis y sequedad de piel).

Trastornos musculoesqueléticos: Dolor en las articulaciones y en los músculos.

Trastornos generales: Fiebre, debilidad, cansancio, temblores, escalofríos, dolor irritabilidad (fácilmente irritable)

Efectos adversos frecuentes con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Infecciones: infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, infecciones por hongos en la boca y herpes (infección viral común y recurrente que afecta a los labios y boca).

Trastornos de la sangre: Bajo recuento de plaquetas (afecta a la capacidad de coagulación) e inflamación de los ganglios linfáticos.

Trastornos endocrinos: Alta y baja actividad de la glándula tiroidea.

Trastornos psiquiátricos: Cambios de humor /emocionales, ansiedad, agresividad, nerviosismo, descenso del deseo sexual.

Trastornos del sistema nervioso: Pérdida de memoria, desmayo, disminución del tono muscular, migrañas, entumecimiento, hormigueo, sensación de calor, temblor, cambios en el sentido del gusto, pesadillas, somnolencia.

Trastornos oculares: Visión borrosa, dolor de ojos, inflamación de ojos y sequedad en los ojos.

Trastornos del oído: Vértigo, dolor de oídos, zumbido en los oídos.

Trastornos cardiacos: Latido rápido del corazón, palpitaciones, inflamación en las extremidades.

Trastornos vasculares: Rubor, presión arterial baja.

Trastornos respiratorios: Dificultad al respirar cuando se hace ejercicio, hemorragias paranasales, inflamación de la nariz y garganta, infección de la nariz y los senos (cavidades llenas de aire que se encuentran en los huesos de la cabeza y cara), secreción nasal, dolor de garganta.



Trastornos gastrointestinales: Vómitos, indigestión, dificultad al tragar, llagas en la boca, hemorragia de encías, inflamación de la lengua y boca, flatulencia (exceso de aire y gases), estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel: Sarpullido, aumento de la sudoración, psoriasis, habones (lesiones de la piel típicas de la urticaria), eczema, sensibilidad a la luz solar, sudores nocturnos.

Trastornos musculoesqueléticos: Dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares.

Trastornos del aparato reproductor: Impotencia (incapacidad para mantener una erección).

Trastornos generales: Dolor torácico, síntomas parecidos a la gripe, malestar, letargia (que se manifiesta por estados de sueño profundos y prolongados), sofocos, sed, pérdida de peso.

Efectos adversos poco frecuentes con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

Infecciones: Infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel.

Trastornos del sistema inmunológico: Sarcoidosis (áreas de tejido inflamado por todo el cuerpo), inflamación de tiroides.

Trastornos endocrinos: Diabetes (altos niveles de azúcar en sangre).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos: Ideas suicidas, alucinaciones (percepciones anómalas), ira.

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica (trastorno de los nervios que afectan a las extremidades).

Trastornos oculares: Hemorragia de la retina (parte posterior del ojo).

Trastornos del oído y del laberinto: Pérdida de audición.

Trastornos vasculares: Hipertensión (tensión alta).

Trastornos respiratorios: Respiración sibilante (dificultad al respirar).

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gástrica, inflamación de los labios, inflamación de las encías. Trastornos hepáticos: Mal funcionamiento del hígado.

Efectos adversos raros con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas):

Infecciones: Infección del corazón, infección del oído externo.

Trastornos de la sangre: Disminución grave de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.



Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas graves, lupus eritematoso sistémico (enfermedad en la que el organismo no reconoce sus propias células, atacándolas), artritis reumatoide (enfermedad autoinmune).

Trastornos psiquiátricos: Suicidio, trastornos psicóticos (problemas graves de personalidad y deterioro en las relaciones sociales).

Trastornos del sistema nervioso: Coma (inconsciencia profunda, prolongada), crisis, parálisis facial (debilidad de los músculos faciales).

Trastornos oculares: Inflamación del nervio óptico, inflamación de la retina, úlcera en la córnea.

Trastornos cardíacos: Ataque cardíaco, fallo cardíaco, dolor cardíaco, palpitaciones, alteración del ritmo cardíaco o inflamación de la pared del corazón.

Trastornos vasculares: Hemorragia cerebral, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos).

Trastornos respiratorios: Neumonía intersticial (inflamación de los pulmones con desenlace fatal), coágulos de sangre en los pulmones 8 de 10.

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gástrica, inflamación del páncreas.

Trastornos hepáticos: Fallo de la función hepática, inflamación de los conductos biliares, esteatosis (hígado graso).

Trastornos musculoesqueléticos: Inflamación de los músculos Lesiones traumáticas o intoxicaciones: Sobredosis.

Efectos adversos muy raros con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

Trastornos de la sangre: Anemia aplásica (fallo de la médula ósea en la producción de glóbulos rojos, blancos y de plaquetas).

Trastornos del sistema inmunológico: Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica (aumento de hematomas, hemorragia, disminución de plaquetas, anemia y debilidad extrema).

Trastornos oculares: Pérdida de visión.

Trastornos del sistema nervioso: Ictus.

Trastornos de la piel: Necrolisis epidérmica tóxica/Síndrome de Stevens-Johnson/ eritema multiforme (distintos tipos de erupciones cutáneas con diversos grados de severidad y que pueden ir asociadas con ampollas en la boca, nariz, ojos y otras mucosas) y angioedema (edema de piel y mucosas).

Efectos adversos de frecuencia no conocida:



Trastornos de la sangre: Aplasia eritrocitaria pura (un tipo grave de anemia en el que se disminuye o anula la producción de glóbulos rojos), que puede dar lugar a síntomas tales como sensación de estar muy cansado y sin energía.

Trastornos del sistema inmunológico: rechazo a trasplante de hígado y riñón, Síndrome de Vogt Koyanagi Harada – una enfermedad rara que se caracteriza por pérdida de vista y oído, y pigmentación de la piel. Trastornos psiquiátricos: Manía (episodios de elevación exagerada del estado de ánimo) y trastornos bipolares (episodios de elevación exagerada del estado de ánimo alternando con tristeza o desesperanza). Trastornos oculares: Forma rara de desprendimiento de retina con líquido en la retina.

Trastornos del sistema digestivo: Colitis isquémica (falta de riego sanguíneo a los intestinos), colitis ulcerosas (inflamación del intestino grueso que causa úlceras, que termina en diarrea), cambio en el color de la lengua.

Trastornos musculoesqueléticos: Daño muscular grave y dolor.

Trastornos renales: los riñones dejan de funcionar adecuadamente, otras dolencias que indican problemas de riñón. Si está infectado con virus tanto VIH como VHC y está recibiendo TARGA (Tratamiento Anti-Retroviral de Gran Actividad) el uso de Moderiba junto con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a puede producir efectos adversos como: fallo en el hígado que puede ser mortal, neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies), pancreatitis (los síntomas pueden incluir dolor de estómago, náuseas y vómitos), acidosis láctica (aumento del ácido láctico en sangre que provoca que la sangre se vuelva ácida), gripe, neumonía, alteraciones emocionales, apatía (letargia), dolor faringolaríngeo (dolor en la parte posterior de la boca y garganta), queilitis (labios secos y agrietados), lipodistrofia adquirida (aumento de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello) y cromaturia (cambio en el color de la orina).

Comunicación de efectos adversos

Si necesita mayor información sobre Moderiba, hable con su médico.

Puede preguntar a su farmacéutico o médico por información sobre Moderiba que está escrita para profesionales de la salud.

Para mayor información, llamar al 5282-7200.

abbvie

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Conservación de Moderiba

Conservar entre 15 y 30 °C..

Mantener la botella herméticamente cerrada con el fin de proteger de la humedad.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta.

No use este medicamento si observa que el frasco está dañado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. Contenido del envase e información adicional composición de Moderiba

- Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina.

- Los demás componentes son excipientes.

Fecha de la última revisión: Enero 2015



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

BARRERA Maria-Pilar
APODERADO
ABBVIE SA
30-71239962-3

11

abbvie

PROYECTO DE PROSPECTO

MODERIBA®

RIBAVIRINA 200 mg comprimidos recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada

Código ATC J05AB04

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio y agua purificada. Recubrimiento: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 3350, talco, FDyC azul # 2 [laca de aluminio carmín índigo (E132)], y cera carnauba.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La Ribavirina es un análogo nucleósido con actividad antiviral.

INDICACIONES

Ribavirina está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica y sólo debe de utilizarse como parte de un régimen de combinación con peginterferon alfa 2A o interferón alfa 2A. No se debe de utilizar monoterapia con ribavirina.

Ribavirina comprimidos recubiertos en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa -2a está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por virus de hepatitis C crónica, positivo para RNA de HCV en suero, incluyendo pacientes con cirrosis compensada.

La combinación de ribavirina comprimidos recubiertos con peginterferón alfa-2a también está indicada para pacientes coinfectados con HIV clínicamente estable, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. Ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2a, está indicada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que han fallado con tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Grupo farmacoterapéutico

ccds-0492

1

Antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos (excluyendo, inhibidores de transcriptasa inversa), código ATC: J05A B04.

Ribavirina es un análogo nucleósido sintético que muestra actividad *in vitro* contra algunos virus con RNA y DNA. El mecanismo por el cual ribavirina en combinación con interferones ejerce sus efectos contra HCV se desconoce.

Los niveles de RNA de HCV declinan de una manera bifásica en pacientes respondedores con hepatitis C que han recibido tratamiento con 180 microgramos de peginterferón alfa-2a. La primera fase de la declinación ocurre 24 a 36 horas después de la primera dosis de peginterferón alfa-2a y está seguido por la segunda fase de declinación que continua durante las siguientes 4 a 16 semanas en pacientes que alcanzan una respuesta sostenida. Ribavirina no tuvo efecto significativo sobre la cinética viral inicial durante las primeras 4 a 6 semanas en pacientes tratados con la combinación de ribavirina e interferón pegilado alfa-2a o interferón alfa.

Las formulaciones orales de monoterapia de ribavirina se investigaron como terapia para hepatitis C crónica en varios estudios clínicos. Los resultados de estas investigaciones mostraron que la monoterapia con ribavirina no tuvo efectos sobre la eliminación del RNA del virus de hepatitis (HCV-RNA) o mejora de histología hepática después de 6 a 12 meses de terapia y 6 meses de monitoreo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Ribavirina se absorbe rápidamente después de administración oral de una dosis única (mediana de $T_{m\acute{a}x}$ = 1 a 2 horas). La vida media de fase terminal promedio de ribavirina después de dosis únicas de ribavirina oscila entre 140 y 160 horas. Los datos de Ribavirina de la literatura demuestran que la absorción es extensa con aproximadamente 10% de una dosis radiomarcada excretada en las heces. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 45% a 65%, que parece ser provocada por el metabolismo de primer paso. Existe una relación aproximadamente lineal entre la dosis y $AUC_{0-\infty}$ después de dosis únicas de 200 a 1,200 mg de ribavirina. La depuración oral aparente promedio de ribavirina después de dosis únicas de 600 miligramos oscila entre 22 y 29 litros/hora. El volumen de distribución es aproximadamente 4,500 litros después de administración de ribavirina. Ribavirina no se une a proteínas plasmáticas.

Ribavirina ha demostrado producir variabilidad farmacocinética inter e intrasujetos alta después de dosis orales únicas (variabilidad intrasujeto de aproximadamente 30% para AUC y $C_{m\acute{a}x}$), que podría deberse a un metabolismo de primer paso extenso y transferencia dentro y más allá del compartimiento de sangre.

El transporte de ribavirina en compartimientos no plasmáticos se ha estudiado más extensamente en glóbulos rojos, y se ha identificado como principalmente vía un transportador nucleósido equilibrado de tipo e_s . Este tipo de transportador está presente en virtualmente todos los tipos de célula y podría explicar el volumen alto de la distribución de ribavirina. La proporción de las concentraciones de ribavirina en sangre entera: plasma es aproximadamente 60:1; el exceso de ribavirina en sangre entera existe como nucleótidos de ribavirina secuestrados en eritrocitos.

Metabolismo

La ribavirina tiene dos vías de metabolismo: 1) una vía de fosforilación reversible, 2) una vía degradativa que involucra deribosilación e hidrólisis de amida para producir un metabolito

carboxiacido triazol. Ribavirina y sus metabolitos triazol carboxamida y ácido carboxílico triazol se excretan mediante los riñones.

Después de dosificación múltiple, ribavirina se acumula extensamente en plasma con una proporción séxtuple de AUC_{12hr} de dosis múltiple a dosis única basándose en los datos de la literatura. Después de dosificación oral con 600 mg BID, el estado estable se alcanzó aproximadamente a las 4 semanas, con concentraciones plasmáticas en estado estable promedio de aproximadamente 2,200 ng/ml. Después de discontinuación de la dosificación, la vida media fue aproximadamente 300 horas, que probablemente refleja eliminación lenta de compartimientos no plasmáticos.

Efectos de alimentos sobre la absorción oral

La biodisponibilidad de una dosis de 600 mg oral única de ribavirina aumentó por la coadministración de un alimento alto en grasas. Los parámetros de exposición a ribavirina de $AUC_{(0-192h)}$ y $C_{máx}$ aumentaron 42% y 66%, respectivamente, cuando ribavirina comprimidos recubiertos se tomó con un desayuno alto en grasas en comparación a tomarse en estado de ayuno. La relevancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única se desconoce. La exposición a ribavirina después de dosificación múltiple cuando se toma con alimentos fue comparable en pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a y ribavirina e interferón alfa-2b y ribavirina. Con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas de ribavirina óptimas, se recomienda tomar ribavirina con alimentos.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

La depuración aparente de ribavirina se reduce en pacientes con depuración de creatinina ≤ 50 mL/min, incluyendo pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis crónica, exhibiendo aproximadamente 30% del valor encontrado en pacientes con funcionamiento renal normal. Basándose en un estudio pequeño en pacientes con deterioro renal moderado o severo (depuración de creatinina ≤ 50 mL/min) que recibieron dosis diarias reducidas de 600 mg y 400 mg de ribavirina, respectivamente, se encontró que la exposición plasmática a ribavirina (AUC) fue mayor en comparación a pacientes con funcionamiento renal normal (depuración de creatinina > 80 mL/min) que recibieron la dosis de ribavirina estándar. Los pacientes con ESRD bajo hemodiálisis crónica que recibieron 200 mg diariamente de ribavirina exhibieron exposición a ribavirina promedio (AUC) aproximadamente del 80% del valor encontrado en pacientes con funcionamiento renal normal que recibieron la dosis diaria de ribavirina estándar de 1000/1200 mg. La ribavirina plasmática es eliminada por hemodiálisis con una proporción de extracción de aproximadamente 50%; sin embargo, debido al volumen de distribución grande de ribavirina, cantidades significativas de ribavirina no son efectivamente eliminadas del cuerpo por hemodiálisis. Se observaron tasas incrementadas de reacciones farmacológicas adversas en pacientes con deterioro renal moderado y severo que recibieron las dosis evaluadas en este estudio. Aunque la dosis de ribavirina requeriría reducción si se utiliza en pacientes con deterioro renal significativo, existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en dichos pacientes para respaldar recomendaciones específicas para ajustes de dosis (consultar Dosis y Administración; Advertencias y Precauciones).

Deterioro hepático

La farmacocinética de dosis única de ribavirina en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (Clasificación de Child-Pugh A, B o C) es similar a aquella de controles normales.

Pacientes de edad avanzada \geq 65 años de edad

No se realizaron evaluaciones farmacocinéticas específicas para sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio farmacocinético de la población publicado, la edad no fue un factor clave en la cinética de ribavirina; el funcionamiento renal es el factor determinante. El riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco podría ser mayor en pacientes con funcionamiento renal deteriorado. La dosis de ribavirina debe de reducirse en paciente con depuración de creatinina de 50 mL/min (consultar Dosis y Administración).

Pacientes menores a 18 años de edad

Las propiedades farmacocinéticas de ribavirina comprimidos recubiertos no se han evaluado completamente en pacientes menores a 18 años de edad. Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica solo en pacientes de 18 años de edad o mayores.

Farmacocinética de la población

Se realizó un análisis farmacocinético de la población utilizando valores de concentración plasmática de ribavirina de cinco estudios clínicos. Aunque el peso corporal y la raza fueron covariables estadísticamente significativas en el modelo de depuración, solo el efecto del peso corporal fue clínicamente significativo. La depuración aumentó como una función de peso corporal y se predijo que varía entre 17.7 y 24.8 L/h sobre un rango de peso de 44 a 155 kg. La depuración de creatinina (tan baja como 34 mL/min) no afectó la depuración de creatinina.

Transferencia hacia el fluido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de ribavirina. Las concentraciones de ribavirina en fluido seminal son aproximadamente dos veces mayores en comparación a suero. Sin embargo, la exposición sistémica a ribavirina de una pareja de sexo femenino después de una relación sexual con un paciente tratado se estimó y sigue siendo limitada en comparación a las concentraciones plasmáticas terapéuticas de ribavirina.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe de iniciarse y monitorearse por un médico experimentado en el manejo de hepatitis C crónica.

Método de Administración

Ribavirina comprimidos recubiertos se administra oralmente en dos dosis divididas con alimentos (por la mañana y por la noche). Debido al potencial teratogénico de ribavirina, los comprimidos recubiertos no deben romperse ni triturarse.

Ribavirina comprimidos recubiertos se utiliza en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. La dosis exacta y la duración exacta del tratamiento dependen del producto de interferón utilizado.

Favor de consultar la información de prescripción para peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre dosis y duración de tratamiento cuando ribavirina se debe de utilizar en combinación con cualquiera de estos productos.

Ribavirina comprimidos recubiertos en combinación con peginterferón alfa-2^a

Hepatitis C crónica – Pacientes sin tratamiento previo

Dosis a administrarse

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para inyección depende del genotipo viral y el peso corporal del paciente (consultar la Tabla 1).

Duración del tratamiento

La duración de la terapia de combinación con peginterferón alfa-2a depende del genotipo viral.

Genotipo HCV 1 y 4

Los pacientes infectados con el genotipo HCV 1 que tienen RNA de HCV detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 48 semanas de terapia.

El tratamiento durante 24 semanas podría considerarse en:

- Pacientes infectados con genotipo HCV 1 con carga viral baja (LVL) ($\leq 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para RNA de HCV en la semana 4 y permanecen negativos para RNA de HCV en la semana 24 o
- Pacientes infectados con el genotipo HCV 4 que se tornan negativos para RNA de HCV en la semana 4 y permanecen negativos para RNA de HCV en la semana 24.

Sin embargo, la duración del tratamiento de 24 semanas podría asociarse con un mayor riesgo de recaída en comparación a la duración de tratamiento de 48 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y los factores pronósticos adicionales tal como grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se decida la duración del tratamiento.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 1 y carga viral alta (HVL) ($> 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para RNA de HCV en la semana 4 y permanecen negativos para RNA HCV en la semana 24 debe de considerarse con precaución adicional ya que los datos limitados disponibles sugieren que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida.

Genotipo HCV 2 y 3

Los pacientes infectados con el genotipo HCV 2 o 3 que tienen RNA de HCV detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral pre-tratamiento, deben recibir 24 semanas de terapia.

El tratamiento por únicamente 16 semanas podría considerarse en pacientes seleccionados infectados con genotipo HCV 2 o 3 con LVL ($\leq 800,000$ IU/mL) en la línea basal que se tornan negativos para HCV para la semana 4 del tratamiento y permanecen negativos para HCV para la semana 16.

16 semanas de tratamiento podrían asociarse con una probabilidad inferior de respuesta y se asocia con un mayor riesgo de recaída que la duración de tratamiento de 24 semanas. La tolerabilidad a la terapia de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tal como grado de fibrosis deben tomarse en consideración cuando se consideren desviaciones de la duración del tratamiento estándar de 24 semanas.

Acortar la duración del tratamiento en pacientes infectados con genotipo 2 o 3 con HVL en la línea basal que se tornan negativos para HCV para la semana 4 debe de considerarse con precaución adicional ya que esto podría impactar significativamente y negativamente la respuesta virológica sostenida (consultar la Tabla 1).

Genotipo de HCV 5 y 6

Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipo 5 o 6 son limitados; por lo tanto, se recomienda el tratamiento de combinación con 1000/1200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

Tabla 1 Dosis de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con HCV

Genotipo	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de comprimidos recubiertos de 200 mg
Genotipo 1 LVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	24 semanas o 48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 1 HVL con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 4 con RVR*	< 75 kg = 1000 mg	24 semanas o 48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 1 o 4 sin RVR*	< 75 kg = 1000 mg	48 semanas	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg		6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	800 mg ^(a)	16 semanas ^(a) o 24 semanas	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	800 mg	24 semanas	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
Genotipo 2 o 3 sin RVR**	800 mg	24 semanas	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)

*RVR = respuesta viral rápida (RNA de HCV indetectable) en la semana 4 y RNA de HCV indetectable en la semana 24;
 **RVR = respuesta viral rápida (negativa para RNA de HCV) para la semana 4
 LVL= ≤ 800,000 IU/mL; HVL= > 800,000 IU/mL
 (a) Actualmente no es claro si una dosis mayor de ribavirina (por ejemplo, 1000/1200 mg/día basándose en el peso corporal) resulta en tasas de SVR mayores en comparación a la dosis de 800 mg/día, cuando el tratamiento se acorta a 16 semanas.

El impacto clínico de un tratamiento inicial acortado de 16 semanas en lugar de 24 semanas se desconoce, tomando en consideración la necesidad de retratamiento de pacientes que no responden y pacientes recidivantes. El impacto de un régimen de tratamiento acortado inicial (16 semanas vs 24 semanas) sobre el éxito terapéutico de retratamiento para recaída o falta de respuesta se desconoce.

Hepatitis C crónica – Pacientes con experiencia de tratamiento

La dosis recomendada de ribavirina, en combinación con 180 µg una vez a la semana de peginterferón alfa-2a, es 1000 mg diariamente o 1200 mg diariamente para pacientes < 75 kg y ≥ 75 kg, respectivamente, independientemente del genotipo.

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben detener la terapia. La duración total recomendada de la terapia es 48 semanas. Si los pacientes infectados con genotipo de virus 1, que no responden a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina se consideran para tratamiento, la duración total recomendada de la terapia es 72 semanas.

Co-infección por HIV-HCV

La dosis recomendada de ribavirina, en combinación con 180 microgramos una vez a la semana, durante 48 semanas, de peginterferón alfa-2a, es la siguiente:

- Pacientes infectados con genotipo HCV 1 < 75 kg: 1000 mg diariamente
- Pacientes infectados con genotipo HCV 1 ≥ 75 kg: 1200 mg diariamente
- Los pacientes infectados con genotipo de HCV distinto al 1 deben recibir 800 mg diariamente.

No se ha estudiado adecuadamente una duración de terapia menor a 48 semanas.

Predictibilidad de respuesta y no-respuesta

La respuesta virológica en etapa temprana para la semana 12 de terapia definida como una disminución de carga viral de 2 log o niveles indetectables de RNA de HCV ha demostrado ser predictiva para respuesta sostenida (consultar la Tabla 2).

Tabla 2. Valor predictivo de respuesta virológica para la semana 12 a tratamiento con ribavirina y peginterferón con el régimen de dosis recomendado

Genotipo	Sin respuesta			Respuesta		
	Sin respuesta para Semana 12	Sin respuesta la sostenida	Valor predictivo	Respuesta para Semana 12	Respuesta la sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Se observó un valor predictivo similar en pacientes co-infectados por HIV-HCV tratados con monoterapia de peginterferón alfa-2a o en combinación con ribavirina (100% (130/130) o 98% (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos de 45% (50/110) y 70% (59/84) para pacientes co-infectados por HIV-HCV genotipo 1 y genotipo 2/3 que recibieron terapia de combinación.

Predictabilidad de respuesta y no respuesta – Pacientes con experiencia de tratamiento

En pacientes que no responden re-tratados por 48 o 72 semanas, la supresión viral en la semana 12 (RNA de HCV no detectable definido como < 50 IU/mL) ha demostrado ser predictiva para respuesta virológica sostenida. Las probabilidades de no alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral no se alcanzó para la semana 12 fueron 96% (363/380) y 96% (324/339), respectivamente. Las

probabilidades de alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento si la supresión viral se alcanzó en la semana 12 fueron 35% (20/57) y 57% (57/100), respectivamente.

Ribavirina comprimidos recubiertos en combinación con interferón alfa-2^a

Dosis a administrar

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a para inyección depende del peso corporal del paciente (consultar la Tabla 3).

Duración del tratamiento

Los pacientes deben tratarse con terapia de combinación con interferón alfa-2a durante al menos seis meses. Los pacientes con infecciones por HCV genotipo 1 deben recibir 48 semanas de terapia de combinación. En pacientes infectados con HCV de otros genotipos, la decisión para extender la terapia a 48 semanas debe de basarse en otros factores pronósticos (tal como carga viral alta en la línea basa, género masculino, edad > 40 años, y evidencia de extensión de fibrosis).

Tabla 3. Recomendaciones de dosificación de ribavirina en combinación con interferón alfa-2a

Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de ribavirina	Duración del tratamiento	Número de comprimidos recubiertos de 200 mg
< 75	1000 mg	24 o 48 semanas	5 x 200 mg (3 por la mañana, 2 por la noche)
≥ 75	1200 mg	24 o 48 semanas	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)

Modificación de dosificación para reacciones adversas

Consultar la información de prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre ajuste de dosis y discontinuación del tratamiento para cualquiera de estos productos.

Si se producen reacciones adversas severas o anormalidades de laboratorio durante la terapia de combinación con ribavirina, modificar las dosis de cada producto hasta que desaparezcan las reacciones adversas.

Se desarrollaron directrices en estudios clínicos para modificación de dosis (consultar Guías de Modificación de Dosis para Manejo de Anemia Producida por el Tratamiento, Tabla 4).

Si la intolerancia persiste después del ajuste de dosis, podría requerirse discontinuación de ribavirina o de ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 4. Guías de modificación de dosis de ribavirina comprimidos recubiertos para manejo de Anemia producida por el tratamiento

Valores de laboratorio	Reducir sólo la dosis de ribavirina a 600 mg/día* si:	Descontinuar ribavirina si: **
Hemoglobina en pacientes con enfermedad no cardíaca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl

Hemoglobina: pacientes con historia de enfermedad cardiaca estable	Disminución > 2 g/dl en hemoglobina durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción de dosis permanente)	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida
<p>*Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduce a 600 mg diariamente reciben un comprimido recubierto de 200 mg en la mañana y dos comprimidos recubiertos de 200 mg en la noche.</p> <p>** Si la anomalía se invierte, ribavirina podría reiniciarse a 600 mg diariamente, e incrementarse de manera adicional a 800 mg diariamente a la discreción del médico tratante. Sin embargo, no se recomienda regresar a dosis mayores.</p>		

Uso de ribavirina comprimidos recubiertos en poblaciones especiales

Deterioro renal

Los regímenes de dosis recomendados de ribavirina dan pie a incrementos sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina en pacientes con deterioro renal. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o depuración de creatinina < 50 ml/min, en hemodiálisis o no, para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis. Por lo tanto, ribavirina debe de utilizarse en dichos pacientes sólo cuando se considere que esto es esencial. La terapia debe de iniciarse (o continuarse si se produce deterioro renal mientras se está en terapia) con precaución extrema y monitoreo intensivo de concentraciones de hemoglobina, con acción correctiva, según sea necesaria, a lo largo del periodo de tratamiento (consultar Advertencias y Precauciones, Propiedades Farmacocinéticas).

Deterioro hepático

El funcionamiento hepático no afecta la farmacocinética de ribavirina (consultar Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis de ribavirina en pacientes con deterioro hepático. El uso de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada y otras formas de deterioro hepático severo.

Pacientes de edad avanzada mayores a 65 años de edad

No parece haber un efecto relacionado con la edad significativo sobre la farmacocinética de ribavirina. Sin embargo, al igual que en pacientes más jóvenes, la función renal debe de determinarse antes de la administración de ribavirina.

Pacientes menores a 18 años de edad

El tratamiento con ribavirina comprimidos recubiertos no se recomienda para uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad) debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia en combinación con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a (consultar Estudios Clínicos).

CONTRAINDICACIONES

(Consultar también la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para contraindicaciones relacionadas con cualquiera de estos productos).

- Hipersensibilidad a ribavirina o a cualquiera de los excipientes.
- Mujeres embarazadas u hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas (consultar Advertencias y Precauciones). Ribavirina no debe de iniciarse hasta que se haya obtenido un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia.
- Mujeres que estén amamantando.

- Un historial de enfermedad cardíaca pre-existente severa, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada, en los seis meses previos.
- Disfunción hepática severa o enfermedad hepática descompensada.
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia depranocítica).
- El inicio de peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con HIV-HCV con cirrosis y una calificación Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta provocada por fármacos tal como atazanavir e indinavir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Psiquiátrico y Sistema Nervioso Central (CNS)

Se han observado efectos del CNS severos, particularmente depresión, ideas suicidas e intento de suicidio en algunos pacientes durante la terapia de combinación con ribavirina con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a e inclusive después de la discontinuación del tratamiento principalmente durante el periodo de monitoreo de 6 meses. Otros efectos del CNS incluyendo comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido contra otros), confusión, y alteraciones del estado mental se han observado con interferones alfa. Los pacientes deben ser monitoreados de manera cercana en busca de signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen dichos síntomas, la seriedad potencial de estos efectos indeseables debe de tenerse en mente por el médico que hace la prescripción y se debe de considerar la necesidad de manejo terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se identifican ideas suicidas, se recomienda que el tratamiento de combinación con ribavirina se descontinúe, y el paciente sea monitoreado con intervención psiquiátrica según sea apropiado.

Pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas

Si el tratamiento de combinación con ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a se considera necesario en pacientes con existencia o historial de afecciones psiquiátricas severas, este sólo deberá de iniciarse después de haberse asegurado de un manejo terapéutico y diagnóstico individualizado apropiado de la afección psiquiátrica.

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional sobre advertencias y precauciones especiales para uso relacionadas con cualquiera de estos productos.

Todos los pacientes en los estudios de hepatitis C crónica tuvieron una biopsia hepática antes de la inclusión, pero en ciertos casos (es decir, pacientes con genotipo 2 o 3); el tratamiento podría ser posible sin confirmación histológica. Las directrices de tratamiento actuales deben consultarse para saber si se requiere biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento.

En pacientes con ALT normal, ocurre progresión de fibrosis en promedio a una tasa más lenta que en pacientes con ALT elevado. Esto debe de considerarse en conjunto con otros factores, tal como genotipo de HCV, edad, manifestaciones extra hepáticas, riesgo de transmisión, etcétera, que influencia la decisión de tratar o no.

Riesgo teratogénico

Consultar Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe de informar por completo al paciente del riesgo teratogénico de ribavirina, la necesidad de anticoncepción efectiva y continua, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos podrían fallar y las posibles consecuencias de embarazo en caso de que ocurran durante tratamiento con ribavirina. Para monitoreo de embarazo en laboratorio, consultar las pruebas de laboratorio.

Carcinogenicidad

Ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de ribavirina (consultar Datos de seguridad preclínicos).

Hemolisis y Sistema Cardiovascular

Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando ribavirina 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es mayor en la población de mujeres. Aunque ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con ribavirina podría resultar en deterioro del funcionamiento cardíaco, o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos. Así, ribavirina debe administrarse con cuidado a pacientes con enfermedad cardíaca pre-existente. El estado cardíaco debe evaluarse antes de iniciar la terapia y debe monitorearse clínicamente durante la terapia. Si ocurre cualquier deterioro, detener la terapia (consultar Dosis y Administración). Los pacientes con un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, y/o trastornos arritmicos previos o actuales deben monitorearse de manera cercana. Se recomienda que dichos pacientes que tienen anomalías cardíacas pre-existentes tengan electrocardiogramas tomados antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a terapia convencional pero podrían requerir discontinuación de la terapia. No hay datos en niños o adolescentes con un historial de enfermedad cardíaca.

Se han reportado pancitopenia y supresión de médula ósea en la literatura que ocurren dentro de 3 a 7 semanas después de la administración de ribavirina y un peginterferón concomitantemente con azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la discontinuación de la terapia antiviral contra HCV y azatioprina concomitante y no volvió a ocurrir después de la reintroducción de cualquier tratamiento solo (consultar Interacciones Farmacológicas).

El uso de la terapia de combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que fallaron en tratamientos previos no se ha estudiado adecuadamente en pacientes que discontinuaron la terapia previa para eventos adversos hematológicos. Los médicos que consideren tratamiento en estos pacientes deben ponderar cuidadosamente los riesgos versus los beneficios del re-tratamiento.

Hipersensibilidad aguda

Si se produce una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis), ribavirina debe discontinuarse inmediatamente e instituirse terapia médica apropiada. Las erupciones transitorias no requieren interrupción de tratamiento.

Funcionamiento hepático

En pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática durante el tratamiento, debe discontinuarse ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o está acompañado por incremento de bilirrubina directa, se debe discontinuar la terapia.

Deterioro renal

La farmacocinética de ribavirina se altera en pacientes con disfunción renal debido a reducción de la depuración aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda que el funcionamiento renal se evalúe en todos los pacientes antes del inicio de ribavirina, preferentemente estimando la depuración de creatinina del paciente. Se observan incrementos

sustanciales en concentraciones plasmáticas de ribavirina con el régimen de dosis recomendado en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con depuración de creatinina < 50 ml/minuto. Existen datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia de ribavirina en dichos pacientes para respaldar recomendaciones para ajustes de dosis (consultar las Propiedades Farmacocinéticas). La terapia con ribavirina no debe de iniciarse (o continuarse si ocurre deterioro renal mientras se está en tratamiento) en dichos pacientes, bajo hemodiálisis o no, a menos que esto se considere esencial. Se requiere precaución extrema. Las concentraciones de hemoglobina deben monitorearse intensivamente durante el tratamiento y se deben tomar acciones correctivas según sea necesario (consultar Dosis y Administración).

Cambios oculares

Ribavirina se utiliza en terapia de combinación con alfa interferones. Se ha reportado retinopatía incluyendo hemorragias retinales, manchas algodanosas, papiloedema, neuropatía óptica y obstrucción de arteria o vena retinal que podría resultar en pérdida de la visión en casos raros con terapia de combinación con interferones alfa. Todos los pacientes deben someterse a un examen ocular en la línea basal. Cualquier paciente que se queje de disminución o pérdida de visión debe de someterse rápidamente a un examen ocular completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos pre-existentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deben recibir exámenes oftalmológicos periódicos durante la terapia de combinación con alfa interferones. La terapia de combinación con alfa interferones debe de discontinuarse en pacientes que desarrollen nuevos trastornos oftalmológicos o empeoramiento de estos.

Trasplante

La seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina no se han establecido en pacientes con trasplantes de hígado y otros. Se han reportado rechazos de injerto hepático y renal con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina.

Co-infección por HIV/HCV

Consultar los documentos de marbete respectivos de los productos medicinales anti-retrovirales que se van a tomar concurrentemente con la terapia contra HCV para conciencia y manejo de toxicidades específicas de cada producto y el potencial de traslape de toxicidades con peginterferón alfa-2a con o sin ribavirina. En los pacientes del estudio NR15961 concurrentemente tratados con terapia de estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue 3% (12/398).

Los pacientes con hepatitis C crónica co-infectados con HIV y que recibieron Terapia Anti-Retroviral altamente Activa (HAART) podrían estar bajo riesgo incrementado de efectos adversos serios (es decir, acidosis láctica; neuropatía periférica; pancreatitis).

Los pacientes co-infectados con cirrosis avanzada que reciben HAART podrían también estar bajo riesgo incrementado de descompensación hepática y posiblemente muerte si se tratan con ribavirina en combinación con interferones. Las variables de la línea basal en pacientes cirróticos co-infectados que podrían estar asociadas con descompensación hepática incluyen: incremento de bilirrubina sérica, disminución de hemoglobina, incremento de fosfatasa alcalina o disminución en el conteo de plaquetas, y tratamiento con didanosina (ddI). Por lo tanto, se debe de tener cuidado cuando se agregue peginterferón alfa-2a y ribavirina a HAART (consultar Interacciones Farmacológicas).

El uso concomitante de ribavirina con zidovudina no se recomienda debido a un riesgo incrementado de anemia (consultar Interacciones Farmacológicas).

Durante el tratamiento, los pacientes co-infectados deben ser monitoreados de manera cercana, para signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado variceal, deterioro de funcionamiento sintéticos hepáticos, por ejemplo, calificación de Child-Pugh de 7 o mayor). La calificación de Child-Pugh podría verse afectada

por factores relacionados con el tratamiento (es decir, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de albúmina) y no necesariamente atribuibles a descompensación hepática. El tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a debe de discontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

La co-administración de ribavirina y didanosina no se recomienda debido al riesgo de toxicidad mitocondrial (consultar Interacciones Farmacológicas). Además, la co-administración de ribavirina y estavudina debe de evitarse para limitar el riesgo de traslape de toxicidad mitocondrial.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar pruebas hematológicas estándares y químicas sanguíneas (conteo de sangre completa [CBC] y diferencial, conteo de plaquetas, electrolitos, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico) en todos los pacientes antes de iniciar la terapia.

Los siguientes valores basales podrían considerarse aceptables (como una guía) antes del inicio de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)
- Plaquetas $\geq 90,000/\text{mm}^3$
- Conteo de neutrófilos $\geq 1,500/\text{m}^3$
- En pacientes co-infectados con HIV-HCV, están disponibles datos de seguridad y eficacia limitados en sujetos con conteos de CD4 menores a 200 células/ μL . Por lo tanto, se justifica tener cuidado en el tratamiento de pacientes con conteos bajos de CD4.

Se deben realizar evaluaciones de laboratorio en las semanas 2 y 4 de la terapia, y periódicamente de este punto en adelante según sea clínicamente apropiado.

El ácido úrico podría incrementarse con ribavirina debido a hemólisis y, por lo tanto, los pacientes predispuestos deben monitorearse cuidadosamente para desarrollo de gota.

Para mujeres con potencial reproductivo

Los pacientes de sexo femenino deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben tener una prueba de embarazo rutinaria realizada mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses posteriormente.

Trastornos dentales y periodontales

Se han reportado trastornos dentales y periodontales, que podrían conducir a pérdida de dientes, en pacientes que reciben terapia de combinación con ribavirina. Además, boca seca podría tener un efecto dañino sobre los dientes y membranas mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a. Los pacientes deben lavar sus dientes minuciosamente dos veces al día y tener exámenes dentales regulares. Además, algunos pacientes podrían experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se les debe de asesorar para enjuagar su boca minuciosamente posteriormente.

Lactosa: Esta medicina contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactasa no deben tomar esta medicina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios de interacción con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares cuando se administra sola o concomitantemente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Cualquier potencial de interacciones podría persistir hasta por 2 meses (5 vidas medias para ribavirina) después de suspender la terapia de ribavirina debido a la vida media prolongada.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsoma hepático de rata y humano no indicaron metabolismo mediado por enzima de citocromo P450 de ribavirina. Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. No hay evidencia de estudios de toxicidad que indiquen que ribavirina induce enzimas hepáticas. Por lo tanto, existe un potencial mínimo para interacciones basadas en enzima P450.

Antiácidos

La biodisponibilidad de ribavirina 600 mg disminuyó por la co-administración con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y meticona; el AUC_{0-12h} disminuyó 14%. Es posible que la biodisponibilidad disminuida en este estudio se deba al tránsito retrasado de ribavirina o pH modificado. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

Análogos de nucleósido

Ribavirina demostró *in vitro* inhibir la fosforilación de zidovudina y estavudina. La significancia clínica de estos hallazgos se desconoce. Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* dan pie a la posibilidad de que el uso concurrente de ribavirina con zidovudina o estavudina podría conducir a incremento de viremia plasmática de HIV. Por lo tanto, se recomienda que los niveles de RNA de HIV en plasma se monitoreen cercanamente en pacientes tratados con ribavirina concurrentemente con cualquiera de estos dos agentes. Si los niveles de RNA de HIV incrementan, se debe de revisar el uso de ribavirina concomitantemente con inhibidores de transcriptasa inversa.

Didanosina (ddI)

No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. La exposición a didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* cuando didanosina se co-administra con ribavirina. Se han reportado casos de insuficiencia hepática fatal así como neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática con el uso de ribavirina.

Azatioprina

Ribavirina, por tener un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato dehidrogenasa, podría interferir con el metabolismo de azatioprina posiblemente conduciendo a una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), que se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. El uso de ribavirina y peginterferón alfa-2a concomitantemente con azatioprina debe de evitarse. En casos individuales en donde el beneficio de administrar ribavirina concomitantemente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda que se realice monitoreo hematológico cercano durante el uso concomitante de azatioprina para identificar signos de mielotoxicidad, momento en el cual se debe de detener el tratamiento con estos fármacos (consultar Advertencias y Precauciones).

Pacientes co-infectados por HIV-HCV

No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes co-infectados por HIV-HCV que completaron un sub-estudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de ribavirina sobre la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de transcriptasa inversa nucleósida (NRTI) (lamivudina y zidovudina o estavudina). Sin embargo, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza fueron muy amplios. No pareció afectarse la exposición plasmática de ribavirina por la administración concomitante de NRTI.

Se ha reportado exacerbación de anemia debido a ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar HIV, aunque el mecanismo exacto sigue por elucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un riesgo incrementado de anemia (consultar Advertencias y Precauciones). Se debe de tener consideración en



reemplazar zidovudina en un régimen de ART de combinación si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Datos preclínicos

Se ha demostrado potencial embriocidal y/o teratogénico significativo para ribavirina en todas las especies animales en donde se han realizado estudios adecuados, ocurriendo a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se observaron malformaciones del cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de efectos teratogénicos aumentó con el escalonamiento de la dosis de ribavirina. Se redujo la supervivencia de fetos y crías.

Pacientes de sexo femenino

Ribavirina no debe de utilizarse en mujeres que estén embarazadas (consultar Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones). Se debe de tener cuidado extremo para evitar embarazo en pacientes de sexo femenino. La terapia con ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia. Cualquier método de control de la natalidad puede fallar. Por lo tanto, es críticamente importante que las mujeres con potencial reproductivo y sus parejas utilicen dos tipos de anticoncepción efectiva simultáneamente, durante el tratamiento y durante 6 meses después de que el tratamiento se haya concluido; se deben realizar pruebas de embarazo mensualmente rutinarias durante este tiempo. Si ocurre el embarazo durante el tratamiento o dentro de 6 meses de haber detenido el tratamiento, el paciente debe de ser asesorado sobre el riesgo teratogénico significativo de ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas de sexo femenino

Se debe de tener cuidado extremo en evitar el embarazo en parejas de pacientes de sexo masculino que tomen ribavirina. Ribavirina se acumula intracelularmente y se depura del cuerpo muy lentamente. En estudios animales, ribavirina produjo cambios en el esperma a dosis por debajo de la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina que está contenida en el esperma ejercerá su efecto teratogénico conocido después de la fertilización del óvulo. Los pacientes de sexo masculino y sus parejas de sexo femenino con edad reproductora deben, por lo tanto, ser asesorados para utilizar 2 tipos de anticoncepción efectiva simultáneamente durante el tratamiento con ribavirina y durante 6 meses después de que el tratamiento se haya concluido. Se debe de realizar una prueba de embarazo antes de que se inicie la terapia.

Lactancia

No se sabe si ribavirina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas en infantes que están amamantándose, la amantación debe de descontinuarse antes del inicio del tratamiento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Ribavirina no tiene influencia o tiene influencia despreciable sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas. Sin embargo, peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a utilizado en combinación con ribavirina podría tener un efecto. Favor de consultar el prospecto de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para información adicional.

REACCIONES ADVERSAS

Consultar la información para prescripción de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para efectos indeseables adicionales para cualquiera de estos productos.

Los eventos adversos reportados en pacientes que recibieron ribavirina en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente los mismos que para aquellos reportados para ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a.

Dentro de las clases de sistema-órgano, las reacciones adversas se listan bajo los encabezados de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

Hepatitis C crónica

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a 180 µg fueron en su mayoría leves a moderados en severidad. La mayoría de ellos fueron manejables sin la necesidad de discontinuar la terapia.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previos

En general, el perfil de seguridad para ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previos fue similar a aquel en pacientes sin tratamiento previo. En un estudio clínico de pacientes no respondedores a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina previo, que expuso a pacientes a 48 o 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de discontinuación por eventos adversos o anomalías de laboratorio de peginterferón alfa-2a y ribavirina fue 6% y 7%, respectivamente, en los grupos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente en los grupos de 72 semanas. Similarmente, para pacientes con cirrosis o transición a cirrosis, las frecuencias de discontinuación por peginterferón alfa-2a y ribavirina fueron mayores en los grupos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los grupos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que discontinuaron la terapia previa con interferón pegilado alfa-2b/ribavirina debido a la toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este estudio.

En otro estudio clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis o cirrosis avanzadas (calificación de Ishak de 3 a 6) y conteos de plaquetas en la línea basal tan bajas como 50,000/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológico observadas durante las primeras 20 semanas del estudio incluyeron anemia (26% de los pacientes experimentaron un nivel de hemoglobina de < 10 g/dl), neutropenia (30% experimentaron un ANC < 750 /mm³), y trombocitopenia (13% experimentaron un conteo de plaquetas $< 50,000$ /mm³) (consultar Advertencias y Precauciones).

Co-infección por Hepatitis C crónica y Virus de Inmunodeficiencia Humana

En pacientes co-infectados por HIV-HCV, los perfiles de eventos adversos clínicos reportados para peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina, fueron similares a aquellos observados en pacientes mono-infectados por HCV. Otros efectos indeseables (que no fueron reportados en pacientes mono-infectados) se reportaron en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes: hiperlactacidemia/ acidosis láctica, influenza, neumonía, labilidad afectiva, apatía, tinitus, dolor faringolaríngeo, queratitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en conteos de células CD4+ absolutos dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en los conteos de célula CD4+ fue reversible después de la reducción de la dosis o suspensión de la terapia. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo impacto negativo

observable sobre el control de viremia de HIV durante la terapia o monitoreo. Hay datos de seguridad limitados disponibles en pacientes co-infectados con conteos de células CD4+ < 200/μl. (consultar información para prescripción de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 5 muestra los efectos indeseables reportados en pacientes que recibieron ribavirina y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 5. Efectos indeseables reportados con ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a para pacientes con HCV

Sistema corporal	Muy común	Común	No común	Raro	Muy raro	Frecuencia no conocida*
	≥ 1/10	≥ 1/100 a < 1/10	≥ 1/1000 a < 1/100	≥ 1/10,000 a < 1/1000	< 1/10,000	
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple	Infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infección de las vías urinarias, infección cutánea	Endocarditis, otitis externa		
Neoplasias benignas y malignas			Neoplasia hepática maligna			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia, linfadenopatía		Pancitopenia, anafilaxis	Anemia aplásica	Aplasia de célula roja pura
Trastornos del sistema inmunológicos			Sarcoidosis, tiroiditis	Lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica, trombótica o idiopática	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes			
Trastornos del metabolismo de y la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Alteración del estado de ánimo, trastornos emocionales, ansiedad, agresión, nerviosismo, disminución de la libido	Ideas suicidas, alucinaciones, enojo	Suicidio, trastorno psicótico		Manía, trastornos bipolares, ideas homicidas

abbvie

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, deterioro de la concentración	Deterioro de la memoria, síncope, debilitamiento, migraña, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteración del sabor, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor de ojo, inflamación ocular, xeroftalmia	Hemorragia retinal	Neuropatía óptica, papiloedema, trastorno vascular retinal, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de la visión	Desprendimiento retinal seroso
Trastornos del oído y el laberinto		Vértigo, dolor de oído	Pérdida auditiva			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis		
Trastornos vasculares		Ruborización	Hipertensión	Hemorragia cerebral		

abbvie

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea, tos	Disnea por ejercicio, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta	Sibilancia	Neumonitis intersticial con resultado fatal, embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, dolor abdominal	Vómito, dispepsia, disfagia, ulceración de boca, sangrado gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, boca seca	Sangrado gastrointestinal, queilitis, gingivitis	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, colitis ulcerativa
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, hígado graso		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, piel seca	Erupción, incremento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, trastorno de la piel, reacción de fotosensibilidad, sudoraciones nocturnas			Necrólisis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilitamiento muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios						Insuficiencia renal, síndrome nefrótico

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Pirexia, rigores, dolor, astenia, fatiga, reacción en el sitio de inyección, irritabilidad	Dolor torácico, enfermedad similar a influenza, malestar, letargia, bochornos, sed				
Investigaciones		Disminución de peso				
Lesión e intoxicación				Sobredosis de sustancia		

Valores de laboratorio

En estudios clínicos de ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los casos de los valores de laboratorio anormales se manejaron con modificaciones de dosis (consultar Dosis y Administración). Con el tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina, hasta 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento. La hemólisis es la toxicidad limitante de dosis de la terapia con ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con ribavirina comprimidos recubiertos 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando ribavirina comprimidos recubiertos 800 mg se combinó con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, 3% de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl. En la mayoría de los casos, la disminución en hemoglobina ocurrió en etapa temprana en el periodo de tratamiento y se estabilizó con un incremento compensatorio en reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (Grado 1 de WHO). Se reportaron cambios de laboratorio de grado 2 de WHO para hemoglobina (4% de los pacientes), leucocitos (24% de los pacientes) y plaquetas (2% de los pacientes). Se observó neutropenia moderada (conteo de neutrófilos absolutos (ANC): 0.749-0.5 x 10⁹/L) y severa (ANC: < 0.5x 10⁹/L) en 24% (216/887) y 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 48 semanas de ribavirina 1000/1200 mg en combinación con peginterferón alfa-2a.

Se observó un incremento en los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociados con hemólisis en algunos pacientes tratados con ribavirina utilizada en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a y los valores regresaron a los niveles basales dentro de 4 semanas después del final de la terapia. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

Valores de laboratorio para pacientes co-infectados por HIV-HCV

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia ocurrieron más frecuentemente en pacientes co-infectados por HIV-HCV, la mayoría pudo manejarse por modificación de dosis y el uso de factores de crecimiento e infrecuentemente requirieron discontinuación prematura del tratamiento. Se observó una disminución en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a como monoterapia y terapia de combinación con ribavirina, respectivamente. Se observó disminución en plaquetas por debajo de 50,000/mm³ en 10% y 8% de los pacientes que recibieron monoterapia con peginterferón alfa-2a y terapia de combinación, respectivamente. Se reportó anemia (hemoglobina < 10 g/dL) en 7% y 14% de los pacientes tratados con monoterapia de con peginterferón alfa-2a o terapia de combinación, respectivamente.

SOBREDOSIS

No se han reportado casos de sobredosis de ribavirina en estudios clínicos. Se han observado hipocalcemia e hipomagnesemia en personas que reciben dosis mayores a cuatro veces las dosis recomendadas máximas. En muchos de estos casos, ribavirina se administró intravenosamente. Debido al volumen grande de distribución de ribavirina, las cantidades significativas de ribavirina no son efectivamente eliminadas por hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS

Ribavirina es embriotóxico y/o teratogénico a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada en todas las especies animales en donde se han realizado estudios adecuados. Se observaron malformaciones del cráneo, paladar, ojos, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénicos aumentaron al aumentar la dosis. Se redujo la supervivencia de fetos y crías.

Los eritrocitos son un objetivo primario de toxicidad para ribavirina en estudios animales, incluyendo estudios en perros y monos. Ocurre anemia poco después del inicio de la dosificación, pero es rápidamente reversible después de la suspensión del tratamiento. Se observó anemia hipoplásica solo en ratas con la dosis alta de 160 mg/kg/día en el estudio sub-crónico.

Se observaron consistentemente conteos de linfocitos y/o leucocitos reducidos en los estudios de toxicidad en perros y roedores de dosis repetida con ribavirina y transitoriamente en monos que recibieron ribavirina en el estudio sub-crónico. Los estudios de toxicidad en ratas de dosis repetida mostraron depleción linfoide tímica y/o depleción de áreas dependientes del timo del bazo (vainas linfoides periarteriolas, pulpa blanca) y ganglio linfático mesentérico. Después de dosificación repetida de perros con ribavirina, se observó incremento de dilatación / necrosis de las criptas intestinales del duodeno, así como inflamación crónica del intestino delgado y erosión del íleo.

abbvie

En estudios de dosis repetida en ratones para investigar efectos sobre esperma y efectos testiculares inducidos por ribavirina, ocurrieron anomalías en espermatozoides a dosis en animales muy por debajo de las dosis terapéuticas.

Después de la suspensión del tratamiento ocurrió recuperación esencialmente total de la toxicidad testicular inducida por ribavirina dentro de uno o dos ciclos espermatogénicos.

Estudios de genotoxicidad han demostrado que ribavirina ejerce cierta actividad genotóxica. Ribavirina fue activa en un ensayo de transformación in vitro. Se observó actividad genotóxica en ensayos de micronúcleo de ratón in vivo. Un ensayo letal dominante en ratas fue negativo, indicando que si ocurrieron mutaciones en ratas, estas no se transmitieron a través de los gametos machos. Ribavirina es un carcinógeno humano posible.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones p53 (+/-), ribavirina no fue oncogénico hasta la dosis tolerada máxima de 100 mg/kg/día, ribavirina tampoco fue oncogénico en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a dosis de hasta la dosis tolerada máxima de 60 mg/kg/día. Basándose en el área superficial del cuerpo, estas dosis son aproximadamente 0.5 y 0.6 veces la dosis humana diaria recomendada máxima de ribavirina, respectivamente.

La administración de ribavirina y peginterferón alfa-2a en combinación no produjo ninguna toxicidad inesperada en monos. El cambio relacionado con el tratamiento mayor fue anemia leve a moderada reversible, la severidad de la cual fue mayor a aquella producida por cualquier sustancia activa sola.

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30 °C..

Mantener la botella herméticamente cerrada con el fin de proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

1 frasco que contiene 168 comprimidos recubiertos.

Elaborador por:

Patheon Manufacturing Services LLC Greenville - North Carolina

Acondicionado por:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Ludwigshafen, Alemania

Importado y Distribuido por:

AbbVie S.A.,

Ing. E. Butty 240 – Piso 13 – (C1001AFB)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director de Registro: Fernando G. Domínguez, farmacéutico.

Aprobado por Disposición N°

BARRERA Maria Pilar

APODERADO

ccds-ABBVIE SA

30-71239962-3

22

abbvie

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

MODERIBA®

RIBAVIRINA 200 mg comprimidos recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Fernando Domínguez, farmacéutico.

Conservación: Conservar entre 15 y 30 °C. Mantener la botella herméticamente cerrada con el fin de proteger de la humedad.

Lote:

Vencimiento:



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



Firma Digital

BARRERA Maria Pilar

APODERADO

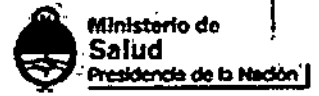
ccds-ABB

ABBIE SA

30-71239962-3

Página 1 de 1

1



16 de diciembre de 2015

DISPOSICIÓN N° 11104

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57847

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000019-15-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

RIBAVIRINA 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

637684

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. CESEDES 2192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2015.

DISPOSICIÓN N° 11104

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57847

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ABBVIE S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7449

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MODERIBA

Nombre Genérico (IFA/s): RIBAVIRINA

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

RIBAVIRINA 200 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 42,19 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 15 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12,75 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,06 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F BLUE 8,25 mg CUBIERTA 1
CERA CARNAUBA 0,004 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE UN FRASCO CON 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Otras condiciones de conservación: MANTENER LA BOTELLA HERMÉTICAMENTE CERRADA CON EL FIN DE PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Presentaciones: 168

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AB04

Clasificación farmacológica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ribavirina está indicada para el tratamiento de hepatitis C crónica y

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

sólo debe de utilizarse como parte de un régimen de combinación con peginterferon alfa 2A o interferón alfa 2A. No se debe de utilizar monoterapia con ribavirina. Ribavirina comprimidos recubiertos en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa -2a está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Infección por virus de hepatitis C crónica, positivo para RNA de HCV en suero, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. La combinación de ribavirina comprimidos recubiertos con peginterferón alfa-2a también está indicada para pacientes coinfectados con HIV clínicamente estable, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. Ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2a, está indicada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que han fallado con tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON MANUFACTURING SERVICES LCC	5900 MARTIN LUTHER KING JR HIGHWAY, GREENVILLE	- CAROLINA DEL NORTE	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE DEUTSCHLAND GNBH & CO KG	KNOLLSTRASSE	- LUDWIGSHAFEN	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE DEUTSCHLAND GNBH & CO, KG	KNOLLSTRASSE	- LUDWIGSHAFEN	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA	ARGENTINA

País de origen de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000019-15-6



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA