



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N°

1197

BUENOS AIRES,

14 FEB 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005078-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO: —

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COPEGUS / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIBAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.122.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular ANMAT N° 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **1 197**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 589 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada COPEGUS / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIBAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 51.122 y Disposición Nº 5622/03, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 392 a 532, para los prospectos y de fojas 543 a 572, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5622/03 los prospectos autorizados por las fojas 392 a 438 y la



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° **1 197**

información para el paciente autorizada por las fojas 543 a 552, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.122 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005078-13-0

DISPOSICIÓN N° **1 197**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **1197** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.122 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COPEGUS / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIBAVIRINA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5622/03.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008730-03-8.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|-----------------------------------|--|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición Nº 5567/10.- | Prospectos de fs. 392 a 532, corresponde desglosar de fs. 392 a 438. Información para el paciente de fs. 543 a 572, corresponde desglosar de fs. 543 a 552.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.122 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{14 FEB 2014}....., del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005078-13-0

DISPOSICIÓN Nº **1197**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Copegus® 200 mg – comprimidos recubiertos -
Ribavirina
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Copegus y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Copegus.
3. Cómo es el tratamiento con Copegus.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Copegus.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES COPEGUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La ribavirina, que es la sustancia activa antiviral de Copegus, inhibe la multiplicación de varios tipos de virus, incluyendo los de la hepatitis C.

Copegus se utiliza en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para tratar ciertas formas crónicas de la hepatitis C (una infección viral del hígado). Esto incluye a los pacientes adultos que han sido tratados previamente y a los que no recibieron tratamiento previo para la hepatitis C. En los pacientes coinfectados con VIH y VHC, Copegus se usa solamente en asociación con peginterferón alfa-2a.

Copegus sólo es eficaz asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, por lo que nunca se debe administrar solo.

Antes de comenzar la terapia de asociación de Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, lea también los respectivos prospectos de envase.

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.386.789
 DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APROBADA

1197



2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR COPEGUS

Antes de iniciar el tratamiento, tener en cuenta:

- Comprobar la función renal, especialmente si usted es mayor de 65 años de edad o si ya ha tenido problemas renales.
- No se recomienda el empleo de Copegus para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad.
- Informar a su médico si tiene o ha tenido una enfermedad grave. Es posible que el tratamiento con Copegus no sea apropiado para usted. También comunique a su médico si ha tenido un ataque cardíaco u otra enfermedad del corazón, afección hepática grave (con excepción de la hepatitis C crónica), o problemas de tiroides, si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psíquico, si ha sufrido confusión mental o pérdida de la conciencia, si ha tenido pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse alguna vez.
- Advertir a su médico si usted además tiene infección por VIH.
- Leer también los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a.

No debe administrarse Copegus si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6. Composición de Copegus).
- Está embarazada, desea estarlo o se halla en período de lactancia (véase "Fertilidad, embarazo y lactancia").
- Ha tenido un ataque al corazón o ha padecido alguna otra enfermedad cardíaca grave en los últimos 6 meses.
- Tiene un trastorno de la sangre, como la anemia (baja cantidad de glóbulos rojos), talasemia o anemia falciforme (anemia drepanocítica).
- Tiene alguna enfermedad grave del riñón.
- Tiene una afección hepática avanzada distinta de la hepatitis C crónica; por ejemplo, la piel se pigmenta de color amarillo y tiene exceso de líquidos en el abdomen.
- Está coinfectado con VIH y VHC y tiene enfermedad hepática avanzada, en algunos casos, el tratamiento con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a no debe ser iniciado. Su médico determinará si éste es el caso.

Además, Copegus no es adecuado para los pacientes que sufren o han sufrido otras patologías graves; informe a su médico acerca de cualquier enfermedad pasada o presente.

Para mayor información, lea también los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Precauciones y advertencias


Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Copegus si:

- Usted es una mujer en edad fértil (véase "Fertilidad, embarazo y lactancia").
- Usted es un hombre y su pareja femenina está en edad fértil (véase "Fertilidad, embarazo y lactancia").
- Tiene un problema cardíaco. En este caso deberá ser cuidadosamente monitorizado. Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes y durante el tratamiento.
- Desarrolla un problema cardíaco junto con fatiga intensa. Esto puede ser debido a la anemia causada por Copegus.
- Alguna vez ha tenido anemia (en general, el riesgo de desarrollar anemia es mayor en las mujeres en comparación con los hombres).
- Tiene una enfermedad hepática distinta de la hepatitis C crónica.
- Tiene alguna afección renal. Puede ser necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento con Copegus.
- Ha recibido o si ha planeado recibir en un futuro próximo un trasplante de órganos (como hígado o riñón).
- Presenta síntomas de una reacción alérgica, como dificultad respiratoria, sibilancias, inflamación repentina de la piel y las membranas mucosas, picazón o erupción cutánea; en estos casos, el tratamiento con Copegus debe interrumpirse inmediatamente y debe consultar con su médico.
- Alguna vez ha tenido depresión o si desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sensación de tristeza, desánimo), durante el tratamiento con Copegus informe a su médico (véase Sección 4. Posibles efectos adversos).
- Usted es menor de 18 años de edad. La eficacia y seguridad de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a no se han evaluado suficientemente en estos pacientes.
- Está coinfectado con VIH y está en tratamiento con cualquier producto medicinal anti-VIH.
- La terapia previa que recibía para la hepatitis C se interrumpió debido a la anemia o bajo número de plaquetas.
- Usted nota cambios en su capacidad visual, informe a su médico.


Antes de iniciar el tratamiento con Copegus, el médico evaluará la función renal de todos los pacientes y realizará un análisis de sangre estándar para evaluar valores sanguíneos, actividad tiroidea y función hepática. Los exámenes sanguíneos deben repetirse después de 2 y 4 semanas de tratamiento, y posteriormente, con la frecuencia que su médico considere necesaria.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe realizar una prueba de embarazo antes de comenzar la terapia con Copegus, cada mes durante el tratamiento y hasta 6 meses posteriores a su finalización (véase "Fertilidad, embarazo y lactancia").

En pacientes tratados con Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a, se informaron casos de trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la pérdida de la dentición. Asimismo, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre la dentadura y la mucosa bucal durante el tratamiento a largo plazo. Es recomendable cepillar los dientes dos veces por día y realizar revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos; si usted tiene esta reacción, asegúrese de enjuagar su boca minuciosamente después del cepillado.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Uso de Copegus con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Si es paciente con VIH y está siendo tratado, informe a su médico.

La acidosis láctica (la acumulación de ácido láctico en el cuerpo, lo que lleva a la sangre a convertirse en ácido) y el deterioro de la función hepática son efectos secundarios que pueden ser causados por la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARGA), un régimen terapéutico contra el VIH. Si usted está recibiendo tratamiento de este tipo, la administración concomitante de Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, puede aumentar el riesgo de insuficiencia hepática o acidosis láctica. Su médico lo examinará para detectar signos y síntomas de estas condiciones. Consulte también los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a.

Se debe tener en cuenta que, si está siendo también tratado con zidovudina o estavudina para la infección por VIH, es posible que Copegus disminuya el efecto de estos medicamentos. Por lo tanto, se controlará regularmente su sangre para verificar que no empeore su infección por VIH. En caso de deterioro, su médico evaluará la conveniencia de modificar el tratamiento con Copegus. Además, los pacientes que reciben zidovudina en combinación con Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a tienen un mayor riesgo de desarrollar anemia.

No se recomienda la administración concomitante de Copegus y didanosina (que es un medicamento para el VIH), ya que aumenta la acción de la didanosina y pueden ocurrir con mayor frecuencia algunos de los eventos adversos relacionados con ésta, como por ejemplo, problemas hepáticos, sensación de hormigueo o dolor en brazos y/o pies, y pancreatitis.

Los pacientes que recibieron azatioprina en combinación con Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a están en mayor riesgo de desarrollar trastornos sanguíneos graves.

Lea atentamente los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a, para asegurarse de saber qué medicamentos también puede tomar mientras está recibiendo cualquiera de estos tratamientos.

La ribavirina puede permanecer en su cuerpo durante hasta 2 meses; por lo tanto, usted debe consultar con su médico antes de comenzar el tratamiento con cualquiera de los otros medicamentos mencionados en este Prospecto Información para el paciente.

Niños y adolescentes

Informe a su médico si su hijo tiene un trastorno psiquiátrico o lo ha tenido en el pasado, para que pueda controlar los signos y síntomas de depresión. Es posible que el niño crezca y se desarrolle más lentamente durante el tratamiento con Copegus (véase Sección 4. Posibles efectos adversos).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Copegus con alimentos y bebidas

Los comprimidos recubiertos de Copegus se administran por vía oral, distribuidos en dos tomas diarias (mañana y noche) acompañadas de una comida. No deberán partirse, fragmentarse o triturarse.


Fertilidad, embarazo y lactancia

Copegus puede tener efectos muy nocivos sobre el feto. Por lo tanto, es muy importante que los pacientes y sus parejas respeten las precauciones especiales indicadas para mantener relaciones sexuales cuando existe posibilidad de embarazo.

- Si está embarazada, no debe tomar Copegus.
- Copegus no debe ser administrado a madres en etapa de lactancia. La lactancia materna debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Copegus.
- Las mujeres en edad fértil deben contar con una prueba negativa de embarazo antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el mismo y en el lapso de los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de la medicación. Consulte con su médico ante cualquier duda al respecto.
- Los hombres que son tratados con Copegus deben utilizar siempre preservativos durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada, para reducir la posibilidad de que la ribavirina ingrese en el organismo femenino. Si su pareja femenina no está embarazada, pero podría llegar a estarlo, se debe realizar una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última administración de la medicación. Si usted es un paciente masculino, usted y su pareja deben utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo del tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la finalización del mismo. Consulte con su médico ante cualquier duda al respecto.

Conducción y uso de máquinas

Copegus generalmente no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir vehículos o accionar máquinas. Sin embargo, peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a pueden producir algún efecto. Los pacientes que observan fatiga, somnolencia o confusión mental, durante el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, deberán actuar con precaución y evitar conducir u operar maquinarias.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TECNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

1 197



3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON COPEGUS

La dosis correcta de Copegus es determinada de acuerdo con su peso corporal por su médico, quien determina y ajusta la dosis y duración del tratamiento dependiendo del tipo de virus que causa su infección y de su respuesta al medicamento. El médico realizará regularmente exámenes de sangre para controlar su tratamiento.

Copegus debe ser empleado en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Si usted tiene o ha tenido trastornos renales o hepáticos graves, debe interrumpir el tratamiento.

No se recomienda su empleo en pacientes menores de 18 años de edad.

Modo de administración y duración del tratamiento

Copegus

Se administra en función del peso corporal a dosis fija, generalmente, de 800, 1.000 o 1.200 mg/día:

- Los pacientes que reciben 800 mg/día: 2 comprimidos recubiertos de 200 mg por la mañana y 2 comprimidos recubiertos de 200 mg por la noche.
- Los pacientes que reciben 1.000 mg/día: 2 comprimidos recubiertos de 200 mg por la mañana y 3 comprimidos recubiertos de 200 mg por la noche.
- Los pacientes que reciben 1.200 mg/día: 3 comprimidos recubiertos de 200 mg por la mañana y 3 comprimidos recubiertos de 200 mg por la noche.

Ingiera el comprimido recubierto sin masticar con un poco de agua durante las comidas.

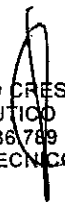
Los comprimidos recubiertos deben ser manipulados con cuidado y no deben ser rotos o triturados. Si usted inadvertidamente tiene contacto con el contenido de un comprimido recubierto dañado, lave bien con agua y jabón la zona de la piel afectada.


Si el contenido del comprimido recubierto entra en contacto con la vista, enjuague los ojos con abundante agua.

Peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a

Copegus se administra en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Para información más detallada de estos productos, consulte también los respectivos prospectos de envase. La dosis de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a será determinada por su médico.

Los peginterferones, como cualquier interferón, pueden provocar un cansancio inusual, por lo que se debe aplicar la inyección antes de acostarse.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

La duración del tratamiento combinado (de 4 a 18 meses) depende tanto del tipo viral que produce la infección como de los niveles de virus en la sangre y de un eventual tratamiento anterior.

- Virus de la hepatitis C genotipos 2/3: de 4 a 12 meses.
- Virus de la hepatitis C genotipos 1/4: de 6 a 18 meses.

Consulte con su médico y respete la duración del tratamiento que le ha recomendado.

No cambie por su propia decisión la dosis indicada. Consulte con su médico si siente que el medicamento no es suficientemente eficaz o demasiado fuerte.

Si toma más Copegus del que debiera

Comuníquese con su médico inmediatamente.

Si omite la dosis de Copegus

Si olvidó tomar un comprimido recubierto de Copegus, tome la dosis correspondiente tan pronto como sea posible en el mismo día. Si ya ha transcurrido todo un día, informe a su médico. Si se olvida de tomar una dosis, la siguiente dosis no debe ser duplicada.

Si interrumpe Copegus


Sólo su médico puede decidir cómo debe ser discontinuado el tratamiento. No abandone la terapia por su cuenta, porque la enfermedad por la que está siendo tratado puede volver o empeorar.

En caso de dudas acerca del tratamiento con Copegus, consulte con su médico.


4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Es posible que en algunos casos se requiera tratamiento médico. También es necesario consultar los respectivos prospectos de envase de estos productos.

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta síntomas de reacción alérgica, tales como dificultad para respirar, sibilancias o urticaria, durante el tratamiento.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.886.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.1139.067
APODERADA

1197



Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios durante el tratamiento con Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Dolor en el pecho.
- Tos persistente.
- Cambios en la frecuencia cardíaca.
- Confusión.
- Sensación de depresión.
- Entumecimiento y hormigueo.
- Problemas de sueño y de concentración.
- Fuertes dolores estomacales.
- Heces negras o alquitranadas.
- Sangre en las heces o en la orina.
- Sangrado intenso de la nariz.
- Fiebre o escalofríos después de unas semanas de tratamiento.
- Dolor lumbar o dorsolateral.
- Dolor o dificultad para orinar.
- Alteraciones de la visión o audición.
- Aparición de fosfenos, sombras y deterioro de la visión con síntomas de desprendimiento de retina.

Los eventos adversos comunicados con mayor frecuencia son:

- Dolor de cabeza.
- Dolores musculares.
- Síntomas gripales, fiebre y escalofríos.
- Entumecimiento.
- Mareos.
- Dolor en las articulaciones.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Pérdida de apetito.
- Dolor de estómago.
- Dolor del lado derecho de la zona de las costillas.
- Diarrea.
- Anemia (bajo número de glóbulos rojos).
- Insomnio.
- Depresión.
- Irritabilidad.
- Inquietud.
- Nerviosismo.
- Dificultad para respirar.
- Alopecia.
- Picazón o erupción cutánea, que en muy raras ocasiones se asocia con formación de numerosas vesículas con descamación de la piel.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13336789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 197



5. CONSERVACIÓN DE COPEGUS

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los comprimidos recubiertos deben conservarse a temperatura inferior a 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Copegus

- El principio activo es ribavirina. Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina.
- Los otros ingredientes son: almidón pregelatinizado, almidón de glicolato sódico, almidón de maíz, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry® Pink 03A14309, etilcelulosa dispersión acuosa (sólidos) y triacetina.

Opadry® Pink 03A14309 contiene: hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Aspecto de Copegus y contenido del envase

Copegus es un comprimido recubierto ovalado de aspecto ligeramente rosado.

Se suministra en un envase con 42 comprimidos recubiertos.

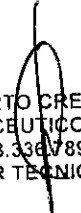
Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la *Página Web de la ANMAT*:

[http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar .asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp)


o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Setiembre 2013.

RI + CSM + ANMAT C004 + CDS: 13.0C.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 197



PROSPECTO INFORMACION PARA PROFESIONALES

(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

**Copegus®
Ribavirina
Roche**

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ribavirina, en un excipiente compuesto por almidón pregelatinizado 40 mg, almidón de glicolato sódico 17 mg, almidón de maíz 15 mg, celulosa microcristalina 75,20 mg, estearato de magnesio 2,80 mg, Opadry® Pink 03A14309: 11,90 mg, etilcelulosa dispersión acuosa (sólidos) 1,52 mg y triacetina 0,58 mg.

Opadry® Pink 03A14309: contiene hidroxipropilmetilcelulosa 4,577 mg, talco 3,721 mg, dióxido de titanio 3,543 mg, óxido de hierro amarillo 0,029 mg y óxido de hierro rojo 0,029 mg.

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico.

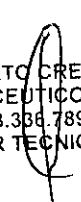
Indicaciones

Copegus está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica y sólo se debe usar como parte de un esquema terapéutico combinado con peginterferón alfa-2a o con interferón alfa-2a. Copegus no debe usarse como monoterapia.

Tratamiento asociado con peginterferón alfa-2a

Copegus está indicado en asociación con peginterferón alfa-2a en el tratamiento de:

- Hepatitis C crónica en adultos sin tratamiento previo. Los pacientes no deben presentar descompensación hepática y la hepatitis C crónica debe ser demostrada por marcadores séricos (anticuerpos anti-VHC, ARN del VHC). Como regla general, es conveniente que el diagnóstico sea confirmado por un examen histológico.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.388.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197

- Pacientes que no hayan respondido a un tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en asociación con ribavirina.
- La combinación con peginterferón alfa-2a también está indicada en caso de pacientes coinfectados con VIH clínicamente estable, incluyendo a aquellos con cirrosis compensada (*véase Contraindicaciones*).

En los pacientes tratados previamente, el intervalo entre el fin del tratamiento precedente y el nuevo tratamiento, en el estudio principal, fue por lo menos de 12 semanas, y de más de un año como promedio (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

Tratamiento asociado con interferón alfa-2a

Copegus está indicado en asociación con interferón-alfa en el tratamiento de:

- Hepatitis C crónica en adultos que han recaído después de responder inicialmente a interferón alfa en monoterapia (con normalización de los niveles de ALT al finalizar el tratamiento). Los pacientes deben presentar una hepatopatía compensada.
- Hepatitis C crónica histológicamente documentada y demostrada por un aumento de las transaminasas y por la presencia del virus en el suero (ARN VHC) en adultos no tratados previamente con interferón y que presentan una hepatopatía compensada con niveles elevados de ALT y con fibrosis o fuerte actividad inflamatoria. En los pacientes con fibrosis portal solamente (fibrosis mínima), la actividad inflamatoria debe ser pronunciada.

Con respecto a los pacientes no tratados previamente con interferón, sólo se dispone de un pequeño estudio abierto comparativo de la terapia de combinación con interferón alfa-2a.

Consultar la información de los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a para la prescripción de estos principios activos.

Características farmacológicas- Propiedades

Código ATC: J05A B04.

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ribavirina es un análogo nucleosídico sintético, que ha demostrado actividad *in vitro* contra algunos virus ARN y ADN. Todavía no se conoce el mecanismo por el que la ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a inhibe la replicación del virus de la hepatitis C.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

1 197



Farmacodinamia

Las formulaciones orales de la monoterapia de ribavirina se investigaron en diversos ensayos clínicos del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC). Los resultados de estos estudios demostraron que la monoterapia con ribavirina no eliminó el virus circulante (ARN del VHC) ni mejoró la histología hepática después de 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

Asociación Copegus/peginterferón alfa-2a en pacientes que presentan niveles elevados de transaminasas

Hepatitis C crónica

Predicción de la respuesta

Los pacientes que manifiestan una respuesta virológica en la semana 12 (86% de todos los tratados) tienen mayor probabilidad de presentar una respuesta virológica sostenida al finalizar el tratamiento.

La respuesta virológica temprana se define como ARN VHC por debajo del límite de detección (< 50 UI/ml), o un factor de reducción por lo menos igual a 100 ($2 \log_{10}$) en la semana 12, en comparación con el valor basal. En los estudios clínicos, el 66% de los pacientes que mostraron una respuesta virológica temprana tuvieron una respuesta virológica sostenida (RVS).

Eficacia clínica

Resultados de estudios en pacientes no tratados anteriormente

Dos estudios pivotaes (NV15801 y NV15942) se llevaron a cabo en 2.405 pacientes. La eficacia fue evaluada como respuesta virológica sostenida 24 semanas después de la finalización del tratamiento.

En el primer estudio sobre el tratamiento asociado de Copegus y peginterferón alfa-2a (NV 15801), 1.121 pacientes fueron tratados durante 48 semanas mediante una de las siguientes combinaciones:

- Copegus (1.000/1.200 mg/día) + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana), n = 453.
- Placebo + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana), n = 224.
- Ribavirina (1.000/1.200 mg/día) + interferón alfa-2a (3 MUI/3 veces por semana), n = 444.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

Tabla 1. Respuesta virológica sostenida (RVS) en el estudio NV15801, n = cantidad de pacientes tratados.

| | <u>peginterferón</u> alfa-2a n = 224 | Copegus + <u>peginterferón</u> alfa-2a n = 453 | Copegus + <u>interferón</u> alfa-2b n = 444 |
|---|---|---|--|
| Respuesta virológica general sostenida | 29% | 54% | 45% |
| Respuesta virológica sostenida en genotipo 1 | 20% | 45% | 36% |
| Respuesta virológica sostenida en genotipo no 1 | 46% | 72% | 60% |


Se definió como respuesta virológica sostenida a la que corresponde a un nivel de ARN del VHC inferior al umbral de detección. La determinación se efectuó mediante el test COBAS AMPLICOR™ HCV versión 2.0 (umbral de detección de 100 copias/ml, equivalente a 50 UI/ml).

En este estudio, la tasa de respuesta virológica sostenida con la asociación Copegus/peginterferón alfa-2a fue significativamente más elevada que la verificada con la combinación ribavirina/interferón alfa-2b o con la monoterapia con peginterferón alfa-2a (*véase Tabla 1*). Estos resultados corresponden tanto a los pacientes infectados con VHC de genotipo 1 como aquellos con VHC de genotipos 2 y 3. La tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes cirróticos tratados con la asociación de Copegus más peginterferón alfa-2a fue de 23/56 (43%).


En el estudio NV15942, 1.284 pacientes fueron tratados durante 24 o 48 semanas mediante una de las siguientes asociaciones:

- Copegus (800 mg/día) + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana) durante 24 semanas, n = 207.
- Copegus (1.000/1.200 mg/día en función del peso corporal) + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana) durante 24 semanas, n = 280.
- Copegus (800 mg/día) + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana) durante 48 semanas, n = 361.
- Copegus (1.000/1.200 mg/día en función del peso corporal) + peginterferón alfa-2a (180 µg/una vez por semana) durante 48 semanas, n = 436.

Las tasas de respuesta virológica sostenida en el grupo de pacientes que recibieron 1.000/1.200 mg de Copegus durante 48 semanas asociado con peginterferón alfa-2a se resumen en la Tabla 2.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 88.139.067
APODERADA

Tabla 2. Respuesta virológica sostenida en el estudio NV15942.

| | Asociación Copegus/peginterferón alfa-2a Pacientes cirróticos y no cirróticos* Estudio NV 15942 | |
|--|---|--------|
| | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (n = 436) 48 semanas | |
| Respuesta sostenida para todos los genotipos | 63%** | 59%*** |

* 75% de los pacientes tratados no eran cirróticos, 18% mostraron progresión a cirrosis y 7% eran cirróticos.


** Se define respuesta virológica sostenida la que corresponde a una tasa de ARN del VHC inferior al umbral de detección entre la semana 12 y la semana 24 después de finalizar el tratamiento. La determinación se efectuó mediante el test COBAS AMPLICOR™ HCV, versión 2.0 (umbral de detección de 100 copias /ml), equivalentes a 50 UI/ml.

*** Se define respuesta virológica sostenida la que corresponde a una tasa de ARN del VHC inferior al umbral de detección durante dos determinaciones consecutivas que se efectuaron después de finalizar el tratamiento, con un intervalo de 21 días entre las mediciones, mediante el test COBAS AMPLICOR™ HVC, versión 2.0 (umbral de detección de 100 copias/ml correspondiente a 50 UI/ml).

La respuesta virológica registrada en función del genotipo y de la carga viral en los pacientes tratados con Copegus y peginterferón alfa-2a se resume en Tabla 3. Los resultados del estudio NV15942 constituyen la referencia sobre la cual se basa la recomendación para un esquema terapéutico en función del genotipo (*véase Tabla 3*).

- En pacientes con genotipo 1, la respuesta virológica sostenida fue más elevada en el grupo tratado durante 48 semanas con Copegus 1.000 o 1.200 mg y 180 µg de peginterferón alfa-2a.
- En pacientes con genotipo no 1 (principalmente con genotipos 2 o 3), la respuesta virológica sostenida fue similar en los dos grupos: 48 semanas de tratamiento con Copegus 1.000 o 1.200 mg y 180 µg de peginterferón alfa-2a y 24 semanas de tratamiento con 800 mg de Copegus y 180 µg de peginterferón alfa-2a.
- En pacientes con genotipo 4, el tratamiento con Copegus 1.000 o 1.200 mg y 180 µg de peginterferón alfa-2a durante 48 semanas resultó más eficaz, pero la cantidad de pacientes evaluados era escasa (n = 36).

Ni la carga viral ni la presencia o ausencia de una cirrosis hepática afecta el perfil de respuesta; por este motivo, las recomendaciones terapéuticas son independientes de estos factores.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.396.789
 DIRECTOR TÉCNICO


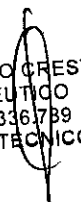

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA


Tabla 3. Respuesta virológica sostenida en función del genotipo y de la carga viral (CV).

| | Estudio NV 15942* | | | |
|---------------|---|---|---|---|
| | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas |
| Genotipo 1 | 29% (29/101) | 42% (49/118) | 41 (102/250) | 52% (142/271) |
| CV baja | 41% (21/51) | 52% (37/71) | 55% (33/60) | 65% (55/85) |
| CV elevada | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) |
| Genotipos 2/3 | 84% (81/96) | 81% (117/144) | 79% (78/99) | 80% (123/153) |
| CV baja | 85% (29/34) | 83% (39/47) | 88% (29/33) | 77% (37/48) |
| CV elevada | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74 (49/66) | 82 (86/105) |
| Genotipo 4 | 0% (0/5) | 67% (8/12) | 63% (5/8) | 82% (9/11) |

* Se definió respuesta virológica sostenida a la que corresponde a una tasa de ARN del VHC inferior al umbral de detección entre la semana 12 y la semana 24 después de finalizar el tratamiento. La determinación se efectuó mediante el test COBAS AMPLICOR™ HCV, versión 2.0 (umbral de detección de 100 copias/ml equivalentes a 50 UI/ml).

En el estudio NV 15942 se analizó la posibilidad de disminuir a 24 semanas la duración del tratamiento en los pacientes infectados por genotipos 1 y 4, en términos de respuesta rápida y sostenida en aquellos que habían presentado una respuesta virológica rápida a la semana 4 (véase Tabla 4).


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

197



Tabla 4. Respuesta virológica sostenida en los pacientes con infección por genotipos 1 o 4 del virus de hepatitis C que presentaron una respuesta virológica rápida luego de 4 semanas de tratamiento asociado de peginterferón alfa-2a y Copegus.

| | Estudio NV 15942 | |
|---------------------|---|---|
| | Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 1.000/1.200 mg 24 semanas | Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 1.000/1.200 mg 48 semanas |
| Genotipo 1 RVR | 90% (28/31) | 92% (47/51) |
| Carga viral baja | 93% (25/27) | 96% (26/27) |
| Carga viral elevada | 75% (3/4) | 88% (21/24) |
| Genotipo 1 no RVR | 24% (21/87) | 43% (95/220) |
| Carga viral baja | 27% (12/44) | 50% (31/62) |
| Carga viral elevada | 21% (9/43) | 41% (64/158) |
| Genotipo 4 RVR | (5/6) | (5/5) |
| Genotipo 4 no RVR | (3/6) | (4/6) |

Carga viral baja: ≤ 800.000 UI/ml; carga viral elevada: > 800.000 UI/ml.

RVR: respuesta virológica rápida, ARN de VHC no detectable en la semana 4 y ARN de VHC no detectable en la semana 24.

En el estudio NV17317 se analizó la posibilidad de disminuir la duración del tratamiento a 16 semanas en los pacientes infectados por genotipos 2 o 3. El criterio fue la respuesta virológica sostenida después de la respuesta virológica rápida a la semana 4 (véase Tabla 5).

En este estudio sobre la infección por genotipos virales 2 o 3, todos los pacientes recibieron 180 µg de peginterferón-alfa-2a por vía subcutánea una vez por semana y 800 mg de Copegus, y fueron asignados aleatoriamente a 16 o 24 semanas de tratamiento. En general, los tratamientos de 16 y 24 semanas de duración no fueron equivalentes (véase Tabla 5), debido a que el período de 16 semanas se asoció con una tasa de respuesta virológica sostenida inferior (65%) a la observada con el de 24 semanas (76%).

AGS

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



El análisis retrospectivo de los pacientes con carga viral baja en el momento de la inclusión y que no presentaban ARN viral detectable en la semana 4 evidenció, sin embargo, tasas de respuesta virológica sostenida equivalentes, 89% comparado con 94%, después de 16 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente (*véase Tabla 5*).

Tabla 5. Respuesta virológica sostenida de pacientes infectados por los genotipos 2 o 3 del virus de hepatitis C después de respuesta virológica rápida a las 4 semanas de tratamiento combinado de Copegus y peginterferón alfa-2a.

| | Estudio NV17317 | |
|-------------------------|--|--|
| | Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg 16 semanas | Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg 24 semanas |
| Genotipos 2 o 3 | 65 % (443/679) | 76% (478/630) |
| Genotipos 2 o 3 con RVR | 82% (378/461) | 90% (370/410) |
| Carga viral baja | 89% (147/166) | 94% (141/150) |
| Carga viral elevada | 78% (231/295) | 88% (229/260) |
| Genotipos 2 o 3 sin RVR | 30% (65/218) | 49% (108/220) |
| Carga viral baja | 44% (22/50) | 50% (25/50) |
| Carga viral elevada | 26% (43/168) | 49% (83/170) |

Carga viral inicial baja = ≤ 800.000 UI/ml; carga viral inicial elevada = >800.000 UI/ml.
RVR = respuesta virológica rápida. ARN-VHC negativo en el lapso de 4 semanas.

El tratamiento de 16 semanas de duración se acompaña de una tasa de recidiva más elevada; por este motivo, el lapso terapéutico deberá establecerse en forma individual, caso por caso, según la situación clínica, teniendo en cuenta los factores de riesgo mencionados. Cuando la tolerancia es buena, sería preferible un tratamiento de 24 semanas (*véase Tabla 6*).

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 6. Recaída después de respuesta virológica al término del tratamiento en los pacientes infectados por genotipos 2 o 3 que presentaron una respuesta virológica rápida.

| | Estudio NV17317 | | |
|---------------------|--|--|---|
| | Peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina 800 mg 16 semanas | Peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina 800 mg 24 semanas | Diferencia terapéutica (intervalo de confianza del 95%) |
| Genotipos 2 o 3 RVR | 15 % (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% (5,2%; 13,6%) |
| Carga viral baja | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% (0,6%; 10,3%) |
| Carga viral elevada | 20% (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% (5,6%; 17,4%) |

Resultados de estudios en pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a un tratamiento previo

En el marco del estudio MV17150, los pacientes que no habían respondido a un tratamiento anterior con interferón alfa-2b pegilado (no respondedores, es decir, sin tasas de ARN del VHC indetectables) se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro tratamientos diferentes:

- Peginterferón alfa-2a 360 µg/semana, durante 12 semanas, y luego 180 µg/semana durante 60 semanas suplementarias.
- Peginterferón alfa-2a 360 µg/semana, durante 12 semanas, y luego 180 µg/semana durante 36 semanas suplementarias.
- Peginterferón alfa-2a 180 µg/semana, durante 72 semanas.
- Peginterferón alfa-2a 180 µg/semana, durante 48 semanas.

Todos los pacientes recibieron Copegus (1.000 o 2.000 mg/día) en asociación con peginterferón alfa-2a. Todos los grupos incluyeron una fase de seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. El intervalo promedio, entre el tratamiento previo y el nuevo, osciló entre 504 y 592 días en los cuatro grupos.

El análisis de regresión múltiple y el de los grupos combinados, dirigido a evaluar la influencia de la duración del tratamiento, así como la utilización de dosis de inducción, permitieron claramente identificar la terapia de 72 semanas como el principal factor para lograr una respuesta virológica sostenida.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Las diferencias a nivel de la respuesta virológica sostenida (“*sustained virological response*”, SVR) en función de la duración del tratamiento, características demográficas y mejor respuesta al tratamiento previo se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Respuesta virológica (RV) y respuesta virológica sostenida (RVS) en los pacientes que en la semana 12 respondieron a la asociación Copegus + peginterferón alfa-2a y que no habían respondido a la combinación peginterferón alfa-2b + ribavirina.

| | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 o 48 semanas (N= 942) pacientes con RV en la semana 12¹ (N= 876) | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 semanas (N= 473) RVS en pacientes con RV en la semana 12² (N= 100) | Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 48 semanas (N= 469), RVS en los pacientes con RV en la semana 12² (N= 57) |
|---|---|---|---|
| Total | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Carga viral baja | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| Carga viral elevada | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Genotipos 1/4 | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Carga viral baja | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| Carga viral elevada | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Genotipos 2/3 | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Carga viral baja | (2/5) | - | (1/2) |
| Carga viral elevada | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Estado de la cirrosis | | | |
| -Cirrosis | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| -Sin cirrosis | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |
| Mejor respuesta durante tratamiento <u>previo</u> | | | |
| -Regresión del ARN del VHC $\geq 2 \log^{10}$ | 28% (1.034/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| -Regresión del ARN del VHC $< 2 \log^{10}$ | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| -Sin mejor respuesta <u>previa</u> | 19% (84/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

Carga viral elevada = ≥ 800.000 UI/ml; carga viral baja = ≤ 800.000 UI/ml

¹ Los pacientes que alcanzaron una supresión viral (ARN del VHC no detectable < 50 UI/ml) a la semana 12 fueron considerados como pacientes con una respuesta virológica en la semana 12. Los pacientes sin resultado a nivel de la tasa de ARN del VHC en la semana 12 fueron excluidos del análisis.

² Los pacientes que alcanzaron una supresión viral en la semana 12, pero que no mostraron resultados a nivel del ARN del VHC al final de la fase de seguimiento, se consideraron no respondedores.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

En el marco del estudio HALT-C, los pacientes con hepatitis C crónica y con fibrosis avanzada o cirrosis que no respondieron al tratamiento anterior con interferón alfa o con interferón alfa pegilado en monoterapia o en asociación con ribavirina, recibieron 180 µg de peginterferón alfa-2a por semana y 1.000/1.200 mg de Copegus por día. Los pacientes en los cuales el ARN del VHC ya no se detectaba después de un tratamiento de 20 semanas fueron tratados durante 48 semanas en total con peginterferón alfa-2a y Copegus, con un seguimiento de 24 semanas después de su finalización. La respuesta virológica sostenida dependió del esquema terapéutico anterior. El tratamiento resultó menos favorable en los pacientes que no habían respondido al interferón pegilado en asociación con ribavirina. Se trataba de la subpoblación más difícil de tratar entre los no respondedores, y su resultado fue comparable a la tasa de respuesta virológica sostenida observada en el grupo de tratamiento de 48 semanas del Estudio MV17150. A pesar de una mayor tasa de respuesta virológica sostenida en pacientes que no habían respondido a la monoterapia con interferón o interferón pegilado, la eficacia en los no respondedores más difíciles de tratar fue significativamente menor que la obtenida en los pacientes no tratados previamente (véase Tabla 8).

Tabla 8. Respuesta virológica sostenida en función de la duración del tratamiento y de la población de no respondedores.

| Duración del tratamiento | Interferón | Interferón pegilado | Interferón más ribavirina | Interferón pegilado más ribavirina | |
|--------------------------|------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------|
| 48 semanas | 27% (70/255)* | 34% (13/38) | 13% (90/692)* | 11% (7/61)* | 8% (38/469)** |
| 72 semanas | - | - | - | - | 16% (74/473)** |

*Datos del estudio HALT-C.

** Datos del estudio MV17150.

Resultados de estudios en pacientes coinfectados con VHC y VIH

En el marco del estudio NR15961, 860 pacientes coinfectados con VHC-VIH recibieron, después de la aleatorización y durante 48 semanas de tratamiento, ya sea 180 µg de peginterferón alfa-2a por semana más placebo o 180 µg de peginterferón alfa-2a por semana más 800 mg de ribavirina por día, o 3 MUI de interferón alfa-2a tres veces por semana más 800 mg de ribavirina por día.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

El tratamiento fue seguido por una fase de seguimiento de 24 semanas libre de tratamiento. La asociación peginterferón alfa-2a más ribavirina en general logró una tasa de respuesta virológica sostenida más alta (40%) que peginterferón solo (20%) (*odds ratio* [intervalo de confianza del 95%] = 2,89 [1,93 a 4,32], $p < 0,0001$ [test de Cochran-Mantel-Haenszel] o la asociación interferón alfa-2a más ribavirina (12%) (*odds ratio* [intervalo de confianza del 95%] = 5,40 [3,42 a 8,54], $p < 0,0001$ [test de Cochran-Mantel-Haenszel]. En pacientes coinfectados con VHC/VIH, con VHC de genotipo 1, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 29% (51/176) con la asociación peginterferón alfa-2a más ribavirina, frente al 7% (12/171) con la combinación interferón alfa-2a más ribavirina. En pacientes coinfectados con VHC/VIH, con el VHC de genotipos 2 o 3, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 62% (59/95) con peginterferón alfa-2a más ribavirina, frente al 20% (18/89) con interferón alfa-2a más ribavirina.

Asociación Copegus/peginterferón alfa-2a en pacientes con transaminasas normales

Pacientes con VHC y niveles normales de ALT (véase Tabla 9)

En el estudio NR16071, pacientes infectados con VHC, con niveles normales de ALT, fueron aleatorizados al tratamiento con 180 µg semanales de peginterferón alfa-2a y 800 mg diarios de Copegus, durante 24 o 48 semanas con un período de seguimiento, o sin tratamiento durante 72 semanas. Las tasas de respuesta virológica sostenida comprobadas en los grupos terapéuticos de este estudio fueron comparables a las observadas en los correspondientes grupos del estudio NV15942.

En el marco del estudio NR 16071, la tasa de respuesta virológica sostenida fue significativamente mayor (52%) en los pacientes tratados durante 48 semanas que en aquellos tratados durante 24 semanas (30%) ($p < 0,001$). Además, la respuesta virológica sostenida fue significativamente mayor en ambos grupos de tratamiento activo, que en el grupo control que no recibió medicación ($p < 0,001$). Ningún paciente en el grupo control mostró una respuesta virológica sostenida.

En los pacientes infectados con VHC de genotipo 1, la respuesta virológica sostenida fue significativamente mayor después del tratamiento de 48 semanas (40%), que después del de 24 semanas (13%) (*odds ratio* = 4,47, intervalo de confianza del 95%: 2,47 - 8,08, $p < 0,001$). Los pacientes infectados por el virus de genotipos 2 o 3, no mostraron diferencias significativas entre el tratamiento de 24 semanas y 48 semanas en términos de respuesta virológica sostenida (72% y 78%, respectivamente) (*odds ratio* = 1,40, intervalo de confianza del 95%: 0,59 - 3,30, $p = 0,452$).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 9. Respuesta virológica sostenida en función del genotipo.

| | Estudio NR16071 | | |
|---------------|--|--|--------------------|
| | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas | Ningún tratamiento |
| Genotipo 1* | 13% (19/144) | 40% (57/141) | 0% |
| Genotipos 2/3 | 72% (42/58) | 78% (46/59) | 0% |

*Para el genotipo 1, se recomienda una dosis de ribavirina de 1.000/1.200 mg/día (véase Posología y formas de administración); esta posología no corresponde con la utilizada en el estudio NR16071.

Asociación Copegus/interferón alfa-2a

La eficacia terapéutica de interferón alfa-2a en monoterapia y en asociación con ribavirina se comparó en un estudio clínico en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes con recaída (n= 50 con Roferon-A + placebo; n = 49 con Roferon-A más ribavirina), que presentaban hepatitis C crónica virológica, bioquímica e histológicamente documentada. Seis meses después de la interrupción del tratamiento, se evaluó la respuesta bioquímica y virológica sostenida, así como la de la mejoría histológica.

En los pacientes recidivantes se registró un aumento estadísticamente significativo (de factor 10) de la respuesta sostenida sobre los planos virológico y bioquímico (ALT y ARN del VHC) en favor de la asociación interferón alfa más Copegus (43%) en relación con la monoterapia con interferón alfa (4%, p < 0,01). El perfil favorable del tratamiento combinado también se reflejó en la tasa de respuesta relativa al genotipo VHC o a la carga viral basal.

Con el tratamiento asociado, la tasa de respuesta sostenida en relación con la monoterapia con interferón alfa fue de 28% frente al 0% en los pacientes con VHC de genotipo 1 y de 58% frente al 8% en los pacientes con VHC de genotipo no 1.

Además, la mejora en la histología fue mayor con la terapia combinada. Resultados positivos que justificaban la asociación se recogieron de un estudio en pequeña escala llevado a cabo en pacientes no tratados anteriormente (n= 40) que recibieron interferón alfa-2a (3MUI, tres veces por semana) con ribavirina (monoterapia contra tratamiento asociado): 6% frente al 48%, p < 0,04.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

1197



Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de la dosis única, la ribavirina es rápida y ampliamente absorbida ($T_{\text{máx}}$ promedio = 1 - 2 horas), con aproximadamente un 10% de excreción fecal de una dosis radiomarcada.

Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 45% - 65%, al parecer debido al efecto metabólico de primer paso. La relación entre la dosis y el ABC_{tf} , después de tomar la única dosis de 200 - 1.200 mg de ribavirina, es lineal.

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad de una dosis oral única (600 mg) de Copegus se incrementaba si se tomaba con una comida rica en grasas (ABC y $C_{\text{máx}}$ aumentaron 42% y 66%, respectivamente).

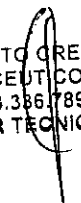
El aumento de la biodisponibilidad en este estudio podría deberse a la distribución retardada de la ribavirina o a un cambio del pH. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos registrados en el marco de un estudio de dosis única. La exposición a ribavirina después de dosis múltiples junto con alimentos se puede comparar a la de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a y Copegus con la de los que fueron tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. En los protocolos de los estudios de eficacia no se especificó el momento de la toma de los comprimidos recubiertos en relación con las comidas.

No obstante, para lograr las concentraciones plasmáticas óptimas de ribavirina, se recomienda tomar Copegus con alimentos.


Distribución

El volumen de distribución después de la administración de Copegus es de aproximadamente 4.500 litros. La distribución de la ribavirina es favorecida por el transportador de nucleósidos dependiente del sodio de tipo *es*, presente en todos los tipos de células, pero con mayor acumulación de ribavirina en los eritrocitos, los ovocitos y los espermatozoides. Este tipo de transportador podría ser responsable del amplio volumen de distribución de la ribavirina. La relación entre la concentración de ribavirina en sangre completa y plasma es en promedio 60:1. La ribavirina presente en la sangre está, en gran medida, depositada en forma de nucleótidos de la ribavirina en los eritrocitos.

La ribavirina no se liga a las proteínas plasmáticas. Después de la administración de una dosis oral única, se ha demostrado alta variabilidad farmacocinética de la ribavirina, tanto en forma interindividual como intraindividual (variabilidad intraindividual de $\leq 25\%$ para el ABC y la $C_{\text{máx}}$), en la cual podría tener un rol importante el efecto del primer paso, así como la transferencia al interior y exterior del compartimiento sanguíneo.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APCBERADA

1197



Biotransformación

La ribavirina se metaboliza por dos vías: 1) fosforilación reversible y 2) degradación que implica una hidrólisis de la función amida dando un metabolito triazol carboxiácido. Tanto la ribavirina como sus dos metabolitos: triazol carboxamida y triazol ácido carboxílico se excretan por vía renal.

Después de la administración de dosis múltiples, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, el ABC_{12h} para dosis múltiples es 6 veces superior al de la dosis única. Después de la administración oral de 600 mg dos veces por día, el estado de equilibrio se alcanzó transcurridas cuatro semanas con un promedio, de concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de alrededor de 2.200 ng/ml. Después de suspender el tratamiento, la vida media fue de 300 horas en promedio (aproximadamente 12 días), lo que describe probablemente la lenta eliminación de los compartimientos extraplasmáticos.

Eliminación

La vida media terminal promedio de ribavirina oscila entre 140 y 160 horas después de la administración de una dosis única de Copegus; el 10% de una dosis radiomarcada de ribavirina se excreta en las heces.

La ribavirina acumulada en las células es lentamente eliminada por el organismo. El clearance oral aparente promedio de la ribavirina es en promedio de 22 - 29 litros/hora después de la administración de una dosis única de 600 mg de Copegus.

Farmacocinética en poblaciones especiales

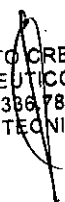
Pacientes pediátricos (≤ 18 años de edad)


Hasta el momento no se ha efectuado ningún estudio específico de farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mayores de 18 años de edad (*véase Posología y formas de administración*).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Todavía no se han realizado evaluaciones específicas sobre farmacocinética en personas de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio sobre farmacocinética poblacional, la edad no constituía un factor clave en la farmacocinética de la ribavirina; el factor determinante es la función renal.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance aparente de la ribavirina se reduce en pacientes con clearance de creatinina ≤ 50 ml/min, incluyendo a aquéllos con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis crónica, y se corresponde aproximadamente con un 30% del valor observado en función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina ≤ 50 ml/min), que no están en hemodiálisis crónica y no han tolerado dosis diarias de 600 mg, respondieron a 400 mg de Copegus. A pesar de las dosis inferiores de Copegus, la exposición plasmática (ABC) de la ribavirina es más elevada en los pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 80 ml/min) con dosis estándares de 1.000/1.200 mg de Copegus. Los pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis crónica, que reciben en general factor de crecimiento hematopoyético, han soportado dosis diarias de 200 mg de Copegus y presentan una exposición promedio (ABC) a la ribavirina que se corresponde con el 80% de la medida en promedio en aquéllos con función renal normal (véase Posología y formas de administración). En la hemodiálisis, la ribavirina es eliminada del plasma con una tasa de extracción del orden del 50%.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (Clasificación de Child-Pugh A, B o C), las propiedades farmacocinéticas de ribavirina en dosis única fueron similares a las observadas en sujetos de control sanos.

Análisis farmacocinético poblacional

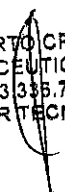
Se realizó un estudio farmacocinético poblacional sobre la base de las concentraciones plasmáticas obtenidas a lo largo de cinco ensayos clínicos. En el modelo de clearance, las variables de peso corporal y raza fueron estadísticamente significativas, pero sólo el peso corporal fue clínicamente importante. El clearance aumentó en función del peso corporal, de 17,7 a 24,8 l/hora, para un peso corporal de 44 a 155 kg.

Pertenencia racial

Un estudio farmacocinético llevado a cabo en 42 pacientes demostró que al cabo de 8 semanas no se registraba diferencia clínicamente significativa a nivel de la farmacocinética de la ribavirina en estado de equilibrio (después de la administración repetida de 1.000/1.200 mg por día en función del peso corporal) entre los pacientes de raza negra (n = 14), los hispanos (n = 13) y los de raza blanca (n = 15). En estado de equilibrio, los valores promedio de C_{max} y ABC luego del ajuste de la dosis sólo variaron -19% en pacientes de raza negra y +8% en hispanos, respecto de los de raza blanca.

Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de cancerogenicidad en ratones p53-positivos y p53-negativos, así como en otro estudio del mismo tipo de dos años de duración realizado en ratas, en el que la ribavirina se administró hasta la dosis máxima tolerada de 100 mg/kg/día y 60 mg/kg/día, respectivamente, el fármaco no mostró efectos cancerígenos. Relacionados con la superficie corporal, estas dosis corresponden aproximadamente a 0,5 y 0,6 veces la dosis máxima recomendada de ribavirina durante 24 horas en los seres humanos.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En todas las especies animales estudiadas, se ha demostrado un potencial teratógeno y/o embriotóxico significativo de la ribavirina en dosis netamente por debajo de la recomendada para los seres humanos. Se observaron malformaciones del cráneo, paladar, ojos, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La frecuencia y gravedad de los efectos teratógenos se elevaba a medida que aumentaba la dosis de ribavirina. La sobrevida de los fetos y las crías fue menor.

Los eritrocitos constituyen el blanco primario de la toxicidad ocasionada por la ribavirina en los estudios llevados a cabo en animales (en particular en monos y en perros).

Se observó anemia poco después del inicio del tratamiento, que resultó rápidamente reversible con la suspensión de la medicación. Se registró anemia hipoplásica en ratas en una dosis alta (160 mg/kg/día) en un estudio de administración subcrónica.

En los estudios de toxicidad en roedores y perros, se constató reducción sostenida en el recuento de leucocitos y/o linfocitos con dosis múltiples de ribavirina; en los estudios de administración subcrónica en monos, ésta fue sólo temporal. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, se observó disminución de linfocitos T y/o agotamiento de la zona T del bazo (vainas linfáticas periarteriolas, pulpa blanca) y de los nódulos linfáticos mesentéricos. Después de la administración de dosis múltiples de ribavirina en perros, se produjo expansión/necrosis aumentada en cripta duodenal, con inflamación crónica del intestino delgado y erosión del íleon.

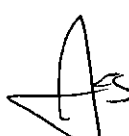
En los estudios de dosis múltiples en ratones para evaluar los efectos de ribavirina sobre los testículos y el esperma, se observaron anomalías en dosis menores que las dosis terapéuticas utilizadas en los seres humanos. Luego de la interrupción del tratamiento, se registró reversibilidad casi completa de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina después de uno o dos ciclos de la espermatogénesis.

Los estudios sobre genotoxicidad han demostrado cierta actividad genotóxica de ribavirina. La ribavirina dio resultados positivos en ensayos de transformación *in vitro*. En las pruebas del micronúcleo en el ratón *in vivo* también se observó actividad genotóxica. La ribavirina tuvo resultados negativos en el ensayo de dominantes letales en ratas, lo que indica que eventuales mutaciones en la rata no se transmiten a los gametos masculinos. No se excluye que la ribavirina tenga un potencial cancerígeno para los seres humanos.


La administración simultánea de ribavirina y peginterferón alfa-2a no produjo efectos tóxicos inesperados en monos. Los cambios más frecuentes asociados con el tratamiento consistieron en una anemia reversible, leve a moderadamente fuerte, con severidad mayor que la de la anemia producida por cada una de las sustancias utilizadas por separado.

Posología y formas de administración

El tratamiento sólo debe ser realizado por un médico experimentado en el tratamiento de la hepatitis C.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TECNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos de Copegus se administran por vía oral, distribuidos en dos tomas diarias (mañana y noche) acompañadas de una comida. Los comprimidos no deberán partirse, fragmentarse o triturarse. Dado que la ribavirina puede ser teratogena cualquier comprimido recubierto roto debe ser manejado con precaución.

Posología

Copegus se administra en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. La dosis exacta y la duración del tratamiento, dependen del producto interferónico utilizado.

Para más información sobre la posología y la duración del tratamiento con Copegus, consúltense los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a, cuando Copegus se fuera a usar en combinación con alguno de estos principios activos.

Posología en asociación con peginterferón alfa-2a

Dosis recomendada

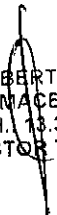
La dosis recomendada de Copegus en asociación con la solución inyectable de peginterferón alfa-2a depende del genotipo vírico del paciente y su peso corporal (*véase Tabla 10*).

Duración del tratamiento


La duración del tratamiento combinado con peginterferón alfa-2a para pacientes con hepatitis C crónica depende del genotipo viral.

Los pacientes con infección por VHC de genotipo 1, en quienes puede determinarse el ARN de VHC en la cuarta semana, serán tratados durante 48 semanas, independientemente de la carga viral antes del tratamiento. En los pacientes con infección de genotipo 1, con baja carga viral inicial (CV) (≤ 800.000 UI/ml), o con infección de genotipo 4, que deviene en ARN de VHC negativo en la semana 4 y permanece negativo hasta la semana 24, deberá considerarse un tratamiento de 24 semanas, pero este lapso se puede asociar con mayor riesgo de posterior recidiva que el tratamiento de 48 semanas de duración. La tolerancia a la terapia combinada y los factores pronósticos adicionales, tales como el grado de fibrosis, debieran tomarse en consideración en estos pacientes cuando se decide la duración de su tratamiento.

Debiera considerarse con mayor precaución la reducción del tratamiento en los pacientes con genotipo 1 y alta carga viral inicial (CV) (> 800.000 UI/ml), que hayan negativizado a la semana 4 y se mantengan así en la semana 24, porque los limitados datos actualmente disponibles sugieren un efecto negativo sobre la respuesta virológica sostenida RVS (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

Los pacientes con infección por VHC de genotipos 2 o 3, y en quienes el ARN del VHC se detecta aún después de 4 semanas, deberán ser tratados durante 24 semanas, independiente de su carga viral antes del tratamiento. Se puede considerar un período de 16 semanas en pacientes seleccionados infectados por genotipos 2 o 3, que presenten baja carga viral basal y logren negativizar el ARN del VHC después de 4 semanas de tratamiento. No obstante, es posible que la tasa de recidiva después de 16 semanas de tratamiento sea mayor que después de 24 semanas (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerancia a la terapia combinada, así como otros factores que influyen sobre el pronóstico, tales como el grado de fibrosis hepática, cuando se considera no mantener la duración estándar del tratamiento.

En los pacientes con genotipos 2 o 3, con una elevada carga viral y detección negativa del ARN del VHC después de 4 semanas, se debe tener especial precaución al acortar la duración del tratamiento, porque esta situación podría afectar significativamente la respuesta virológica sostenida (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Los datos disponibles de pacientes con infección de genotipos 5 o 6 son limitados; por lo tanto, se recomienda el tratamiento combinado con 1.000/1.200 mg de ribavirina, durante un período de 48 semanas.

Tabla 10. Recomendaciones posológicas para el tratamiento combinado en pacientes con hepatitis C.

| Genotipos | Dosis de ribavirina | Duración del tratamiento | Cantidad de comprimidos de 200/400 mg |
|----------------------------------|--|----------------------------|--|
| Genotipo 1 CVB con RVR* | < 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg | 24 semanas o 48 semanas | 5 x 200 mg (2 mañana, 3 noche) 6 x 200 mg (3 mañana, 3 noche) |
| Genotipo 1 CVA con RVR* | < 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg | 48 semanas | 5 x 200 mg (2 mañana, 3 noche) 6 x 200 mg (3 mañana, 3 noche) |
| Genotipo 4 con RVR* | < 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg | 24 semanas o 48 semanas | 5 x 200 mg (2 mañana, 3 noche) 6 x 200 mg (3 mañana, 3 noche) |
| Genotipos 1 ó 4. sin RVR* | < 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 48 semanas | 5 x 200 mg (2 mañana, 3 noche) 6 x 200 mg (3 mañana, 3 noche) |
| Genotipos 2 o 3 CVB con RVR** | 800 mg | 16 semanas o 24 semanas | 4 x 200 mg (2 mañana, 2 noche) o 2 x 400 mg (1 mañana, 1 noche) |
| Genotipos 2 o 3 CVA con RVR** | 800 mg | 24 semanas | 4 x 200 mg (2 mañana, 2 noche) o 2 x 400 mg (1 mañana, 1 noche) |
| Genotipos 2 o 3 sin RVR** | 800 mg | 24 semanas | 4 x 200 mg (2 mañana, 2 noche) o 2 x 400 mg (1 mañana, 1 noche) |

*RVR = respuesta virológica rápida, ARN-VHC no detectable a la semana 4 ni a la semana 24.

**RVR = respuesta virológica rápida, ARN-VHC negativizado dentro de las 4 semanas.

CVB = carga viral baja ≤ 800.000 UI/ml; CVA = carga viral alta > 800.000 UI/ml.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Fracaso terapéutico anterior en hepatitis C crónica

La dosis recomendada de Copegus en asociación con 180 µg de peginterferón alfa-2a es de 1.000 o 1.200 mg para pacientes con un peso corporal <75 kg o ≥75 kg, respectivamente, independientemente del genotipo viral. Copegus debe tomarse en el transcurso de una comida. La duración terapéutica recomendada es de 72 semanas en los pacientes con infección de genotipos 1 o 4 y de 48 semanas en aquellos con infección de genotipos 2 o 3.

Coinfección VIH-VHC

La posología recomendada para Copegus, en asociación con 180 µg de peginterferón alfa-2a una vez por semana, es 800 mg diarios durante 48 semanas, sin considerar el genotipo. Todavía no se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del tratamiento combinado con dosis de ribavirina superiores a 800 mg diarios o con una duración inferior a las 48 semanas.

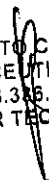
Evaluación pronóstica de la respuesta virológica o de no-respuesta en pacientes no tratados anteriormente


En los pacientes con VHC de genotipo 1 que no responden al tratamiento con peginterferón alfa-2a, administrado en monoterapia o en asociación con ribavirina, en el curso de 12 semanas (sin disminución de los niveles de ARN del VHC por debajo de 50 UI/ml [equivalente a 100 copias/ml del genoma] o factor de disminución por lo menos igual al factor 100 [2 log₁₀] en comparación con el valor basal), debe considerarse la suspensión del tratamiento.

Sobre 96 pacientes con VHC de genotipos 2 o 3, 93 respondieron al tratamiento después de 12 semanas. En aquellos tratados con peginterferón alfa-2a que no mostraron una respuesta virológica temprana durante las primeras 12 semanas de tratamiento, el pronóstico de respuesta virológica sostenida al continuarlo fue muy bajo (< 5%) (véase Tabla 11).

Tabla 11. Evaluación pronóstica de la respuesta virológica después de 12 semanas de tratamiento asociado con peginterferón alfa-2a de acuerdo con el esquema posológico recomendado para los pacientes con hepatitis C.

| Genotipos | Negativo | | | Positivo | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------|
| | Sin respuesta después de 12 semanas | Sin respuesta sostenida | Evaluación pronóstica | Respuesta después de 12 semanas | Respuesta sostenida | Evaluación pronóstica |
| Genotipo 1 (n = 569) | 102 | 97 | 95% (97/102) | 467 | 265 | 57% (265/467) |
| Genotipos 2 y 3 (n = 96) | 3 | 3 | 100% (3/3) | 93 | 81 | 87% (81/93) |


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.386.788
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Se ha constatado pronóstico desfavorable comparable en los pacientes coinfectados por VIH-VHC, que fueron tratados con peginterferón alfa-2a solo o en asociación con ribavirina (100% [130/130] y 98% [83/85], respectivamente). Se comprobó un pronóstico favorable en el 45% (50/110) de los pacientes coinfectados con el genotipo 1 del VHC y en el 70% (59/84) de aquellos coinfectados con VHC de genotipos 2/3, tratados con la terapia asociada.

Evaluación pronóstica de la respuesta o de la no-respuesta en pacientes que anteriormente no habían respondido al tratamiento

En los pacientes que no habían respondido anteriormente al tratamiento y que, dentro de las 12 semanas, tampoco responden a la combinación de Copegus más peginterferón alfa-2a, se deberá considerar la discontinuación del tratamiento.

En los no respondedores, tratados durante 72 semanas en un estudio clínico, la supresión viral durante el tratamiento (ARN del VHC no detectable, definido como ARN del VHC < 50 UI/ml) después de 12 semanas fue el mejor factor pronóstico de respuesta. El valor predictivo negativo de la supresión viral después de 12 semanas fue del 96% (324/339); y el valor predictivo positivo del 57% (57/100).

Posología en asociación con interferón alfa-2a

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Copegus, asociada con la solución inyectable de interferón alfa-2a, depende del peso corporal del paciente (véase Tabla 12).

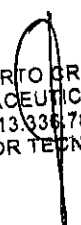
Duración del tratamiento

Basándose en los resultados de los estudios clínicos, la terapia combinada con interferón alfa-2a, se deberá administrar durante por lo menos seis meses. Los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC deberán ser tratados durante 48 semanas.

La decisión de extender el tratamiento a 48 semanas en los pacientes infectados por otros genotipos del VHC, debiera estar fundamentada en otros factores pronósticos, tales como alta carga viral basal, sexo masculino, edad mayor de 40 años y evidencia de fibrosis avanzada o "fibrosis en puente".

Tabla 12. Posología recomendada de Copegus en asociación con interferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C.

| Peso del paciente (kg) | Dosis diaria de Copegus | Duración del tratamiento | Cantidad de comprimidos recubiertos de 200 mg |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|---|
| < 75 | 1.000 mg | 24 ó 48 semanas | 5 (2 mañana, 3 noche) |
| ≥ 75 | 1.200 mg | 24 ó 48 semanas | 6 (3 mañana, 3 noche) |


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APODERADA

Modificación de la dosis en función de las reacciones adversas

En caso de reacciones adversas o valores anormales de laboratorio durante el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, es necesario modificar la dosis del producto, hasta que los eventos adversos hayan desaparecido.

Para mayor información respecto de la modificación de la dosis, véanse también los prospectos de envase correspondientes a peginterferón alfa-2a y a interferón alfa-2a.

En los estudios clínicos se elaboraron las directivas para la modificación de la dosis ante la presencia de reacciones adversas (véase *Tabla 13*).

Si persistiera la intolerancia después del ajuste posológico, deberá suspenderse la administración tanto de Copegus, como de Copegus y peginterferón alfa-2a o de interferón alfa-2a.

Ningún elemento indica que el pasaje a otro peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a o incluso a otra forma galénica de ribavirina mejoraría la tolerancia.

Tabla 13. Lineamientos posológicos en caso de anemia inducida por el tratamiento.

| Valores de laboratorio | Reducir la dosis de Copegus a 600 mg/día* si: | Suspender el tratamiento con Copegus si:** |
|--|---|--|
| Hemoglobina en pacientes sin cardiopatías | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable | Disminución de la tasa de hemoglobina ≥ 2 g/dl en un período de 4 semanas consecutivas durante el tratamiento (reducción permanente de la dosis) | < 12g/dl después de 4 semanas con dosis reducida |

* Los pacientes cuya dosis de Copegus se redujo a 600 mg diarios, se les deberá administrar un comprimido recubierto de 200 mg por la mañana y dos comprimidos recubiertos de 200 mg o un comprimido recubierto de 400 mg por la noche.

** Si la hemoglobina vuelve a su nivel normal, se puede recomenzar la administración de Copegus en dosis de 600 mg diarios, quedando a criterio del médico tratante un aumento posológico hasta 800 mg diarios. Sin embargo, no se recomienda volver a la posología inicial.

Dada la relación entre el tratamiento con ribavirina y la hemólisis, se desarrollaron guías específicas para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En ellos, es conveniente una reducción sostenida tanto de la dosis de Copegus como de peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a hasta lograr una disminución de la hemoglobina > 2 g/dl durante un período de 4 semanas consecutivas. Además, la administración de ambos medicamentos debe ser interrumpida cuando el valor de la hemoglobina permanece por debajo de 12 g/dl después de 4 semanas de tratamiento con posología reducida.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

La eficacia y la seguridad de Copegus no fueron evaluadas en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el tratamiento con Copegus en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

La edad no parece tener un efecto significativo sobre la farmacocinética de la ribavirina. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, se debe determinar el estado de la función renal antes de la administración de Copegus.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de la ribavirina se modifica en los pacientes que presentan un trastorno de la función renal, dada la disminución del clearance aparente (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda controlar la función renal en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con Copegus, preferentemente mediante la determinación del clearance de creatinina.

Copegus se debe utilizar en estos pacientes con extrema precaución y se deben considerar medidas correctivas ante la aparición de cualquier evento adverso, incluyendo la interrupción del tratamiento si fuera necesario.

Los niveles de hemoglobina deben ser estrechamente vigilados durante toda la duración del tratamiento y ajustar la dosis si fuera necesario (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Modificación de la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica

Los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis crónica pueden recibir Copegus a razón de 200 mg por día (véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades – Propiedades farmacocinéticas).

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis crónica, la mayoría de los cuales recibían factores de crecimiento hematopoyéticos, Copegus se administró en dosis de 200 mg por día. En este estudio, la exposición plasmática de ribavirina disminuyó aproximadamente un 20% en pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron dosis diarias de 200 mg en comparación con aquellos con función renal normal tratados con dosis diarias estándares de 1.000/1.200 mg de Copegus.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Pacientes sin hemodiálisis crónica

Un aumento sustancial de las concentraciones plasmáticas de ribavirina se observó con la posología recomendada en los pacientes cuya creatinina sérica era de >2 mg/dl o el clearance de creatinina <50 ml/min. A pesar de la reducción de dosis de Copegus a 600 o 400 mg por día en pacientes con insuficiencia renal sin hemodiálisis moderada a severa que no toleraban tales dosis y presentaban una exposición plasmática mayor a la ribavirina que los pacientes con función renal normal (clearance de creatinina >80 ml/min) con dosis estándares de Copegus (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). En estos pacientes, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de Copegus no son suficientes como para que se puedan hacer recomendaciones posológicas. Aquéllos cuyo clearance de creatinina sea inferior a 50 ml/min no deben ser tratados con Copegus. En ellos, dializados o no, Copegus no debe ser iniciado (ni proseguido si el trastorno de la función renal sobreviene durante el tratamiento). La concentración de hemoglobina debe ser controlada estrechamente durante todo el tratamiento y la posología eventualmente adaptada (véanse *Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática


La insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de la ribavirina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Copegus en los pacientes con esta patología.


La administración de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a está contraindicada en pacientes con cirrosis hepática descompensada u otras formas de hepatopatía grave.

Contraindicaciones

Consultar los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a para más información sobre las contraindicaciones de los dos principios activos.

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Embarazo (véase *Precauciones y advertencias*). Embarazo previsto o posible en las pacientes o en las parejas femeninas de pacientes masculinos tratados. Copegus no debe ser administrado sin que una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio del tratamiento arroje un resultado negativo.
- Mujeres durante la lactancia materna (véase *Precauciones y advertencias*).
- Antecedentes de cardiopatías preexistentes graves, incluyendo a las cardiopatías inestables o no controladas, durante los seis meses previos (véase *Precauciones y advertencias*).
- Hemoglobinopatías (por ejemplo: talasemia, drepanocitosis).


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 18.336.789
 DIRECTOR TECNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APCDERADA

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o clearance de creatinina < 50 ml/min (excepto que realicen hemodiálisis).
- Pegasys y la terapia combinada con Copegus están contraindicados en pacientes con descompensación hepática.
- Está contraindicada la iniciación del tratamiento con peginterferón alfa-2a en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH que tienen cirrosis hepática y Child-Pugh superior a 5, a menos que esta puntuación mayor sea el resultado de una hiperbilirrubinemia indirecta inducida por fármacos como atazanavir o indinavir y que todos los otros puntajes correspondan a una clasificación Child-Pugh igual a 1 (*véase el prospecto de envase de peginterferón alfa-2a para la clasificación de Child-Pugh*).

Precauciones y advertencias

En lo que respecta a Precauciones y advertencias, véanse los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a.


Basándose en los resultados de los estudios clínicos, el uso en monoterapia de ribavirina es ineficaz para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Copegus no debe ser utilizado solo.

Teratogénesis


Véanse Fertilidad, embarazo y lactancia; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad. Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar exhaustivamente al paciente sobre el riesgo teratogénico de ribavirina, la necesidad de emplear continuamente un método anticonceptivo eficaz, la posibilidad de que éste fracase y las consecuencias posibles del embarazo si se produce durante el tratamiento con ribavirina.

Pacientes de sexo femenino

Copegus no debe administrarse a las mujeres embarazadas (*véase Contraindicaciones*). Debe prestarse especial atención para evitar el embarazo de las pacientes. El tratamiento con Copegus no debe iniciarse hasta obtener una prueba de embarazo con resultado negativo inmediatamente antes de iniciar la terapia. Por consiguiente, es decisivamente importante que las mujeres en edad fértil y sus respectivas parejas se sometan a una anticoncepción eficaz, durante todo el tratamiento y en el transcurso de los 6 meses posteriores a su finalización; además, durante ese lapso las pacientes deberán realizarse mensualmente las pruebas de embarazo habituales (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*). Si el embarazo ocurriera durante el tratamiento o en el lapso de los 6 meses posteriores a la interrupción del mismo, se deberá informar a la paciente en detalle sobre el riesgo significativo de teratogénesis de la ribavirina para el feto.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.636.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas

Se debe prestar especial atención para evitar el embarazo en las parejas femeninas de los pacientes tratados con Copegus. Por consiguiente, se deberá aconsejar a los pacientes y a sus parejas en edad fértil que empleen un método anticonceptivo eficaz, durante el tratamiento con Copegus y en el lapso de los 6 meses posteriores a su finalización. A los pacientes cuyas parejas estén embarazadas se les requerirá que utilicen un preservativo, durante la relación sexual, a fin de prevenir cualquier liberación de ribavirina en la vagina.

Carcinogénesis


Los resultados de diversos estudios *in vivo* e *in vitro* sobre genotoxicidad indican que ribavirina es mutagénica. Asimismo, tampoco se ha podido descartar la posibilidad del efecto carcinogénico de ribavirina (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Hemólisis

Hasta el 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con Copegus 1.000/1.200 mg en asociación con peginterferón alfa-2a mostró una disminución de la hemoglobina a < 10 g/dl. Durante la terapia de combinación con interferón alfa-2a, esta proporción fue del 19%. Cuando se les administró a los pacientes 800 mg de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, sólo el 3% mostró un descenso de la hemoglobina a < 10 g/dl.

Aunque la ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, una anemia potencialmente relacionada con la administración de ribavirina puede conducir a un deterioro de la función cardíaca o a una exacerbación de los síntomas de la enfermedad coronaria, o ambos. Por eso, Copegus debe administrarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente (*véase Contraindicaciones*). La función cardíaca se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento y controlar clínicamente durante el mismo, que se suspenderá en caso de presentarse algún empeoramiento (*véase Posología y formas de administración*).

Se reportó aparición de pancitopenia (disminución neta en el número de células en sangre de los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas) y depresión de la médula ósea, durante las 3 – 7 semanas después del uso concomitante de ribavirina y azatioprina. Esta mielotoxicidad fue reversible dentro de las 4 a 6 semanas después de la interrupción de la terapia anti-VHC y azatioprina asociada y los síntomas no reaparecieron durante la reexposición a cada uno de estos tratamientos por separado (véase Interacciones).



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

1197



Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o isquemia de miocardio o infarto de miocardio y/o arritmias cardíacas preexistentes o concomitantes, deben ser controlados estrictamente. Se recomienda que a los pacientes con cardiopatías simultáneas se realice un electrocardiograma antes del tratamiento, así como varias veces durante el mismo. Por lo general, las arritmias cardíacas, primordialmente las supraventriculares, responden a la terapéutica convencional; pero es probable que requieran la suspensión del tratamiento anti-VHC.

La asociación de Copegus y de peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica que no hayan respondido a un tratamiento anterior, no ha sido suficientemente estudiada en los pacientes que discontinuaron la terapia previa a causa de efectos adversos hematológicos. Antes de tratar a estos pacientes, el médico debería considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de un retratamiento.

Receptores de un trasplante de órgano

La seguridad y eficacia del tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a no se han determinado en pacientes que hayan sido sometidos a trasplante de hígado u otros órganos. Al igual que con otros interferones alfa, se ha reportado rechazo de trasplante de hígado y riñón con Pegasys solo o en combinación con Copegus.


Reacción aguda de hipersensibilidad


Se interrumpirá de inmediato la administración de Copegus y se instaurarán las medidas terapéuticas adecuadas, si se presentara una reacción alérgica aguda; por ejemplo: urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia. Los exantemas transitorios no requieren la interrupción del tratamiento.

Función hepática

Cualquier paciente que desarrolle anomalías significativas de la función hepática debe ser estrictamente controlado. El tratamiento asociado (Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a) se deberá interrumpir si los signos y síntomas se agravan. Los pacientes con hepatopatía progresiva o daño hepático definido deben ser supervisados exhaustivamente durante el tratamiento, ya que existe la posibilidad de un deterioro de su función hepática. En tal situación, debe considerarse su interrupción.

Se discontinuará el tratamiento si los parámetros de la coagulación se prolongan, ya que ellos podrían estar indicando una descompensación hepática.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Sistema nervioso central (SNC) y psiquismo

Manifestaciones severas a nivel del SNC, tales como depresión, ideación suicida e intento de suicidio se han observado en algunos pacientes con el tratamiento asociado de Copegus con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Otras repercusiones a nivel central, tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), tendencias agresivas hacia los demás (pensamientos homicidas), confusión mental y otras alteraciones del estado mental se han manifestado con peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

Si los pacientes presentan trastornos psíquicos o centrales, incluida depresión (*véase Reacciones adversas*) el médico prescriptor debe controlarlos rigurosamente y en presencia de tales síntomas, tendrá en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas persisten o se agravan, la administración de Copegus y peginterferón alfa-2a o de interferón alfa-2a debe ser interrumpida.

Pacientes con antecedentes o con trastornos psiquiátricos severos

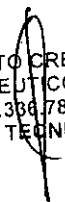
Si se considera necesario el tratamiento con Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a en los pacientes con antecedentes o afectados de trastornos psiquiátricos severos, sólo se debe iniciar después de haber determinado un diagnóstico individual preciso y haber establecido la terapéutica adecuada de la enfermedad psiquiátrica.

Se debe ser cuidadoso y controlar los síntomas de depresión durante la administración de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a en pacientes pediátricos con antecedentes de trastornos psiquiátricos previos o actuales.


Trastornos de la función renal

La farmacocinética de ribavirina está alterada en los pacientes con disfunción renal, debido a la disminución del clearance aparente en estos pacientes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Por consiguiente, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Copegus, para determinar preferentemente el clearance de creatinina. Copegus se debe utilizar en estos pacientes con extrema precaución y se deben considerar medidas correctivas ante la observación de cualquier evento adverso, incluyendo la interrupción del tratamiento si es necesario.

Se deberá controlar exhaustivamente las concentraciones de hemoglobina durante el tratamiento y, si fuera necesario, se harán las correcciones de la dosis según sea necesario (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.388.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 197



Los pacientes en hemodiálisis crónica tratados con Copegus requieren una estrecha monitorización. En aquéllos con enfermedad renal terminal en diálisis crónica, la mayoría de los cuales recibían factores de crecimiento hematopoyético, Copegus se administró en dosis de 200 mg por día. La exposición plasmática de ribavirina fue inferior en un 20% en comparación con los pacientes con función renal normal tratados con dosis diarias estándares de Copegus de 1.000/1.200 mg (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

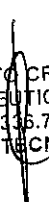
Se han observado aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de ribavirina con el esquema posológico recomendado, en los pacientes con valores de creatinina sérica > 2 mg/dl o de clearance de creatinina < 50 ml/minuto. Los pacientes con insuficiencia renal moderada que recibieron dosis de Copegus de 600 mg por día y aquéllos con insuficiencia renal tratados con 400 mg por día tuvieron una exposición plasmática más alta de ribavirina que los pacientes con función renal normal tratados con dosis estándares de 1.000/1.200 mg por día de Copegus. No se cuenta con datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de Copegus en estos pacientes, como para hacer recomendaciones sobre ajustes posológicos. No debe administrarse tratamiento con Copegus en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina < 50 ml/min) sin hemodiálisis crónica. Los pacientes bajo régimen de tratamiento combinado estándar de Pegasys-Copegus asociado que desarrollen insuficiencia renal no pueden continuar el tratamiento con Pegasys.

Alteraciones oculares

Se ha informado casos raros de trastornos oftalmológicos, tales como hemorragias retinales, placas algodonosas, papiledema, neuropatía óptica u obstrucción de la vena o la arteria retinal, que pueden causar pérdida de la visión después del tratamiento combinado con interferones alfa. A todos los pacientes se les deberá realizar un examen oftalmológico al comenzar el tratamiento. Aquéllos que presenten una disminución de la agudeza o del campo visual deberán ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. Dado que las manifestaciones oculares de este tipo también se pueden producir en conjunción con otros estados patológicos, en pacientes con diabetes o hipertensión, se recomienda la realización de exámenes oftalmológicos regularmente durante el tratamiento con peginterferón alfa-2a. Se deberá interrumpir inmediatamente la administración de peginterferón alfa-2a, a los pacientes que presenten nuevos trastornos oftalmológicos o su empeoramiento.

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH que reciben terapia antirretroviral en altas dosis (TARGA) pueden tener mayor riesgo de eventos adversos graves (por ejemplo, acidosis láctica, neuropatía periférica, pancreatitis, descompensación hepática en los pacientes con coinfección VHC-VIH y cirrosis, eventualmente fatal). Por lo tanto, se debe tomar precauciones cuando se administra peginterferón alfa-2a y Copegus junto con TARGA (véase Interacciones).


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Es preciso destacar que la administración simultánea de ribavirina y didanosina parece estar vinculada con un riesgo de eventos adversos significativamente mayor en comparación con lo observado durante la administración concomitante de ribavirina y otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa. Los pacientes coinfectados deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento para detectar posibles signos y/o síntomas de descompensación hepática (por ejemplo, ascitis, encefalopatía, hemorragia de várices, alteraciones en la función de síntesis hepática, puntaje Child-Pugh > 6) (véase Contraindicaciones). La puntuación Child-Pugh puede estar influida por factores relacionados con el tratamiento farmacológico (hiperbilirrubinemia indirecta inducida por sustancias como atazanavir e indinavir) y no ser necesariamente expresión de descompensación hepática. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes con Child-Pugh > 6 sin conexión con hiperbilirrubinemia indirecta.

Didanosina (ddl)


No se recomienda la administración simultánea de ribavirina y didanosina (véase *Interacciones*).

Hepatitis C crónica en pacientes con transaminasas normales


La eficacia en los pacientes que presentan niveles normales de transaminasas se basa en los criterios de la respuesta virológica sostenida (ARN del VHC < 50 UI/ml, 24 semanas después del final del tratamiento), un marcador sustituto. En tales pacientes, conviene evaluar caso por caso el beneficio terapéutico en relación con el deterioro de la calidad de vida y los riesgos que se corren (véase *Reacciones adversas*).

Crecimiento y desarrollo (pacientes pediátricos)

Pacientes pediátricos tratados con la combinación de ribavirina y Pegasys mostraron retraso del crecimiento pondoestatural después de 48 semanas de tratamiento en comparación con el valor basal. Los puntajes Z para peso y talla para la edad disminuyeron durante el tratamiento, así como los percentiles de peso y talla de los pacientes en relación con la población de referencia. Al final del período de seguimiento de 2 años después del tratamiento, la mayoría de los sujetos se caracterizan por recuperación de los percentiles de peso y talla inicial en las curvas de referencia de crecimiento (al inicio, los percentiles promedio para peso por edad y de altura fueron del 64% y 54%, respectivamente, y después de dos años de tratamiento, de 60% y 56%, respectivamente). Al final del tratamiento, el 43% de los pacientes se caracterizó por una disminución de su percentil de peso de 15 o más, y 25% por un percentil inferior para su talla de 15 o más en las curvas de referencia de crecimiento. Dos años después del tratamiento, 16% permanecían en percentiles de peso de 15 o más por debajo de la curva inicial de crecimiento para el peso y talla y el 11% se mantenía en un percentil de 15 o más por debajo de la curva de crecimiento estatural inicial.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TECNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Análisis de laboratorio

Los análisis estándares de hematología y bioquímica de la sangre, tales como, determinación de hemograma completo [CBC] y diferencial, recuento plaquetario, electrolitos, creatinina sérica, análisis de la función hepática y ácido úrico, se deben realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Los siguientes valores basales pueden considerarse como aceptables antes de empezar el tratamiento de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (varones).
- Plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$.
- Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$.
- TSH Debe situarse dentro de los valores normales.

En los pacientes coinfectados por VHC y VIH, los siguientes valores también pueden considerarse como referencia:

- Recuento de células CD4 + $\geq 200/\mu\text{l}$, independientemente de los niveles de ARN del VIH-1, o
- recuento de células CD4 + $\geq 100/\mu\text{l}$, pero $< 200 \mu\text{l}$, y niveles de ARN del VIH-1 < 5.000 copias/ml determinado mediante el Test Amplicor VIH-1 Monitor, v.1.5.


Las evaluaciones se deberán llevar a cabo en el laboratorio, durante la 2ª y la 4ª semana de tratamiento y, de allí en adelante, periódicamente según se considere clínicamente adecuado.

Las pacientes en edad de procrear, deberán someterse a análisis rutinarios de embarazo, con intervalos de un mes entre uno y otro, durante todo el período de tratamiento y, luego, durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Las parejas mujeres de los pacientes de sexo masculino, deberán realizar con regularidad las pruebas de embarazo mensualmente, durante el tratamiento y los 6 meses posteriores después de su interrupción.


El nivel de ácido úrico puede aumentar durante el tratamiento con Copegus como consecuencia de la hemólisis; por lo tanto, los pacientes con predisposición a crisis de gota deberán ser controlados exhaustivamente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Copegus no afecta o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias. Sin embargo, es conveniente tener en cuenta los posibles efectos adversos. Los pacientes que observan fatiga, somnolencia o confusión mental, durante el tratamiento con Copegus y peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, deberán actuar con precaución y evitar conducir u operar maquinarias.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Fertilidad, embarazo y lactancia

En todas las especies estudiadas, la ribavirina en dosis muy por debajo de la posología recomendada a los seres humanos, ha demostrado potencial teratogénico y/o embriotóxico. Se observaron malformaciones en el cráneo, paladar, ojos, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal.

La frecuencia y la gravedad de los efectos teratogénicos se elevaba a medida que aumentaba la dosis de ribavirina. La sobrevivencia de los fetos y las crías fue reducida.

Pacientes de sexo femenino

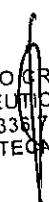
Copegus no debe administrarse en mujeres embarazadas (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*). Debe prestarse especial atención para evitar el embarazo en las pacientes. Copegus no debe iniciarse hasta obtener una prueba de embarazo con resultado negativo inmediatamente antes de comenzar la terapia. Las mujeres en edad fértil y sus respectivas parejas deben someterse a una anticoncepción eficaz durante todo el tratamiento y en el transcurso de los 6 meses posteriores a su finalización; además, durante ese lapso las pacientes deberán realizarse mensualmente las pruebas de embarazo habituales. Si el embarazo ocurriera durante el tratamiento o durante los 6 meses posteriores a su interrupción, se deberá informar a la paciente sobre el riesgo significativo de teratogénesis de la ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y su pareja de sexo femenino


La ribavirina se acumula en el espacio intracelular y el organismo la metaboliza muy lentamente. En los estudios con animales, la ribavirina produjo cambios en el esperma con dosis por debajo de la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el semen ejerce su efecto teratogénico durante la fertilización del óvulo. Se debe tener especial cuidado para evitar el embarazo en las parejas femeninas de pacientes masculinos tratados con Copegus. Los pacientes de sexo masculino y sus parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Copegus y en el lapso de los 6 meses posteriores a su finalización. A los pacientes cuyas parejas estén embarazadas al comienzo del tratamiento se les requerirá que utilicen un preservativo, durante la relación sexual, a fin de prevenir cualquier liberación de ribavirina en la vagina.

Lactancia

Se desconoce si la ribavirina pasa a la leche materna humana, pero dado el riesgo de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia materna antes de iniciar el tratamiento.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Interacciones

Se realizaron estudios de interacción con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos.

Las concentraciones de ribavirina son similares, tanto cuando se administra sola o simultáneamente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Las interacciones pueden producirse dos meses (5 veces la vida media de ribavirina) después del tratamiento con Copegus, debido a su prolongada vida media (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Enzimas P-450

Los resultados de los estudios *in vitro* con preparaciones microsomales de hígado humano y de rata no revelaron ningún signo de metabolismo de ribavirina mediado por las enzimas del citocromo P-450. Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P-450. Los estudios sobre toxicidad no indican inducción enzimática hepática por parte de ribavirina. Por lo tanto, es mínimo el potencial de interacciones debidas al sistema enzimático del citocromo P-450.

Antiácidos

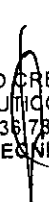
La biodisponibilidad de una dosis de 600 mg de ribavirina disminuyó en un 14% después de la coadministración con un antiácido a base de magnesio, aluminio y simeticona. Es posible que esta reducción en la biodisponibilidad se deba a un retraso de la distribución de ribavirina o un cambio en el pH. Esta interacción no se consideró clínicamente significativa.


Análogos de nucleósidos

Se ha demostrado *in vitro* que la ribavirina inhibe la fosforilación de zidovudina y estavudina en sus trifosfatos activos. Además, en el caso de la zidovudina, este proceso de fosforilación se encuentra asociado con una disminución en la actividad antiviral *in vitro*.

Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Sin embargo, estos resultados *in vitro* muestran la posibilidad de aumento de la carga viral durante la administración concomitante de Copegus y zidovudina o estavudina. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente los niveles plasmáticos de ARN del VIH en los pacientes tratados con Copegus en forma simultánea con alguno de estos fármacos. Si la tasa de ARN del VIH aumenta, la administración concomitante de Copegus e inhibidores de la transcriptasa inversa debe ser reconsiderada.

Los datos publicados llevan a suponer que el uso de la asociación de interferón/ribavirina en la coinfección de VIH y VHC podría aumentar la toxicidad potencial de análogos de nucleósidos anti-VIH, en particular con respecto a la acidosis láctica.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Didanosina (ddI)

La ribavirina potencia el efecto antirretroviral de la didanosina (ddI) tanto *in vitro* como en animales, al reforzarse la formación de didesoxiadenosina trifosfato (ddATP), el anabolito activo. También aumenta el riesgo de que la administración simultánea de ribavirina y de didanosina ocasione efectos secundarios graves. En los ensayos clínicos, se han informado casos de insuficiencia hepática fatal, neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia/acidosis láctica sintomática durante la utilización de ribavirina en asociación con didanosina. No se recomienda la administración concomitante de ribavirina y didanosina.

Azatioprina

Debido a su acción inhibitoria sobre la inosina-monofosfato deshidrogenasa, la ribavirina puede inhibir el metabolismo de la azatioprina e inducir la acumulación de 6-metiliosina monofosfato (6-MTIMP), que guarda correlación con mielotoxicidad en los pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso concomitante de peginterferón alfa-2a y ribavirina con azatioprina.

En casos particulares en los que se considere necesaria la administración simultánea de ribavirina y azatioprina se debe realizar un monitoreo hematológico estricto del potencial riesgo de mielotoxicidad hematológica mientras se administre azatioprina en forma combinada. Si estos signos aparecen, el tratamiento con estos fármacos debe interrumpirse (véase Precauciones y advertencias).

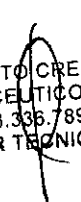
Pacientes coinfectados con VIH-VHC

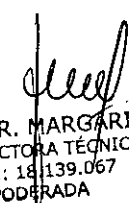
No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes coinfectados por VHC y VIH incluidos en un subestudio farmacocinético de 12 semanas para determinar la influencia de ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (lamivudina y zidovudina o estavudina). La administración simultánea del inhibidor nucleósido de la transcriptasa no parece afectar la exposición plasmática de ribavirina.

Reacciones adversas

Para más información sobre las reacciones adversas, consultar también los prospectos de envase de peginterferón alfa-2a e interferón alfa-2a.

La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada y no ocasionaron ninguna restricción de orden terapéutico. La naturaleza y frecuencia de estos episodios durante el tratamiento asociado concuerdan con los perfiles de tolerancia conocidos de peginterferón alfa-2a y de interferón alfa-2a, así como con el perfil de reacciones adversas vinculadas con la administración de ribavirina.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Pacientes infectados por VHC con niveles normales de ALT

El perfil de seguridad de Copegus asociado con peginterferón alfa-2a en pacientes infectados por el VHC con tasas normales de ALT fue similar al observado previamente en pacientes con VHC con tasas elevadas de ALT. El tratamiento combinado durante 24 semanas es igualmente tan bien tolerado como el de 48 semanas (véase *Tabla 16 columna VHC/ ALT-n*).

Asociación Copegus/interferón alfa-2a

En la Tabla 14 se detallan las reacciones adversas registradas durante los estudios comparativos (n = 49 en Roferón-A + ribavirina; n = 50 Roferón-A + placebo) en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con ribavirina e interferón alfa-2a.

Tabla 14. Reacciones adversas (incidencia $\geq 4\%$ en los dos grupos terapéuticos).

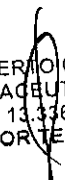
| Sistemas orgánicos | Roferón -A más ribavirina | Roferón-A más placebo |
|---|---------------------------|-----------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | |
| - Anemia | | |
| - Anemia microcítica | 37% | 2% |
| - Granulopenia | 2% | 0% |
| - Leucopenia + granulocitopenia | 57% | 46% |
| - Trombocitopenia | 31% | 10% |
| - Epistaxis | 8% | 14% |
| - Aumento del tiempo de <u>coagulación</u> | 6% | 6% |
| | 4% | 0% |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | | |
| - Pérdida de peso | 8% | 10% |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | |
| - Insomnio | 29% | 16% |
| - Irritabilidad | 27% | 10% |
| - Depresión | 14% | 14% |
| - Anorexia | 12% | 4% |
| - Ansiedad | 4% | 4% |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | |
| - Cefaleas | 31% | 26% |
| - Vértigo | 10% | 12% |
| - Parestesias | 4% | 8% |
| - Temblores | 4% | 2% |
| - Disgeusia | 6% | 0% |


LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 14. Reacciones adversas (incidencia \geq 4% en los dos grupos terapéuticos).
(Continuación).

| Sistemas orgánicos | Roferón –A más ribavirina | Roferón-A más placebo |
|---|---|--|
| Trastornos cardíacos - Hipertensión y taquicardia | 4% | 2% |
| Trastornos respiratorios - Disnea - Faringitis - Tos - Bronquitis | 20% 10% 8% 4% | 6% 0% 2% 2% |
| Trastornos gastrointestinales - Náuseas - Dispepsia - Diarrea - Dolores abdominales - Vómitos - Sequedad bucal - Constipación | 22% 12% 12% 10% 10% 6% 4% | 10% 8% 6% 14% 2% 2% 6% |
| Trastornos hepato biliares - Bilirrubinemia | 12% | 2% |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo - Alopecia - Prurito - Eczema - Erupción eritematosa - Sequedad cutánea | 18% 18% 4% 4% 8% | 24% 6% 0% 6% 2% |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo - Artralgia - Mialgia | 8% 10% | 18% 18% |
| Trastornos renales y urinarios - Litiasis renal | 4% | 0% |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración - Astenia - Síntomas pseudogripales - Dolores torácicos - Fiebre - Dolores en los miembros inferiores | 76% 37% 6% 6% 6% | 72% 36% 2% 8% 2% |


 LUIS ALBERIO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APCORADA

1197



Las reacciones adversas detalladas a continuación se presentaron con una frecuencia de < 4% en los pacientes que recibieron el tratamiento asociado.

Infecciones e infestaciones

Abscesos, infección por herpes simple, infecciones virales y fúngicas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfopenia.

Trastornos endócrinos

Hipertiroidismo.

Trastornos psiquiátricos

Amnesia, trastornos del pensamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Migraña, neuritis óptica, vértigo.

Trastornos cardíacos

Fluctuaciones de la presión arterial, hipotensión.

Trastornos vasculares

Enrojecimiento de las mejillas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea y palpitaciones, rinitis y faringitis, sinusitis, traqueítis.

Trastornos gastrointestinales

Queilitis, colitis, flatulencia, gastroenteritis, glositis, hemorroides, colon irritable, proctalgia.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Dermatitis seborreica, foliculitis, eritema, exfoliación cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artritis, artrosis, trastornos en los tendones.

Trastornos renales y urinarios

Infecciones urinarias.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Trastornos de la próstata, menorragia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor de espalda, fatiga, edema, rigidez, escalofríos y reacciones inflamatorias en el sitio de la inyección.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.386.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Asociación Copegus/peginterferón alfa-2a

La Tabla 16 presenta las reacciones adversas más frecuentes que sobrevienen en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Copegus y peginterferón alfa-2a.

Pacientes no respondedores a un tratamiento anterior de la hepatitis C crónica

En un estudio clínico de más de 72 y 48 semanas de duración en pacientes que no habían respondido previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, el 12% de los pacientes del grupo de 72 semanas interrumpió el tratamiento con peginterferón alfa-2a y el 13% discontinuó Copegus, por efectos indeseables o valores anormales de laboratorio. En comparación, en el grupo de 48 semanas, el 6% suspendió el tratamiento con peginterferón alfa-2a y el de Copegus el 7%. Análogamente, en pacientes con cirrosis, la tasa de interrupción de peginterferón alfa-2a y Copegus fue mayor en el grupo tratado por 72 semanas (13% y 15%) que en el grupo tratado por 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior por toxicidad hematológica fueron excluidos de este estudio.

Otro estudio incluyó pacientes con fibrosis quística o cirrosis avanzada (puntaje Ishak entre 3 y 6), que no habían respondido a un tratamiento previo. El recuento de plaquetas en estos pacientes al comienzo del estudio había disminuido a menos de $50.000/\text{mm}^3$, y el tratamiento duró 48 semanas. Debido a la alta prevalencia de cirrosis/fibrosis avanzada y el bajo recuento inicial de plaquetas en los pacientes de este estudio, se compararon los hemogramas patológicos durante las primeras 20 semanas y se registraron las siguientes frecuencias: hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ en el 26,3%, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 750/\text{mm}^3$ en el 30% y recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ en un 13% (*véase Precauciones y advertencias*).

Pacientes coinfectados por VHC y VIH

En los pacientes coinfectados por VHC y VIH, el perfil de efectos adversos clínicos de peginterferón alfa-2a (utilizado solo o en asociación con ribavirina) fue comparable al observado en los pacientes infectados solo por VHC. Se comprobó una disminución del recuento absoluto de células CD4+, que no siempre se produjo junto con una reducción del porcentaje de células CD4+, durante las cuatro primeras semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a. Esta disminución de células CD4+ fue reversible después de la reducción de la dosis o de la interrupción del tratamiento. La utilización de peginterferón alfa-2a no tuvo consecuencias negativas visibles sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento y en el período posterior de seguimiento. Existen datos limitados sobre seguridad (n = 31) en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ (*véase el prospecto de envase de peginterferón alfa-2a*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 15. Resumen de evaluaciones efectuadas en términos de seguridad con diversos esquemas terapéuticos asociando peginterferón alfa-2a con ribavirina en pacientes con infección por VHC o coinfección VHC/VIH.

| | Monoinfección por VHC Tratamiento asociado con ribavirina Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg 24 semanas | Monoinfección por VHC Tratamiento asociado con ribavirina Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 1.000/1.200 mg 48 semanas | Coinfección por VHC/VIH Tratamiento asociado con ribavirina Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg 48 semanas |
|--|--|--|--|
| Efectos adversos graves | 3% | 11% | 17% |
| Anemia (hemoglobina < 10g/dl) | 3% | 15% | 14% |
| Interrupción prematura por efectos adversos | 4% | 10% | 12% |
| <u>Interrupción</u> prematura por anomalías en los resultados de laboratorio | 1% | 3% | 3% |
| Modificación de la dosis de ribavirina | 19% | 39% | 37% |

Los datos que figuran en la Tabla 16 provienen de tres estudios clínicos diferentes y por lo tanto, no puede establecerse entre ellos una comparación directa. En el estudio sobre el tratamiento asociado de peginterferón alfa-2a y Copegus, los síntomas gripales y los trastornos gastrointestinales fueron registrados como eventos aislados, no así en el estudio sobre la terapia combinada de interferón alfa-2a y Copegus.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Tabla 16. Efectos adversos (incidencia $\geq 10\%$ en todos los grupos terapéuticos) observados en los pacientes con infección de VHC o coinfección VHC/VIH.

| Sistemas orgánicos | VHC | VHC | VHC/ALT-n | | VHC/VIH | VHC peginterferón alfa-2b No respondedores: |
|--|--|--|--|--------------------------------|--|--|
| | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15942) 24 semanas n = 207 | Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15801 + NV15942) 48 semanas n = 887 | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NR16071) 24 semanas n = 212 | 48 semanas n = 210 | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15961) 48 semanas n = 288 | Copegus 1000 o 1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (MV17150) 72 semanas n = 156 |
| | % | % | % | % | % | % |
| Infecciones e infestaciones -Faringitis | < 1 | 1 | 9 | 10 | - | < 1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición -Anorexia -Pérdida de peso | 20 2 | 27 7 | 16 7 | 13 9 | 23 16 | 15 9 |
| Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos -Insomnio -Irritabilidad -Depresión -Vértigo -Trastornos de la concentración -Ansiedad. | 30 28 17 13 8 8 | 32 24 21 15 10 8 | 35 27 26 8 9 10 | 36 26 27 17 5 8 | 19 15 22 7 2 8 | 29 17 16 10 5 6 |

AS

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 16. Efectos adversos (incidencia $\geq 10\%$ en todos los grupos terapéuticos) observados en los pacientes con infección de VHC o coinfección VHC/VIH. (Continuación).

| Sistemas orgánicos | VHC | VHC | VHC/ALT-n | | VHC/VIH | VHC peginterferón alfa-2b No respondedores: |
|--|--|---|----------------------------|----------------------------|--|--|
| | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15942) 24 semanas n = 207 | Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15801 + NV15942) 48 semanas n = 887 | 24 semanas n = 212 | 48 semanas n = 210 | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15961) 48 semanas n = 288 | Copegus 1000 o 1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (MV17150) 72 semanas n = 156 |
| | % | % | % | % | % | % |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -Disnea -Tos | 11 8 | 13 13 | 14 14 | 15 19 | 7 3 | 11 17 |
| Trastornos gastrointestinales -Náuseas y vómitos -Náuseas -Diarrea -Dolores abdominales -Dispepsia | 8 29 15 9 2 | 7 28 14 10 6 | 12 32 19 9 9 | 13 40 26 12 10 | 8 24 16 7 4 | 6 24 13 9 5 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -Alopecia -Prurito -Dermatitis -Sequedad cutánea -Erupción cutánea | 25 25 15 13 7 | 24 21 16 12 9 | 20 16 <1 11 14 | 28 20 2 9 16 | 10 5 1 4 1 | 18 22 1 17 8 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo -Mialgias -Artralgias | 42 20 | 38 22 | 38 32 | 44 30 | 32 16 | 22 15 |

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Tabla 16. Efectos adversos (incidencia $\geq 10\%$ en todos los grupos terapéuticos) observados en los pacientes con infección de VHC o coinfección VHC/VIH. (Continuación).

| Sistemas orgánicos | VHC | VHC | VHC/ALT-n | | VHC/VIH | VHC peginterferón alfa-2b No respondedores: |
|--|--|---|--------------------------|--------------------------|--|---|
| | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15942) 24 semanas n = 207 | Copegus 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15801 + NV15942) 48 semanas n = 887 | 24 semanas n = 212 | 48 semanas n = 210 | Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg (NV15961) 48 semanas n = 288 | Copegus 1000 o 1200 mg + peginterferón alfa -2a 180 µg (MV17150) 72 semanas n = 156 |
| | % | % | % | % | % | % |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | | |
| -Cefaleas | | | | | | |
| -Fatiga | 48 | 47 | 44 | 56 | 35 | 32 |
| -Fiebre | 45 | 49 | 51 | 51 | 40 | 36 |
| -Rigidez | 37 | 39 | 30 | 43 | 41 | 20 |
| -Astenia | 30 | 25 | 24 | 25 | 16 | 12 |
| -Dolores | 18 | 15 | 22 | 23 | 26 | 30 |
| -Reacciones en el sitio de la inyección | 9 | 10 | 4 | 3 | 6 | 6 |
| | 28 | 21 | 16 | 16 | 10 | 12 |

Los efectos adversos mencionados a continuación sobrevivieron con una frecuencia $\geq 2\%$, pero $< 10\%$, en los pacientes con infección por VHC o coinfección por VHC/VIH en tratamiento asociado de Copegus y peginterferón alfa-2a.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Linfadenopatía, anemia, trombocitopenia.

Trastornos endócrinos
Hipotiroidismo, hipertiroidismo.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 197



Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Trastornos de la memoria, disgeusia, parestesia, hipoestesia, temblor, distimia, distimia emocional, nerviosismo, agresividad, disminución de la libido, impotencia, migraña, mareo, hiperestesia, pesadillas, síncope, intento de suicidio, psicosis y alucinaciones.

Trastornos oculares

Visión borrosa, xeroftalmía, inflamación ocular, dolor ocular (véase *Precauciones y advertencias*).

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, otalgia.

Trastornos cardíacos

Palpitaciones, edema periférico, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infecciones de las vías respiratorias, dolor de garganta, rinitis, rinofaringitis, sinusitis, neumonía, sensación de opresión torácica, disnea de esfuerzo, epistaxis, candidiasis bucal, bronquitis.

Trastornos gastrointestinales

Gastritis, flatulencia, sequedad bucal, úlcera bucal, hemorragia gingival, gingivitis, queilitis, constipación, estomatitis, disfagia, glositis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Afecciones cutáneas, eczema, psoriasis, urticaria, fotosensibilidad, aumento de la sudoración, sudoración nocturna, síndrome de ruborización (sofocos).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor óseo, dolor de espalda, dolor en la nuca, calambres musculares, debilidad muscular, dolores de la musculatura esquelética, artritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Síntomas gripales, malestar general, escalofríos, rubor, herpes simple, dolor torácico, sed.

Al igual que con otros interferones alfa, los siguientes efectos adversos graves se observaron en ocasiones raras en ensayos clínicos en los pacientes tratados con la asociación peginterferón alfa-2a/Copegus o interferón alfa-2a/Copegus:

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1197



Infección respiratoria baja, infección cutánea, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), manifestaciones autoinmunes (por ejemplo, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis, psoriasis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico), intento de suicidio, psicosis y alucinaciones, neuropatía periférica, retinopatía, neuropatía óptica, pérdida de visión, otitis externa, endocarditis, arritmias, fibrilación auricular, pericarditis, angina de pecho, hemorragia cerebral, neumonía intersticial con desenlace fatal, embolia pulmonar, úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, trastornos de la función hepática, esteatosis hepática, colangitis, neoplasma hepático maligno, úlcera de la córnea, miositis, sarcoidosis, coma y sobredosis.

En un estudio clínico (NV15801), se observaron intenciones suicidas o tentativas de suicidio en el 1% de los pacientes (5/451) que recibieron Copegus asociado con peginterferón alfa-2a. En los pacientes con conductas suicidas se interrumpió el tratamiento.

Los siguientes efectos adversos se observaron en pacientes coinfectados por VHC y VIH tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina (frecuencia de $\geq 1\%$, pero $\leq 2\%$):

Hiperlactatemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad emocional, apatía, acúfenos, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia.

En casos muy raros, los interferones alfa, peginterferón alfa-2a incluido, pueden provocar una pancitopenia con anemia aplásica, cuando se los emplea en monoterapia o en combinación con ribavirina.

Valores de laboratorio

En los estudios clínicos de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, la mayoría de los resultados de los estudios de laboratorio anormales retornaron a los valores normales luego de la modificación de la dosis (*véase Posología y formas de administración*).

El efecto adverso típico de la ribavirina es la hemólisis. Hasta el 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con Copegus 1.000/1.200 mg en asociación con peginterferón alfa-2a presenta disminución de la concentración de hemoglobina a < 10 g/dl. Durante el tratamiento combinado con interferón alfa-2a, esta proporción llega hasta el 19%. Cuando se administraron 800 mg de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, sólo el 3% de los pacientes mostraron niveles de hemoglobina < 10 g/dl.

Es poco probable que la disminución de la hemoglobina conduzca a una interrupción del tratamiento.

En la mayoría de los casos, la disminución de la hemoglobina se produjo en una fase temprana del tratamiento y se estabilizó simultáneamente con el aumento compensatorio de los reticulocitos.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (Grado 1 de la OMS). Se observaron modificaciones en los valores de laboratorio de Grado 2 de la OMS en hemoglobina (4%), leucocitos (24%) y trombocitos (2%). Se registró neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (RAN): $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$), así como neutropenia severa (RAN: $< 0,5 \times 10^9/l$) en el 24% (216/887) y el 5% (41/887) de los pacientes tratados durante 48 semanas con 1.000/1.200 mg de Copegus en asociación con peginterferón alfa 2a.

En casos muy raros, los interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2a, pueden estar asociados a pancitopenia con anemia aplásica, cuando se utiliza en monoterapia o en asociación con ribavirina.

Se observó aumento de la concentración de ácido úrico y de los valores indirectos de bilirrubina vinculados con hemólisis en algunos pacientes tratados con Copegus en asociación con peginterferón alfa 2a o interferón alfa-2a. Los valores se normalizaron dentro de las 4 semanas de finalizado el tratamiento. Esta alteración sólo se asoció con síntomas clínicos (gota aguda) en casos infrecuentes (2/755).

Valores de laboratorio de pacientes coinfectados por VHC y VIH

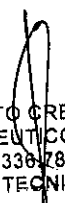
Los efectos adversos hematológicos como neutropenia, trombocitopenia y anemia se observaron claramente con mayor frecuencia en pacientes coinfectados con VHC/VIH, pero generalmente fueron controlados con un ajuste de la dosis o la administración de factores de crecimiento. Sólo en raras ocasiones fue necesaria la interrupción del tratamiento. Se verificó una disminución del recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm^3 en el 13% de los pacientes en monoterapia con peginterferón alfa-2a y en el 11% de los que recibieron terapia combinada. Se comprobó disminución del recuento de plaquetas por debajo de $50.000 \text{ células/mm}^3$ en el 10% de los pacientes tratados en monoterapia con peginterferón alfa-2a y en el 8% de aquellos que recibieron terapia combinada. Se observó anemia (concentración de hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$) en el 7% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en el 14% de los tratados con la asociación.

Experiencia poscomercialización

En el período poscomercialización, se reportaron muy raramente casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritroblastopenia (aplasia pura de células rojas) y comportamiento agresivo que puede estar dirigido contra terceros (pensamiento homicida), así como convulsiones, pérdida de la capacidad auditiva, parálisis facial, angioedema y reacciones anafilactoides, durante el tratamiento asociado de peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Raramente se informó deshidratación durante la asociación de Copegus con interferones alfa.

Al igual que con la monoterapia, se informó desprendimiento seroso de la retina durante la combinación de Copegus con peginterferón alfa-2a.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TECNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TECNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA



Al igual que con otros interferones alfa, se han informado casos de rechazo de trasplante renal y hepático con peginterferón alfa-2a en monoterapia o en la terapia combinada con Copegus.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Copegus al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con Copegus en los estudios clínicos. Se han observado casos de hipocalcemia e hipomagnesemia en las personas a quienes se administró una posología cuatro veces superior a la máxima recomendada. En muchas de estas ocasiones se utilizó la vía intravenosa. Ribavirina no se puede extraer eficazmente mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosificación con Copegus, se deberá administrar terapia sintomática y se deberá prestar especial atención a la función renal y la posibilidad de que se produzca hemólisis. Si fuera necesario, deberá instituirse un tratamiento de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

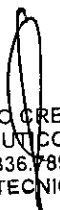
Observaciones particulares


Precauciones especiales de conservación

Los comprimidos recubiertos deben conservarse a temperatura inferior a 30° C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 197



Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 200 mg envase con 42

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.122.

Elaborado por: Hoffmann-La Roche Inc.
Nutley , USA

Para: F. Hoffmann-La Roche Ltd,
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Prov. de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Setiembre 2013.
RI + CSM + ANMAT C004 + CDS: 13.0C.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA