

DISPOSICIÓN N° 7620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 18 DE JULIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000400-13-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 7620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 7620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VIRAFREN y nombre/s genérico/s RIBAVIRINA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 30/05/2016 10:55:12, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 30/05/2016 10:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 01/11/2013 11:49:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF - 30/05/2016 10:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF - 30/05/2016 10:55:12 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular

DISPOSICIÓN N° 7620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000400-13-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Virafren

Ribavirina 200 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

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

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES VIRAFREN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VIRAFREN**
- 3. CÓMO TOMAR VIRAFREN**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE VIRAFREN**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES VIRAFREN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Virafren contiene Ribavirina, un antiviral que inhibe la multiplicación de muchos tipos de virus incluyendo el virus de la hepatitis C (VHC) que puede causar una infección del hígado llamada hepatitis C.

Virafren está indicado en el tratamiento de determinadas formas crónicas de hepatitis C en combinación con otros medicamentos.

Virafren se debe utilizar solamente en combinación con otros medicamentos para tratar la hepatitis C. No se debe tomar sólo.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren**.

La terapia combinada con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b también se usa en niños y adolescentes que no han recibido tratamiento previo (de edades comprendidas entre los 3 y 17 años) siempre y cuando el hígado siga funcionando con normalidad.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VIRAFREN

No tome Virafren si:

- Es alérgico a la Ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en "CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL").
- Está embarazada o en período de lactancia (ver "Embarazo y Lactancia").
- Ha tenido un ataque al corazón o ha tenido alguna otra enfermedad grave del corazón en los últimos seis meses.

- Padece algún trastorno de la sangre como anemia de células falciformes o talasemia (debilitamiento y destrucción de los glóbulos rojos).

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

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Virafren** si:

- Es una mujer en edad fértil (ver "Embarazo y Lactancia").
- Es un hombre y su pareja femenina está en edad fértil (ver "Embarazo y Lactancia").
- Tiene problemas de corazón, necesitará ser monitorizado estrechamente. Se recomienda realizar registros eléctricos del corazón (electrocardiograma, (ECG)) antes y durante el tratamiento.
- Desarrolla un problema de corazón junto con fatiga intensa. Esto puede deberse a la anemia causada por **Virafren**.
- Ha tenido alguna vez anemia (en general, el riesgo de desarrollar anemia es superior en mujeres que en hombres).
- Tiene algún problema en los riñones, ya que puede ser necesario disminuir el tratamiento.
- Le han realizado un trasplante de órgano (hígado o riñón) o tiene uno planificado en un futuro próximo.
- Desarrolla síntomas indicativos de una reacción alérgica tales como dificultad al respirar, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), hinchazón repentina de la piel y mucosas, picazones o salpullidos, debe interrumpir el tratamiento con **Virafren** y buscar ayuda médica inmediatamente.
- Ha padecido alguna vez depresión o si durante el tratamiento con **Virafren** presenta síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sentimientos de tristeza, desánimo, etc.) (Ver "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS").
- Si es adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ej. alcohol o drogas).
- Si tiene menos de 18 años. La eficacia y la seguridad de **Virafren** en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a no ha sido suficientemente evaluada en pacientes menores de 18 años.
- Está coinfectado por el VIH - VHC y está en tratamiento con algún medicamento anti-VIH.
- Se le ha retirado un tratamiento previo para la Hepatitis C a causa de anemia o un bajo recuento de células sanguíneas.

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

Si es una mujer en edad fértil, debe hacerse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **Virafren**, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses después de su interrupción (ver "Embarazo y Lactancia").

Los siguientes efectos adversos graves están en particular asociados al uso de **Virafren** en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a, por favor lea el prospecto de estos medicamentos para más información sobre estos problemas de seguridad:

21

- Efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc). Asegúrese de buscar cuidados de emergencia si siente que se está deprimiendo o tiene pensamientos o cambios en su comportamiento. Quizá pueda considerar la posibilidad de pedirle a un familiar o amigo que le ayude a estar atento a señales a depresión o cambios en su comportamiento.
- Trastorno ocular grave.
- Trastornos dentales y periodontales: se han comunicado trastornos en dientes y encías en pacientes tratados con el tratamiento combinado de **Virafren** y peginterferón alfa-2a. Usted debe cepillarse los dientes adecuadamente dos veces y tener revisiones dentales de forma regular. Algunos pacientes, además pueden sufrir vómitos. Si sufre esta reacción, debe enjuagarse después la boca a fondo.
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Uso de Virafren con otros medicamentos

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, es importante que le informe sobre si está recibiendo tratamiento antirretroviral (tratamiento destinado a combatir la infección por el VIH).

La acidosis láctica (aumento de ácido láctico en el organismo, haciendo que la sangre llegue a ser ácida) y el empeoramiento de la función del hígado son efectos adversos asociados en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Si usted está recibiendo tratamiento de este tipo, la adición de **Virafren** junto con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a puede aumentar el riesgo de acidosis láctica o fallo en su hígado. Su médico le controlará en busca de signos y síntomas relacionados.

Si está tomando zidovudina o estavudina, porque es VIH positivo o padece SIDA, es posible que **Virafren** pueda disminuir el efecto de estos medicamentos. Por lo tanto, se le realizarán análisis de sangre periódicamente para asegurar que la infección por VIH no empeora. Si ésta empeorase su médico considerará la necesidad de interrumpir su tratamiento con **Virafren**. Además, los pacientes que han recibido zidovudina en combinación con **Virafren** e interferones alfa pueden tener aumentado el riesgo de desarrollar anemia.

No se recomienda la administración conjunta de **Virafren** y didanosina (utilizada para el tratamiento del VIH), ya que ciertas reacciones adversas causadas por didanosina (por ejemplo, problemas de hígado, hormigueo y dolor en los brazos y/o pies, pancreatitis) pueden ocurrir con más frecuencia.

Los pacientes que están recibiendo azatioprina en combinación con **Virafren** y peginterferón tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de la sangre graves.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren**.

La Ribavirina puede permanecer en su organismo hasta 2 meses; por lo tanto, consulte con su médico antes de empezar el tratamiento con cualquiera de los medicamentos mencionados en este prospecto.

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 **Virafren**.

Virafren con alimentos y bebidas

Los comprimidos de **Virafren** se toman generalmente dos veces al día (mañana y noche) con alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Virafren puede ser muy perjudicial para el feto, pudiendo causar malformaciones en los niños recién nacidos. Por lo tanto, si usted es una mujer, es muy importante que evite quedar embarazada durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores al mismo. **Virafren** puede dañar el esperma y de este modo perjudicar al embrión (niño en desarrollo). Por lo tanto, si usted es un **hombre**, es muy importante que su pareja evite quedar embarazada durante su tratamiento y durante los 7 meses posteriores al mismo.

Si usted es una **mujer** en edad fértil y va a recibir tratamiento con **Virafren**, debe realizarse una prueba de embarazo y esta prueba debe ser negativa antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses siguiente a la interrupción del mismo. Consulte esto con su médico.

Si usted es un **hombre** y se encuentra en tratamiento con **Virafren**, no debe mantener relaciones sexuales con una mujer embarazada a menos que utilice un preservativo. De esta manera se reduce la posibilidad de que la Ribavirina pueda pasar a la mujer. Si su pareja no está embarazada actualmente pero es una mujer en edad fértil, debe hacerse una prueba de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo. Usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la interrupción del mismo. Consulte esto con su médico.

No se sabe si **Virafren** se excreta en la leche humana. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras están en tratamiento con **Virafren** ya que puede ser perjudicial para el bebé. Si el tratamiento con **Virafren** es necesario, se debe interrumpir la lactancia.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren** para el tratamiento de la hepatitis C.

Capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Virafren afecta muy poco a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Sin embargo, los otros medicamentos utilizados con **Virafren** pueden tener un efecto. Revise los prospectos de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren**.

3. CÓMO TOMAR VIRAFREN

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

La dosis recomendada de **Virafren** oscila entre 800 mg a 1400 mg/día, dependiendo de los otros medicamentos que esté usando en combinación con **Virafren**:

- 800 mg/día: 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la noche
- 1000 mg/día: 2 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la noche
- 1200 mg/día: 3 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la noche
- 1400 mg/día: 3 comprimidos por la mañana y 4 comprimidos por la noche.

En el caso de tratamiento combinado con otros medicamentos, por favor siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y lea también los prospectos de los otros medicamentos.

Tome los comprimidos enteros y con alimentos.

Como la Ribavirina es teratogénica (puede producir malformaciones en el feto), los comprimidos se deben manejar con cuidado y no se deben romper ni triturar. Si accidentalmente toca comprimidos dañados, lave a fondo con agua y jabón la parte del cuerpo que ha estado en contacto con el contenido de los comprimidos. Si el polvo entra en contacto con los ojos, enjuáguese con abundante agua.

La duración del tratamiento con **Virafren** varía, dependiendo del tipo de virus con el que esté infectado, otros medicamentos con los que está siendo tratado, la respuesta al tratamiento y si ha sido tratado anteriormente. Por favor, consulte con su médico y siga sus recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento.

Si tiene más de 65 años, debe consultar a su médico antes de usar **Virafren**.

Si considera que el efecto de **Virafren** es demasiado fuerte o demasiado débil, hable con su médico.

Si durante el tratamiento sufre efectos adversos, su médico puede ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren**.

Niños y adolescentes

La dosis de **Virafren** en niños y adolescentes se determina por peso corporal del paciente.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg/día de **Virafren** cuando se utiliza en combinación con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa-2b.

Según el peso del paciente la dosis de **Virafren** en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en pacientes pediátricos es:

- 47-49 kg = 600 mg/día: 3 comprimidos recubiertos de **Virafren** (1 a la mañana y 2 a la noche).
- 50-65 kg = 800 mg/día: 4 comprimidos recubiertos de **Virafren** (2 a la mañana y 2 a la noche).
- > 65 kg = utilizar dosis del adulto.

La duración del tratamiento en pacientes pediátricos se estima entre 6 y 12 meses.

Si toma más Virafren del que debiera

Contacte con su médico tan pronto como le sea posible.

Si olvidó tomar Virafren

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si se salta una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis a la hora normal.

Si interrumpe Virafren

Sólo su médico puede decidir cuando interrumpir el tratamiento. Nunca interrumpa el tratamiento por su cuenta, ya que es posible que su enfermedad reaparezca o empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Durante el tratamiento, su médico le tomará muestras de sangre periódicamente para detectar cualquier cambio en sus glóbulos blancos (células que luchan contra infecciones), glóbulos rojos (células que transportan oxígeno), plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre), función del hígado o cambios en otros valores analíticos.

Lea también el prospecto de los otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren** para información sobre efectos adversos de estos medicamentos.

Los efectos adversos que se citan en esta sección se han observado principalmente cuando se

utilizó **Virafren** en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a.

Comunique inmediatamente a su médico si aprecia alguna de estas reacciones adversas: dolor fuerte en el pecho; tos persistente; latidos irregulares del corazón; problemas al respirar; confusión; depresión; dolor fuerte de estómago; sangre en heces (o heces alquitranosas negras); sangrado nasal abundante; fiebre o escalofríos; problemas de la vista. Estos efectos adversos pueden ser graves y usted puede necesitar atención médica urgente.

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

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

Trastornos del metabolismo: pérdida del apetito.

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

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

Trastornos respiratorios: tos, dificultad al respirar.

Trastornos gastrointestinales: diarreas, náuseas, dolor abdominal.

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

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

Trastornos generales: fiebre, debilidad, cansancio, escalofríos, dolor e irritabilidad (fácilmente irritable).

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos cardíacos: latido rápido del corazón, palpitaciones, hinchazón de las extremidades.

Trastornos vasculares: rubor, presión arterial baja.

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

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

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

Trastornos musculoesqueléticos: dolor de espalda, inflamación de las articulaciones,

debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares.

Trastornos de aparato reproductor: impotencia (incapacidad para mantener la erección).

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

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

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

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación.

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

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

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

Trastornos del oído y del laberinto: pérdida de audición.

Trastornos vasculares: hipertensión (presión alta).

Trastornos respiratorios: respiración sibilante (dificultad al respirar).

Trastornos gastrointestinales: hemorragias gástrica, inflamación de los labios, inflamación de las encías.

Trastornos hepáticos: mal funcionamiento del hígado.

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

Infecciones: infección de las válvulas del corazón, infección del oído externo.

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: úlcera gástrica, inflamación del páncreas.

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

Trastornos musculoesqueléticos: inflamación de los músculos.

Lesiones traumáticas o intoxicaciones: sobredosis.

Efectos adversos muy raros con la combinación de interferón alfa pegilado y Ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 10000 personas):

7

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

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

Trastornos oculares: Pérdida de visión.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebro vascular.

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

Efectos adversos de frecuencia no conocida:

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

Trastornos del sistema inmunológico: rechazo a trasplante de hígado y riñón. Síndrome de Vogt Koyanagi-Harada - una enfermedad rara que se caracteriza por pérdida de vista y oído, y pigmentación de la piel.

Trastornos psiquiátricos: Manía (episodios de elevación exagerada del estado de ánimo) y trastornos bipolares (episodios de elevación exagerada del estado de ánimo alternando con tristeza o desesperanza).

Trastornos oculares: Forma rara de desprendimiento de retina con líquido en la retina.

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

Trastornos musculoesqueléticos: Daño muscular grave y dolor.

Trastornos renales: Los riñones dejan de funcionar adecuadamente, otras dolencias que indican problemas de riñón.

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

Otros efectos adversos observados en niños y adolescentes

Es posible que los niños crezcan más lentamente durante el tratamiento con **Virafren** asociado con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b. Cuando éste finalice o se interrumpa, los niños recuperarán su crecimiento; no obstante, algunos no pueden alcanzar el tamaño que se hubiera esperado antes del tratamiento.

5. CONSERVACIÓN DE VIRAFREN

Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

Conservar el producto a una temperatura no mayor a 30 °C. Mantener en su envase original.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Virafren

El principio activo es Ribavirina. Cada Comprimido Recubierto contiene 200 mg de Ribavirina. Los demás componentes son: Almidón de Maíz; Carboximetil Almidón; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (*); Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

(*) Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los Comprimidos Recubiertos de **Virafren** son de color celeste y se presentan en envases conteniendo 30, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, VIRAFREN DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216- Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

10

PROYECTO DE PROSPECTO

Virafren **Ribavirina 200 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ribavirina 200 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Carboximetil Almidón; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (*); Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.
(*). Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de uso sistémico de acción directa. Código ATC: J05AB04

INDICACIONES

Virafren está indicado en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC) en adultos.

Virafren está indicado en el tratamiento de niños a partir de los 3 años de edad y adolescentes con hepatitis C crónica que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática y que sean positivos para el ARN-VHC, en régimen de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar deberá tomarse en cada caso particular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Ribavirina es un análogo sintético de nucleósido que ha demostrado actividad antiviral directa in vitro frente a ciertos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que la Ribavirina ejerce su efecto frente al VHC.

En los pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento con 180 mcg de peginterferón alfa-2a, los niveles de ARN del VHC disminuyen de una manera bifásica. La primera fase de disminución ocurre de 24 a 36 horas después de la primera dosis de peginterferón alfa-2a, y es seguida por la segunda fase de disminución que continua durante las siguientes 4 a 16 semanas en pacientes que alcanzan una respuesta sostenida. Ribavirina no tuvo efectos significativos sobre la cinética viral inicial durante las primeras 4 a 6 semanas en pacientes tratados con la combinación de Ribavirina e interferón pegilado alfa-2a o interferón alfa.

En varios ensayos clínicos, se han investigado formulaciones orales de Ribavirina en monoterapia como tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones mostraron que la Ribavirina en monoterapia carece de efecto sobre la eliminación del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) y no mejora la histología hepática tras 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento.

1

Virafren en combinación con peginterferón alfa-2a

Pacientes vírgenes de tratamiento

La eficacia y la seguridad de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a está documentada en ensayos clínicos sobre un total de más de 2400 pacientes con hepatitis C crónica, que no habían recibido previamente interferón (naive).

La respuesta virológica de pacientes mono infectados por VHC tratados con Ribavirina y peginterferón alfa-2a en tratamiento combinado, en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento y la respuesta viral rápida en la semana 4, se resumen en la Tabla 1 y Tabla 2, respectivamente. Éstos resultados proporcionan justificación para los regímenes de tratamiento recomendado basados en el genotipo, la carga viral basal y la respuesta virológica en la semana 4.

Las diferencias entre los regímenes de tratamiento no muestran influencia por la presencia/ausencia de cirrosis.

Tabla 1: respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento.

	Ribavirina 800 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Ribavirina 800 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg y PEG-IFN alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg e interferón alfa-2b 3 MUI 48 semanas
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118) †	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Carga viral baja	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94) 33%
Carga viral alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	(62/189)
Genotipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Carga viral baja	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Carga viral alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Baja carga viral = \leq 800000 U/ml, Alta carga viral = \geq 800000 U/ml

*Ribavirina 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas versus Ribavirina 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas: Odds Ratio (IC 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17) valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020.

†Ribavirina 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 48 semanas versus Ribavirina 1000/1200 mg + peginterferón alfa-2a 180 mcg, 24 semanas: Odds Ratio (IC 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46) valor p (estratificado por el test de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

La posibilidad de acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se establece en base a la rápida respuesta viral sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4. No obstante, dicho acortamiento podría estar asociado a un mayor riesgo de recaídas.

Tabla 2: respuesta virológica sostenida basada en la respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con VHC genotipo 1 y 4.

	Ribavirina 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 mcg 24 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 mcg 48 semanas	Ribavirina 1000/1200 mg y peginterferón alfa-2a 180 mcg 24 semanas
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Baja carga viral	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Alta carga viral	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 sin RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Baja carga viral	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Alta carga viral	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 sin RVR	(3/6)	(4/6)	-

Baja carga viral = ≤ 800.000 U/ml; Alta carga viral = > 800.000 U/ml RVR = rápida respuesta viral (ARN VHC indetectable) en la semana 4 y ARN VHC indetectable en la semana 24 de tratamiento.

Si bien se ha examinado la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 ó 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 la respuesta viral sostenida resulta más baja en relación a la terapia de 24 semanas (aún con dosis mayores de Ribavirina) y se observa un mayor riesgo de recaídas.

Pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

En éstos pacientes, el tratamiento con peginterferón alfa-2a 360 mcg/semana durante 12 semanas y 180 mcg/semana durante otras 60 semanas, asociado a 1000 ó 1200 mg/día de Ribavirina permitió una respuesta viral sostenida en el 57% de los pacientes que mostraron respuesta virológica en la semana 12.

Pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a tratamiento previo

El tratamiento con peginterferón alfa-2a (180 mcg/semana) más Ribavirina (1000 a 1200 mg/día), en los pacientes que alcanzaron niveles indetectables de ARN VHC tras 20 semanas y que continuaron el esquema combinado hasta las 48 semanas, mostró una probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida entre el 11 y 34% de los casos.

Niños y adolescentes

El tratamiento combinado (peginterferón alfa-2a 100 mcg/m²/semana + Ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas- genotipos 2 y 3 -o 48 semanas- otros genotipos) muestra niveles de eficacia similares a los de pacientes adultos sin cambios en el perfil de seguridad.

Pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VHC

En este tipo de pacientes se han observado niveles de respuesta virológica sostenida del 40% en general, variando entre 18% en genotipo 1 con carga viral inicial alta, y 62% en genotipos 2-3, con un esquema combinado de peginterferón alfa-2a, 180 mcg/semana + Ribavirina 800 mg/día durante 48 semanas.

Farmacocinética

La Ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única de **Virafren** (media de $t_{máx}$ = 1-2 horas). La vida media de eliminación de Ribavirina tras dosis únicas de **Virafren** oscila entre 140 a 160 horas. Datos de la literatura sobre Ribavirina, indican que su absorción es amplia, excretándose por las heces en torno al 10% de una dosis

radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 45-65%, lo que aparentemente se debe a la existencia de metabolismo de primer paso. Tras dosis únicas de 200-1200 mg existe aproximadamente una relación lineal entre la dosis y el área bajo la curva al tiempo final (ABC_t). El aclaramiento oral aparente medio de Ribavirina tras dosis únicas de 600 mg oscila desde 22 a 29 litros/hora con un volumen de distribución de unos 4500 litros. La Ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Tras la administración de dosis orales únicas de Ribavirina, se ha observado una elevada variabilidad en la farmacocinética inter e intraindividual (variabilidad intraindividual de 25% tanto en el área bajo la curva (ABC) como en la C_{máx}), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su distribución dentro y fuera del compartimento vascular.

El estudio más completo sobre el transporte de la Ribavirina en los compartimentos no plasmáticos se ha realizado en los hematíes, identificándose que tiene lugar fundamentalmente a través de un transportador de nucleósidos equilibrador de tipo E_s. Este tipo de transportador se encuentra presente virtualmente en todos los tipos celulares y podría ser la causa del elevado volumen de distribución de la Ribavirina. La relación entre las concentraciones de Ribavirina en sangre completa: plasma es de aproximadamente 60:1, encontrándose el exceso de Ribavirina en sangre completa en forma de nucleótidos de Ribavirina aislados en los eritrocitos.

La Ribavirina cuenta con dos vías metabólicas: 1) fosforilación reversible, 2) degradación, que implica la derribosilación y la hidrólisis de la amida para producir un metabolito triazol carboxiácido. Tanto la Ribavirina como sus metabolitos triazol carboxamida y ácido triazol carboxílico se excretan por vía renal.

En base a los datos de la literatura, tras administración repetida, la Ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, siendo la relación del ABC_{12h}, 6 veces mayor tras dosis múltiples que tras dosis únicas. Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día, el estado estacionario se alcanzó en unas 4 semanas, obteniéndose una concentración plasmática media en estado estacionario de unos 2200 ng/ml. Tras interrumpir el tratamiento la vida media fue de aproximadamente 300 horas, reflejando probablemente una lenta eliminación desde los compartimentos no plasmáticos.

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de una dosis oral única de 600 mg de Ribavirina aumentó con la administración conjunta de una comida rica en grasas. Los parámetros de exposición de la Ribavirina de ABC (0-192h) y C_{máx} aumentaron en un 42% y 66%, respectivamente, cuando se tomó con un desayuno rico en grasas comparado con cuando se tomó en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. La exposición de Ribavirina tras dosis múltiples cuando se administró con alimentos fue comparable en pacientes que recibieron además peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2b. Con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas de Ribavirina, se recomienda tomar **Virafren** con alimentos.

Función renal

El aclaramiento aparente de Ribavirina se encuentra reducido en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min, incluyendo pacientes con ERT (enfermedad renal terminal) en hemodiálisis crónica, que presentan aproximadamente un 30% del valor presentado en pacientes con función renal normal. En base a un pequeño estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) que recibieron dosis diarias reducidas de Ribavirina de 600 mg y 400 mg, las exposiciones de Ribavirina en plasma (ABC) respectivas fueron de un 20 a un 30 % mayores en comparación con los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min) que

recibieron la dosis estándar de Ribavirina. En pacientes con ERT en hemodiálisis crónica y que recibieron dosis diarias de 200 mg de Ribavirina, se observó una exposición media de Ribavirina (ABC) que era aproximadamente un 20% menor en comparación del valor presentado en pacientes con función renal normal que recibieron la dosis diaria estándar de 1000/1200 mg de Ribavirina. La Ribavirina en plasma se elimina por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 50%; sin embargo, debido al gran volumen de distribución de la Ribavirina, cantidades importantes de Ribavirina no se eliminan de forma efectiva por hemodiálisis.

Basándose en los modelos farmacocinéticos y simulaciones, se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Se espera que estos ajustes de dosis proporcionen niveles plasmáticos de Ribavirina comparables a los alcanzados en pacientes con función renal normal que recibieron las dosis estándar de Ribavirina. La mayoría de las dosis recomendadas se obtuvieron de modelos y simulaciones FC y no se han estudiado en ensayos clínicos.

Función hepática

La farmacocinética de la Ribavirina tras dosis únicas es similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clasificación de Child-Pugh A, B ó C) y en los controles sanos.

Uso en pacientes mayores de 65 años de edad

No se han efectuado evaluaciones farmacocinéticas específicas en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio publicado de farmacocinética poblacional, la edad no fue un factor clave en la cinética de la Ribavirina; el factor determinante fue la función renal.

Farmacocinética poblacional

El aclaramiento de Ribavirina se incrementa en función del peso corporal variando entre 17,7 y 24,8 l/h en un rango de peso de 44 a 155 kg. El aclaramiento de creatinina (de un nivel tan bajo como 34 ml/min) no afectó al aclaramiento de Ribavirina.

Transferencia a través del esperma

Las concentraciones de Ribavirina en esperma son aproximadamente el doble que las concentraciones en suero. Sin embargo, se estima que la exposición sistémica de Ribavirina es mínima en la pareja femenina después de mantener relaciones sexuales con un paciente tratado en comparación con las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Ribavirina.

Datos preclínicos sobre seguridad

En todas las especies animales en las que se han realizado estudios apropiados, la Ribavirina es embriotóxica y/o teratogénica a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se han evidenciado malformaciones de cráneo, paladar, ojos, mandíbula, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con el aumento de la dosis del fármaco. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

Los eritrocitos constituyen la diana principal de la toxicidad ocasionada por la Ribavirina en los estudios en animales, incluyendo estudios en perros y monos. Se produce anemia poco después del comienzo del tratamiento, pero revierte rápidamente al cesar éste. La anemia hipoplásica sólo se observó en el estudio subcrónico en ratas a dosis altas de 160 mg/kg/día.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de Ribavirina en roedores y perros, y transitoriamente en monos a los que se administró Ribavirina, en el estudio subcrónico se observaron recuentos reducidos de leucocitos y/o linfocitos. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas mostraron depleción tímica linfoide y/o depleción de áreas timo-dependientes del bazo (lámina linfoide periarteriolar, pulpa blanca) y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Tras la administración de dosis repetidas de Ribavirina a perros, se

observó aumento de la dilatación/necrosis de las criptas intestinales del duodeno, así como inflamación crónica del intestino delgado y ulceración del íleon.

En los estudios a dosis repetidas en ratón para investigar efectos testiculares y sobre el esperma inducidos por la Ribavirina se produjeron alteraciones del esperma a dosis por debajo de las dosis terapéuticas. Una vez finalizado el tratamiento se observó que la toxicidad testicular inducida por la Ribavirina desaparecía prácticamente en su totalidad en uno o dos ciclos de espermatogénesis.

Los estudios de genotoxicidad han demostrado que la Ribavirina ejerce una cierta actividad genotóxica. La Ribavirina fue activa en un ensayo de transformación *in vitro* y se observó actividad genotóxica en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*. Un ensayo letal dominante en ratas fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en la rata no se transmiten a través de los gametos masculinos. La Ribavirina es un posible carcinógeno humano.

La administración de Ribavirina y peginterferón alfa-2a en combinación no produjo ninguna toxicidad inesperada en monos. La principal alteración relacionada con el tratamiento fue una anemia de grado leve a moderado reversible, de gravedad superior a la producida por cada principio activo por separado.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

Adultos

Como posología media de orientación, se aconseja seguir el esquema resumido en la Tabla 3, según el cual la dosis de **Virafren** se basa en el peso corporal del paciente, genotipo viral y del producto que se utiliza en combinación.

Tabla 3: recomendaciones posológicas para Virafren según el medicamento utilizado en combinación.

Medicamento utilizado en combinación	Dosis diaria de Virafren	Número de comprimidos de 200 mg
Antivirales de acción directa (AAD)	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
Peg-IFN alfa-2a con AAD	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)

Medicamento utilizado en combinación	Dosis diaria de Virafren	Número de comprimidos de 200 mg
Peg-IFN alfa-2a sin AAD	Genotipo 2 / 3 sin tratamiento previo Genotipo 2 / 3 / 4 coinfectedos por VIH 800 mg	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
	Genotipo 1 / 4 Genotipo 2 / 3 tratados previamente Genotipo 1 coinfectados por VIH	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
IFN alfa-2a sin AAD	< 75 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche)
	75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche)
PegIFN alfa-2b con o sin AAD	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche)
	65 – 80 kg = 1000 mg	5 (2 por la mañana, 3 por la noche)
	81 – 105 kg = 1200 mg	6 (3 por la mañana 3 por la noche)
	> 105 kg = 1400 mg	7 (3 por la mañana, 4 por la noche)

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de los medicamentos con los que se esté combinando y puede depender de los diferentes pacientes o de las características de los virus incluyendo genotipo, estado de coinfección, historial de tratamiento previo o de la respuesta al tratamiento.

Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos que se utilizan en combinación con **Virafren**.

Ajuste de la dosis ante reacciones adversas

La modificación de la dosis de **Virafren** depende de los medicamentos con los que se esté combinando. Si el paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con Ribavirina, la dosis de Ribavirina debe modificarse o interrumpirse, si es apropiado, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya en gravedad. La tabla 4 proporciona normas para la modificación y la interrupción de las dosis basadas en la concentración de hemoglobina del paciente y en el estado cardíaco.

Tabla 4: Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de Virafren a [1] ó [2] si:	Interrumpir el tratamiento con Virafren si:
Hemoglobina en pacientes sin historia de cardiopatía	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con historia de cardiopatía estable	disminución de la hemoglobina > 2 g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas en el tratamiento (reducción permanente de la dosis)	< 12 g/dl tras 4 semanas de reducción de la dosis

7

[1] Para pacientes que reciban una dosis de 1000 mg (< 75 kg) o 1200 mg (> 75 kg), la dosis de **Virafren** debe reducirse a 600 mg/día (administrados en un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche). Si la alteración revierte, **Virafren** puede reiniciarse a una dosis de 600 mg diarios, e incrementarse posteriormente a 800 mg diarios según el criterio del médico responsable. Sin embargo, no se recomiendan dosis más altas.

[2] Para pacientes que reciban una dosis de 800 mg (< 65 kg) - 1000 mg (65 - 80 kg) - 1200 mg (81 - 105 kg), la primera reducción de la dosis de **Virafren** es de 200 mg/día. En los pacientes que reciban la dosis de 1400 mg, la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día. Si es necesario, la segunda reducción de la dosis de **Virafren** es de 200 mg/día adicionales. Los pacientes cuya dosis de **Virafren** se reduzca a 600 mg diarios recibirán un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En estos pacientes la pauta posológica recomendada de Ribavirina (ajustada en función de un peso corporal de 75 kg) da lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de la misma. Se debe reducir la dosis diaria total de **Virafren** en pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la **Tabla 5** (ver "Farmacocinética").

Aclaramiento de creatinina	Dosis de Virafren (diaria)
30 a 50 ml/min	Alternar las dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días
Menos de 30 ml/min	200 mg diarios
Hemodiálisis	200 mg diarios

El tratamiento se debe iniciar (o continuar si el daño renal se desarrolla durante el tratamiento) con extrema precaución y vigilando estrechamente las concentraciones de hemoglobina, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas a lo largo del periodo de tratamiento (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Si se desarrollan reacciones adversas graves o anomalías de laboratorio, si es apropiado, se debe interrumpir la administración de **Virafren**, hasta que las reacciones adversas se reduzcan o disminuyan en gravedad. Si la intolerancia persiste después de reestablecer el tratamiento con **Virafren**, se deberá interrumpir el mismo. No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

La función hepática no afecta a la farmacocinética de la Ribavirina (ver "Farmacocinética"). Por lo tanto, no se precisa ajuste de la dosis de **Virafren** en estos pacientes.

Uso en pacientes mayores de 65 años de edad:

La farmacocinética de la Ribavirina no parece verse afectada por la edad de forma relevante. Sin embargo, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de la administración de **Virafren** debe evaluarse la función renal.

Población pediátrica

La dosis en niños y adolescentes se determina por peso corporal en el caso de **Virafren** y por área de superficie corporal en el caso de peginterferón alfa-2b e interferón alfa-2b.

Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada de peginterferón alfa-2b es 60 µg/m²/semana por vía subcutánea en combinación con 15 mg/kg/día de **Virafren** (Tabla 6).

Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b en pacientes pediátricos:

En los estudios clínicos llevados a cabo en esta población Ribavirina e interferón alfa-2b se utilizaron en una dosis de 15 mg/kg/día y 3 millones de unidades internacionales (MUI)/m² tres veces a la semana respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6: dosis de Virafren basada en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b en pacientes pediátricos

Peso del paciente (Kg)	Dosis diaria de Virafren	Número de comprimidos recubiertos de 200 mg
47-49	600 mg	3 comprimidos recubiertos (a)
50-65	800 mg	4 comprimidos recubiertos (b)
> 65	Referirse a la tabla de dosificación de adultos (Tabla 3)	

(a) 1 mañana, 2 noche

(b) 2 mañana, 2 noche

Duración del tratamiento en pacientes pediátricos

- **Genotipo 1:** la duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Por extrapolación de los datos clínicos sobre el tratamiento de combinación con interferón estándar en pacientes pediátricos (valor de predicción negativo del 96 % para interferón alfa-2b/**Virafren**), los pacientes que no muestran una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida. Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de interferón alfa-2b (pegilado o no pegilado) / **Virafren** interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- **Genotipos 2 ó 3:** la duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 24 semanas.
- **Genotipo 4:** solamente se trataron 5 niños y adolescentes con genotipo 4 en el ensayo clínico con peginterferón alfa-2b / **Virafren**. La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de peginterferón alfa-2b / **Virafren** interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

Modo de administración

Los comprimidos de **Virafren** se administran por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) con la comida, enteros, sin romperse ni triturar. 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.

CONTRAINDICACIONES

Virafren está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a la Ribavirina o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas. No se debe iniciar el tratamiento con **Virafren** hasta que se haya obtenido un resultado negativo en un test de embarazo, realizado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Mujeres en periodo de lactancia.

- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluida la cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses anteriores.
- Hemoglobinopatías (por ej. talasemia, anemia de células falciformes).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Virafren no se debe utilizar en monoterapia

Tratamiento con Ribavirina en combinación con peginterferón alfa

Existen varias reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con Ribavirina en combinación con peginterferón alfa. Éstas incluyen:

- Efectos psiquiátricos graves y del sistema nervioso central (tales como depresión, ideación suicida, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.). En un estudio, la ideación suicida o intentos fueron más frecuentes entre los pacientes pediátricos, principalmente adolescentes, en comparación con pacientes adultos (2,4% frente a 1%) durante el tratamiento y fuera del seguimiento.
- Trastornos oculares graves.
- Trastornos dentales y periodontales.
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes.

Riesgo teratogénico

Antes de iniciar el tratamiento con Ribavirina, el médico debe informar al paciente de forma comprensible sobre el riesgo teratogénico de la Ribavirina, la necesidad de utilizar medidas anticonceptivas efectivas y continuas, la posibilidad de que los métodos anticonceptivos fallen y las posibles consecuencias si el embarazo ocurriera durante el tratamiento con Ribavirina. Para la monitorización clínica del embarazo, por favor consulte las pruebas de laboratorio.

Carcinogenicidad

En algunos ensayos de genotoxicidad, tanto *in vivo* como *in vitro*, se ha demostrado que la Ribavirina es mutagénica. No se puede excluir un efecto carcinogénico potencial de la Ribavirina (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Hemólisis y sistema cardiovascular

Se ha observado una disminución de los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl hasta en el 15% de los pacientes tratados con 1000/1200 mg de **Virafren** durante 48 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando se combinaron 800 mg de **Virafren** con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, el 3% de los pacientes presentaron una disminución en los niveles de hemoglobina a <10 g/dl. El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina. Aunque la Ribavirina no tiene efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada a **Virafren** puede dar lugar a un deterioro de la función cardíaca, o a una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o a ambos. Por tanto, **Virafren** se debe administrar con precaución en los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Se debe evaluar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y vigilarla estrechamente durante el mismo; el tratamiento se debe interrumpir en el caso de que aparezca cualquier signo de deterioro (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Los pacientes con historia de fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio y/o alteraciones arritmicas previas o actuales deben ser estrechamente vigilados. En aquellos pacientes con trastornos cardíacos pre-existentes se recomienda la realización de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento.

Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón y Ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la tercera y la séptima semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

El uso de **Virafren** y peginterferón alfa-2a en tratamiento combinado en pacientes con hepatitis C crónica en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a acontecimientos adversos hematológicos. Los profesionales sanitarios que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del retratamiento.

Hipersensibilidad aguda

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

Función hepática

En los pacientes que muestren evidencia de descompensación hepática durante la terapia, se debe interrumpir el tratamiento con **Virafren** en combinación con otros medicamentos. Cuando el incremento en los niveles de ALT es progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompaña de un incremento de la bilirrubina directa, el tratamiento se debe interrumpir.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la Ribavirina está alterada en pacientes con insuficiencia renal, debido a la reducción del aclaramiento aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **Virafren**, preferiblemente estimando el aclaramiento de creatinina. En pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto puede observarse un aumento considerable en las concentraciones plasmáticas de Ribavirina, por lo tanto, se recomiendan ajustes de la dosis de **Virafren** en estos pacientes (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Farmacocinética").

Las concentraciones de hemoglobina se deben vigilar de forma intensiva durante el tratamiento, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Trasplante

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y **Virafren** en pacientes sometidos a trasplante de hígado o de otros órganos. Se han notificado casos de rechazo de injerto hepático y renal con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con **Virafren**.

Coinfección VIH / VHC

Por favor consulte la información de prescripción de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen de forma concomitante con el tratamiento para VHC, con el fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con Ribavirina y los otros medicamentos. En pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin Ribavirina puede observarse un riesgo aumentado de pancreatitis y/o acidosis láctica.

Los pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH y que estén recibiendo terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) pueden tener un riesgo elevado de presentar efectos adversos graves (por ejemplo, acidosis láctica, neuropatía periférica, pancreatitis).

Los pacientes con cirrosis avanzada coinfectados en tratamiento con TARGA, también pueden presentar un riesgo aumentado de descompensación hepática y posible muerte si se tratan con **Virafren** en combinación con interferones. Las variables basales en pacientes cirróticos coinfectados que pueden asociarse con descompensación hepática incluyen: bilirrubina sérica elevada, disminución de la hemoglobina, fosfatasa alcalina elevada o recuento plaquetario disminuido, y tratamiento con didanosina (ddI). Por ello se debe tener precaución cuando se añada peginterferón alfa-2a y **Virafren** con TARGA (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No se recomienda el uso concomitante de la Ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Durante el tratamiento, los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados en cuanto a los signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado de varices, deterioro de la función de síntesis hepática; ej. índice de Child-Pugh 7 o mayor). El índice de Child-Pugh puede verse afectado por factores relacionados con el tratamiento (hiperbilirrubinemia indirecta, albúmina disminuida) y no ser necesariamente atribuible a la descompensación hepática. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con **Virafren** en combinación con otros medicamentos en pacientes con descompensación hepática.

No se recomienda la coadministración de **Virafren** y didanosina debido al riesgo de toxicidad mitocondrial (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Además se debe evitar la administración conjunta de **Virafren** y estavudina para limitar el riesgo de enmascarar una toxicidad mitocondrial.

Pruebas de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar en todos los pacientes pruebas hematológicas y de bioquímica sanguínea estándar (hemograma completo y diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, glucosa, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, ácido úrico). Los valores basales aceptables que se pueden considerar como referencia antes de comenzar el tratamiento con **Virafren** son: hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (hombres)

En pacientes coinfectados VIH/VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en aquellos con recuento de CD4 menor de 200 células/mcl. Por tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo.

Las pruebas de laboratorio deben realizarse en las semanas 2 y 4 de tratamiento y, a partir de entonces, de manera periódica según sea la evolución clínica.

En las mujeres en edad fértil se debe efectuar un test de embarazo convencional mensualmente durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Las parejas de sexo femenino de pacientes varones se deben someter a un test de embarazo convencional mensualmente durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

Virafren puede dar lugar a un cuadro de hemólisis y con ello a un aumento del ácido úrico, por lo que debe controlarse atentamente el desarrollo de un cuadro de gota, especialmente en pacientes predisuestos.

Impacto sobre el crecimiento en pacientes pediátricos

Durante la terapia combinada de Rivabirina y peginterferón alfa 2b se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos de 3 a 17 años.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de Ribavirina fueron similares cuando se administró sola o simultáneamente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Debido a la larga vida media de **Virafren** la posibilidad de interacción se mantiene durante los 2 primeros meses (5 vidas media de Ribavirina) tras la finalización del tratamiento.

Los resultados de estudios *in vitro* utilizando preparaciones de microsomas hepáticos humanos y de rata señalan que la Ribavirina no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450. La Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Los estudios de toxicidad no han arrojado evidencia alguna de que la Ribavirina induzca las enzimas hepáticas. Por tanto, el potencial para interactuar mediado por enzimas del citocromo P450 se considera mínimo.

Antiácidos: la biodisponibilidad de 600 mg de Ribavirina disminuyó al administrarse junto con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y dimeticona; el ABC₁ disminuyó un 14%. Es posible que la disminución de la biodisponibilidad en este estudio se debiera a un enlentecimiento del tránsito de la Ribavirina o a la modificación del pH. Esta interacción no se considera clínicamente relevante.

Análogos de nucleósidos: la Ribavirina demostró, *in vitro*, inhibir la fosforilación de la zidovudina y estavudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* sugieren la posibilidad de que el uso concomitante de **Virafren** con zidovudina o estavudina podría dar lugar a un aumento de la viremia del VIH. En consecuencia, en los pacientes sometidos a tratamiento con **Virafren** de manera concomitante con cualquiera de estos dos agentes se recomienda el control estrecho de los niveles plasmáticos del ARN del VIH. Si los niveles del ARN del VIH aumentan, debe revisarse el empleo de **Virafren** simultáneamente con inhibidores de la transcriptasa inversa.

Didanosina (ddl): no se recomienda la coadministración de Ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) se incrementa *in vitro* cuando la didanosina se coadministra con Ribavirina. Se han notificado casos mortales de fallo hepático, así como neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactemia/acidosis láctica sintomática con la administración de Ribavirina.

Azatioprina: la Ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso concomitante de **Virafren** y peginterferón alfa-2a con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de **Virafren** con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con estos fármacos en el momento que aparezcan (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes coinfectados VIH/VHC: no se ha observado una evidencia aparente de interacción medicamentosa en pacientes coinfectados VIH/VHC de la Ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (lamivudina y zidovudina o estavudina). La exposición plasmática de la Ribavirina no parece verse afectada por la administración concomitante de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs).

Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a Ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la Ribavirina con la zidovudina debido al aumento

del riesgo de anemia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Datos preclínicos: en todas las especies animales sometidas a estudios adecuados se ha demostrado que la Ribavirina posee un importante potencial teratogénico y/o embriocida, manifestado incluso a dosis bastante más bajas que la dosis humana recomendada. Se han notificado malformaciones del cráneo, paladar, ojos, mandíbula, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y la gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis de Ribavirina. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

Pacientes de sexo femenino: no se debe administrar **Virafren** a mujeres embarazadas (ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Las pacientes deben tomar precauciones especiales para evitar el embarazo. El tratamiento con **Virafren** no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un resultado negativo en un test de embarazo, realizado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento. Cualquier método de control de la natalidad puede fallar. Por tanto, es especialmente importante que las mujeres en edad fértil utilicen un método anticonceptivo eficaz, durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar tests de embarazo de forma rutinaria mensualmente. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los 4 meses siguientes a la interrupción del tratamiento, debe advertirse a la paciente acerca del importante riesgo teratogénico de la Ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén tomando **Virafren**. La Ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. En los estudios realizados en animales, la Ribavirina produjo alteraciones del esperma a dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la Ribavirina contenida en el esperma puede ejercer sus conocidos efectos teratogénicos en el momento de la fertilización del óvulo. En consecuencia, se debe aconsejar que o bien los pacientes varones o bien sus parejas femeninas en edad fértil utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **Virafren** y durante 7 meses después de la finalización del mismo. Se debe realizar un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento. Los varones cuyas parejas estén embarazadas deben ser instruidos para usar preservativos con el fin de minimizar la liberación de Ribavirina a su pareja.

Lactancia: se desconoce si la Ribavirina se excreta en la leche humana. Dado el potencial para causar reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

La influencia de **Virafren** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, el peginterferón alfa o el interferón alfa u otros medicamentos utilizados en combinación con **Virafren** podrían afectar esta capacidad. Para mayor información consulte la información de prescripción de los medicamentos utilizados en combinación con **Virafren**.

REACCIONES ADVERSAS

El problema de seguridad principal de la Ribavirina es la anemia hemolítica que ocurre dentro de las primeras semanas de tratamiento. La anemia hemolítica asociada al tratamiento con Ribavirina puede terminar en un deterioro de la función cardíaca y/o empeoramiento de una

enfermedad cardíaca pre-existente. En algunos pacientes se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debido a la hemólisis (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Las reacciones adversas notificadas por pacientes que han recibido Ribavirina en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente las mismas que las comunicadas con el tratamiento de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia. Se debe consultar la información de prescripción del producto que se utiliza en combinación con **Virafren** sobre las reacciones adversas adicionales notificadas con estos medicamentos.

Hepatitis C crónica

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Ribavirina en combinación con 180 mcg de peginterferón alfa-2a fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada. La mayor parte de ellas fueron manejables sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previamente

En general, el perfil de seguridad de **Virafren** en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previamente es similar al de pacientes no tratados previamente. En ensayos clínicos con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado / Ribavirina, en los que los pacientes fueron expuestos a 48 ó 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de retirada debido a reacciones adversas o a anomalías de laboratorio por el tratamiento fue 6% - 7% y 12% - 13%, respectivamente. De forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con peginterferón alfa-2a y del tratamiento con Ribavirina fueron más altas a mayor duración del tratamiento (72 semanas: 13% - 15%, 48 semanas: 6%).

Hepatitis C crónica y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana

En pacientes coinfectados VIH/VHC, los perfiles de reacciones adversas clínicas comunicadas con peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con Ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes mono infectados con VHC. Se han notificado otras reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH/VHC tratados con Ribavirina y peginterferón alfa-2a: hiperlactemia / acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, *tinnitus*, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a se asoció a descensos en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de peginterferón alfa-2a no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Se dispone de pocos datos de seguridad en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ < 200/mcl.

La tabla 7 muestra las reacciones adversas, notificadas en los pacientes que recibieron Ribavirina principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas con Ribavirina principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC.

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simplex	Infecciones de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia	Trombocitopenia linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, <i>lupus</i> eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica	Rechazo de injerto hepático y renal, Enfermedad Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones, ira	Suicidio, trastornos psicóticos		Manía, trastornos bipolares, ideación homicida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos, dificultad para concentrarse	Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial	Isquemia cerebral	

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida*
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión	Desprendimiento de retina seroso
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia, tinnitus	Pérdida de audición			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis		
Trastornos vasculares		Sofocos, hipotensión	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculítis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis, Nasofaringítis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta	Broncoconstricción	Neumonítis intersticial con desenlace mortal, embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glosítis, estomatítis, flatulencia, estreñimiento, sequedad de boca	Hemorragia digestiva, queilitis, gingivítis	Úlcera péptica, pancreatítis		Colítis isquémica, colítis ulcerativa, pigmentación lingual
Trastornos hepato-biliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangítis, esteatosis		

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$	Frecuencia no conocida*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Erupción, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad sudores nocturnos			Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos, dolor, astenia, fatiga, irritabilidad	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed.				
Exploraciones complementarias	Disminución de la tasa de crecimiento en poblaciones pediátricas (altura y/o peso reducido para la edad)	Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas e intoxicaciones				Sobredosis		

* Identificado en la experiencia poscomercialización.

Valores de laboratorio

Las anomalías en los valores de laboratorio reportadas se manejaron en su mayoría con un ajuste de la dosis (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN -MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En el tratamiento combinado de peginterferón alfa-2a y Ribavirina hasta un 2% de los

18

pacientes experimentaron un aumento de los niveles de ALT, que condujeron a modificar la dosis o suspender el tratamiento.

La hemólisis es la toxicidad que limita la dosis de Ribavirina. Se observó una disminución en los niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl en hasta el 15% de los pacientes tratados durante 48 semanas con 1000/1200 mg de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los pacientes en combinación con interferón alfa-2a. Cuando se combinaron 800 mg de Ribavirina con peginterferón alfa-2a durante 24 semanas, el 3% de los pacientes presentó una disminución en los niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl. En la mayoría de los casos, la disminución de la hemoglobina ocurrió al principio del período de tratamiento y se estabilizó con un aumento compensatorio de reticulocitos.

La mayoría de los casos de anemia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (grado 1 de la OMS). Las anomalías de laboratorio de grado 2 de la OMS afectaron a la hemoglobina (4% de pacientes), a los leucocitos (24% de pacientes) y a los trombocitos (2% de pacientes). Se observó neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos (ANC): entre 700 y 500/mcl) y grave (ANC: menos de 500/mcl) en un 24% (216/887) y un 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 1000/1200 mg de Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a durante 48 semanas.

En algunos pacientes tratados con Ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debidos a la hemólisis, que volvieron a los niveles basales a las 4 semanas después de finalizar la terapia.

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH/VHC

Aunque se observan con más frecuencia toxicidades hematológicas como neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VIH-VHC, la mayoría se puede controlar mediante un ajuste de la dosis, el uso de factores de crecimiento y, de forma poco frecuente, con la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en el 13% y 11% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 10% y 8% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a en monoterapia y en combinación, respectivamente. Se notificaron casos de anemia (hemoglobina <10 g/dl) en el 7% y 14% de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a en monoterapia o en combinación, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos no se han descrito casos de sobredosis con Ribavirina. Se ha observado hipocalcemia e hipomagnesemia en pacientes a los que se les administraron dosis mayores a cuatro veces la dosis máxima recomendada. En muchos de esos casos la Ribavirina fue administrada por vía intravenosa.

Debido al gran volumen de distribución de la Ribavirina, no se eliminan cantidades importantes de Ribavirina de forma efectiva por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 90, 500, 600, 1000 y 1200 Comprimidos Recubiertos color celeste, siendo las cuatro últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, VIRAFREN DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


APELLA Juan Manuel


Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General


Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Virafren
Ribavirina 200 mg

 **Bagó**
Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



HRYCIUK Nadina Mariana
Cj Directora Técnica y Apoderada
laboratorios Bagó S.A.
30516024840



APELLA Juan Manuel
Director Técnico
LABORATORIOS BAGO S.A.
30516024840



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Virafren
Ribavirina 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ribavirina 200 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Carboximetil Almidón; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (*); Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

(*) Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

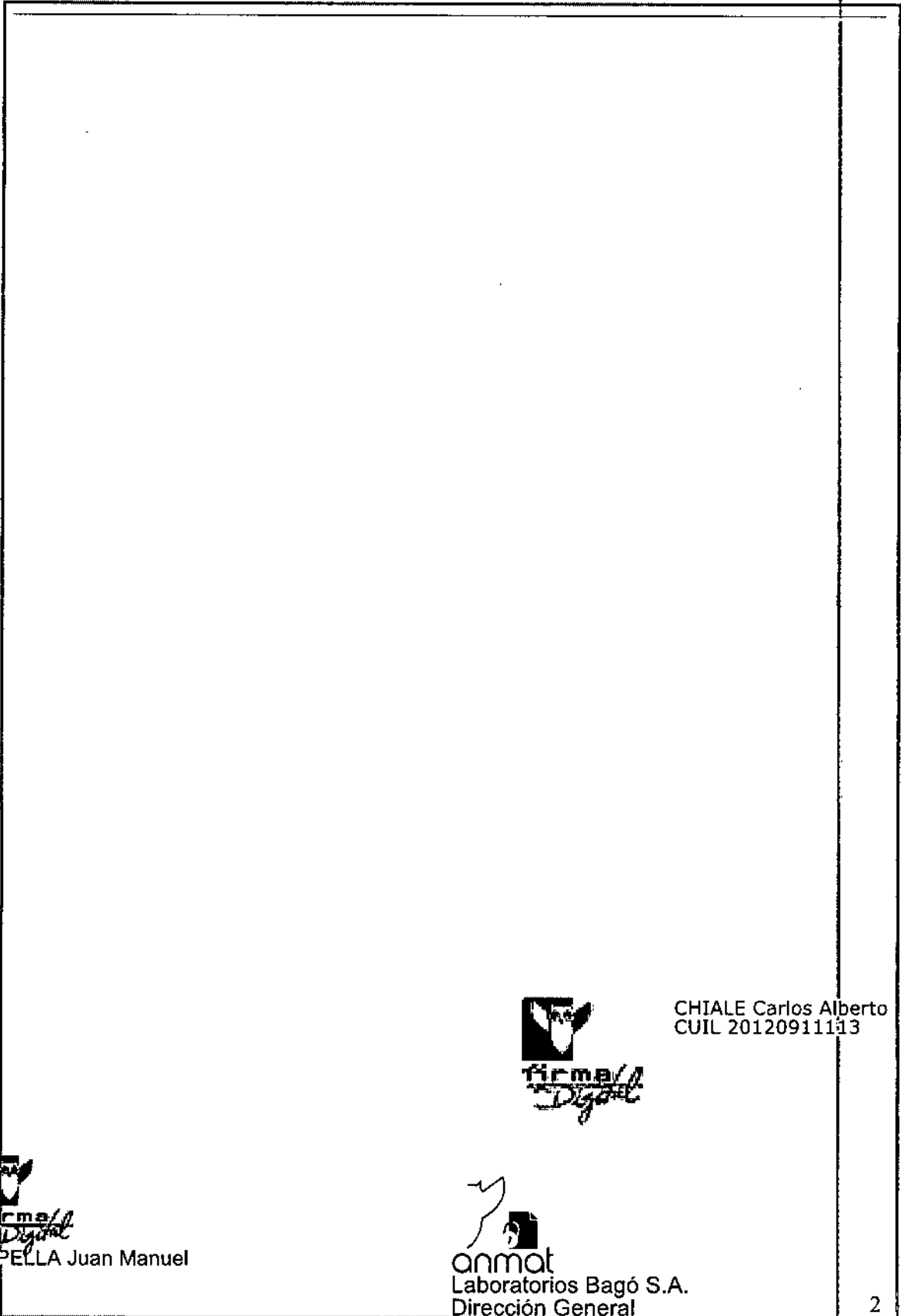
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 600, 1000 y 1200 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto. Los mismos son de uso hospitalario exclusivo.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



PROYECTO DE RÓTULO

Virafren
Ribavirina 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ribavirina 200 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Carboximetil Almidón; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (*); Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.
(*) Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 60 y 90 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

firma
Digital

APELLA Juan Manuel

firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

2



18 de julio de 2016

DISPOSICIÓN N° 7620

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

CERTIFICADO N° 58011

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000400-13-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

RIBAVIRINA 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

640471

1

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2392

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 18 DE JULIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 7620

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58011

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VIRAFREN

Nombre Genérico (IFA/s): RIBAVIRINA

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

RIBAVIRINA 200 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 35 mg NÚCLEO
CARBOXIMETIL ALMIDON 16 mg NÚCLEO
SILICIO COLOIDAL ANHIDRIDO 1,6 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 320 mg NÚCLEO
LACA ALUMINICA DE AZUL BRILLANTE (CI=42,090) 0,02 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,76 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2,88 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,16 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,6 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10-15-20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 3 BLISTER DE 10 COMP. REC.; 2 BLISTER DE 15 COMP. REC.; 4 BLISTER DE 15 COMP. REC.; 3 BLISTER DE 20 COMP. REC.; 6 BLISTER DE 10 COMP. REC.; 6 BLISTER DE 15 COMP. REC.; 9 BLISTER DE 10 COMP. REC.

USO HOSPITALARIO: 25 BLISTER DE 20 COMP. REC.; 30 BLISTER DE 20 COMP. REC.; 50 BLISTER DE 20 COMP. REC.; 60 BLISTER DE 20 COMP. REC..

Presentaciones: 30, 60, 90, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 600 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J05AB04

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Virafren está indicado en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC) en adultos. Virafren está indicado en el tratamiento de niños a partir de los 3 años de edad y adolescentes con hepatitis C crónica que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática y que sean positivos para el ARN-VHC, en régimen de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar deberá tomarse en cada caso particular.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	2756/14 y 8126/14	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	2756/14 y 8126/14	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Céspedes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	2756/14 y 8126/14	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000400-13-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA.

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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