



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

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

DISPOSICIÓN N° 8848

BUENOS AIRES, 26 OCT. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007459-15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

[Handwritten signature]
LV



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

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

DISPOSICIÓN N° 8848

Que a fojas 371 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada COPEGUS / RIBAVIRINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RIBAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.122 y Disposición N° 5622/03, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 78 a 191, para los prospectos y de fojas 211 a 249, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5622/03 los prospectos autorizados por las fojas 78 a 115 y la información para el paciente autorizada por las fojas 211 a 223, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Re
LV



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

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

DISPOSICIÓN N° 8848

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007459-15-3

DISPOSICIÓN N° 8848

Jfs

DR. LEONARDO MERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

Rp
As



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8848**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.122 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5622/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008730-03-8.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|----------------------------------|---|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 1197/14. | Prospectos de fs. 78 a 191, corresponde desglosar de fs. 78 a 115. Información para el paciente de fs. 211 a 249, corresponde desglosar de fs. 211 a 223. |

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

[Handwritten signature]

LV



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 51.122 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **26 OCT. 2015** del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007459-15-3

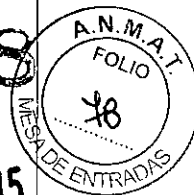
DISPOSICIÓN N° **8848**

Jfs

DR. LEONARDO MERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

8848
PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

26 OCT. 2015



Copegus®
Ribavirina
Roche

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

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

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

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico.

Indicaciones

Copegus está indicado en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC).

Características farmacológicas- Propiedades

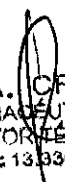
Código ATC: J05A B04.


Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos (excluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa).

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

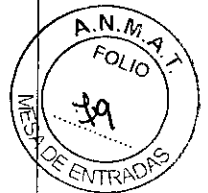
La ribavirina es un análogo sintético de nucleósidos, que ha demostrado actividad *in vitro* frente a algunos virus ARN y ADN. Se desconoce el mecanismo por el que la ribavirina ejerce su efecto frente al virus de la hepatitis C (VHC).


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788


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


Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

8848



En los pacientes con hepatitis C tratados con 180 µg de peginterferón alfa-2a, los niveles de ARN del VHC descienden 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 continúa durante las siguientes 4 a 16 semanas en pacientes que alcanzan una respuesta sostenida. Copegus no tuvo efectos significativos sobre la cinética viral inicial durante las primeras 4 a 6 semanas en pacientes tratados con la combinación de Copegus e interferón pegilado alfa-2a o interferón alfa.

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

Eficacia clínica y seguridad

Copegus en combinación con Agentes Antivirales Directos (AAD)

Consúltese el Prospecto Información para Profesionales del agente antiviral directo (AAD) correspondiente para una descripción completa de los datos clínicos de la combinación. A continuación sólo se detalla el uso de Copegus con peginterferón.

Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a


Predicción de la respuesta: Consúltese el Prospecto Información para Profesionales de peginterferón alfa-2a.


Resultados de los ensayos en pacientes no tratados previamente

La eficacia y seguridad de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a fueron establecidas en dos ensayos pivotaes (NV15801+NV15942), que incluyeron un total de 2.405 pacientes. La población de los estudios comprendió pacientes no tratados previamente con interferón (pacientes naïve) con HCC confirmada por niveles séricos detectables de ARN del VHC, niveles elevados de ALT y biopsia hepática con infección de hepatitis C crónica. En el ensayo NR15961, se incorporaron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (véase Tabla 9) que tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/µl.

El ensayo NV15801 (1.121 pacientes tratados) comparó la eficacia en 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a (180 µg una vez por semana) y Copegus (1.000/1.200 mg diarios) con peginterferón alfa-2a en monoterapia o la terapia combinada con interferón alfa-2b y ribavirina. La asociación de peginterferón alfa-2a y Copegus fue significativamente más eficaz que cualquiera de las combinaciones de interferón alfa-2b y ribavirina o peginterferón alfa-2a en monoterapia.

El ensayo NV15942 (1.284 pacientes tratados) comparó la eficacia de 2 ciclos de tratamiento (24 semanas con 48 semanas) y dos dosis de Copegus (800 mg con 1.000/1.200 mg).


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18139.067
APODERADA

Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y en aquellos coinfectados con VIH-VHC consultar las Tablas 1, 2, 5 y 9, respectivamente. La respuesta virológica se definió como ARN del VHC indetectable medido mediante el Test COBAS AMPLICOR™ HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionales/ml) y respuesta sostenida como una muestra negativa aproximadamente 6 meses después de finalizar el tratamiento.


Tabla 1. Respuesta virológica en el total de la población (incluyendo pacientes cirróticos y no cirróticos).


| | <u>Ensayo NV15942</u> | <u>Ensayo NV15801</u> | |
|---|---|---|--|
| | <u>Copegus</u> <u>1.000/1.200 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>(n = 436)</u> <u>48 semanas</u> | <u>Copegus</u> <u>1.000/1.200 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a</u> <u>180 µg</u> <u>(n = 453)</u> <u>48 semanas</u> | <u>Ribavirina</u> <u>1.000/1.200 mg</u> <u>e</u> <u>interferón alfa-2b</u> <u>3 MUI</u> <u>(n = 444)</u> <u>48 semanas</u> |
| <u>Respuesta al final del tratamiento</u> | 68% | 69% | 52% |
| <u>Respuesta sostenida global</u> | 63% | 54%* | 45%* |

* IC 95% de la diferencia: 3% a 16% valor p (estratificado por el Test de *Cochran-Mantel-Haenszel*) = 0,003.

La respuesta virológica de pacientes mono infectados por VHC tratados con Copegus y peginterferón alfa-2a en tratamiento combinado, en relación con el genotipo y la carga viral antes del tratamiento y según el genotipo, la carga viral antes del tratamiento y la respuesta viral rápida en la semana 4, se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan justificación para los regímenes de tratamiento recomendado basados en el genotipo, la carga viral basal y la respuesta virológica en la semana 4 (véanse Tablas 10, 2 y 3).

En general, la presencia/ausencia de cirrosis no influyó sobre los diferentes esquemas de tratamiento; por lo tanto las terapias recomendadas para los genotipos 1,2 ó 3 son independientes de estas características basales.


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


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

8848

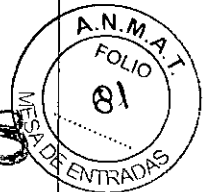


Tabla 2. Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento, después de la terapia combinada de Copegus y peginterferón alfa-2a.

| | <u>Ensayo NV15942</u> | | | | <u>Ensayo NV15801</u> | |
|-----------------------------|---|--|---|--|--|---|
| | <u>Copegus 800 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a 180 µg</u> <u>24 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/ 1.200 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a 180 µg</u> <u>24 semanas</u> | <u>Copegus 800 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a 180 µg</u> <u>48 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/ 1.200 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a 180 µg</u> <u>48 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/ 1.200 mg</u> <u>y</u> <u>peginterferón alfa-2a 180 µg</u> <u>48 semanas</u> | <u>Ribavirina 1.000/ 1.200 mg</u> <u>e</u> <u>interferón alfa-2b 3 MUI</u> <u>48 semanas</u> |
| <u>Genotipo 1</u> | 29% (29/101) | 42% (49/118)‡ | 41% (102/250)* | 52% (142/271)*‡ | 45% (134/298) | 36% (103/285) |
| <u>Carga viral baja</u> | 41% (21/51) | 52% (37/71) | 55% (33/60) | 65% (55/85) | 53% (61/115) | 44% (41/94) |
| <u>Carga viral alta</u> | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/172) | 33% (62/189) |
| <u>Genotipos 2/3</u> | 84% (81/96) | 81% (117/144) | 79% (78/99) | 80% (123/153) | 71% (100/140) | 61% (88/145) |
| <u>Carga viral baja</u> | 85% (29/34) | 83% (39/47) | 88% (29/33) | 77% (37/48) | 76% (28/37) | 65% (34/52) |
| <u>Carga viral alta</u> | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| <u>Genotipo 4</u> | 0% (0/5) | 67% (8/12) | 63% (5/8) | 82% (9/11) | 77% (10/13) | 45% (5/11) |

Carga viral baja = < 800.000 UI/ml; carga viral alta = > 800.000 UI/ml.

* Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 48 semanas versus Copegus 800 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 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.

‡ Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 48 semanas versus Copegus 1.000/1.200 mg + peginterferón alfa-2a 180 µg, 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 genotipos 1 y 4 se estudió en base a la rápida respuesta viral sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los ensayos NV15942 y ML17131 (véase *Tabla 3*).

LUIS A. ORESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.334.708

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


Tabla 3. Respuesta virológica sostenida basada en la respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con VHC genotipos 1 y 4 después de la terapia de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a.


| | <u>Ensayo NV15942</u> | | <u>Ensayo ML17131</u> |
|----------------------------------|---|---|---|
| | <u>Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas</u> |
| <u>Genotipo 1 RVR</u> | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| <u>Carga viral baja</u> | 93% (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| <u>Carga viral alta</u> | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| <u>Genotipo 1 sin RVR</u> | 24% (21/87) | 43% (95/220) | = |
| <u>Carga viral baja</u> | 27% (12/44) | 50% (31/62) | = |
| <u>Carga viral alta</u> | 21% (9/43) | 41% (64/158) | = |
| <u>Genotipo 4 RVR</u> | (5/6) | (5/5) | 92% (22/24) |
| <u>Genotipo 4 sin RVR</u> | (3/6) | (4/6) | = |

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

RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4 y ARN VHC indetectable en la semana 24 de tratamiento.

Aunque los datos son limitados, indican que un lapso menor en la duración del tratamiento de 24 semanas, podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (véase Tabla 4).


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.º 13.336.789


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

8848



Tabla 4. Recaída de la respuesta virológica final del tratamiento para pacientes con respuesta viral rápida.


| | <u>Ensayo NV15942</u> | | <u>Ensayo NV15801</u> |
|-------------------------|--|--|--|
| | <u>Copegus 1.000/1.200 mg Y peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/1.200 mg Y peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas</u> | <u>Copegus 1.000/1.200 mg Y peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas</u> |
| <u>Genotipo 1 RVR</u> | <u>6,7% (2/30)</u> | <u>4,3% (2/47)</u> | <u>0% (0/24)</u> |
| <u>Carga viral baja</u> | <u>3,8% (1/26)</u> | <u>0% (0/25)</u> | <u>0% (0/17)</u> |
| <u>Carga viral alta</u> | <u>25% (1/4)</u> | <u>9,1% (2/22)</u> | <u>0% (0/7)</u> |
| <u>Genotipo 4 RVR</u> | <u>(0/5)</u> | <u>(0/5)</u> | <u>0% (0/4)</u> |


RVR = respuesta viral rápida.

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

En este estudio sobre la infección por genotipos virales 2 ó 3, todos los pacientes recibieron 180 µg de peginterferón-alfa-2a por vía subcutánea una vez por semana y una dosis de 800 mg de Copegus, y fueron asignados aleatoriamente a 16 o 24 semanas de tratamiento. En general, el tratamiento durante 16 semanas dio lugar a una respuesta viral sostenida más baja (65%) que el de 24 semanas (76%) ($p < 0,0001$).

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 y 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo de un subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (*véase Tabla 5*).


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


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

8848



Tabla 5. Respuesta virológica sostenida general y basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con VHC genotipos 2 ó 3 después de ser tratados con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a.

| <u>Ensayo NV17317</u> | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|----------------------|
| | <u>Copegus 800 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg</u> | <u>Copegus 800 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg</u> | <u>Diferencia de tratamiento IC95%</u> | <u>Valor p</u> |
| <u>Genotipos 2 ó 3</u> | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | <u>p < 0,0001</u> |
| <u>Genotipos 2 ó 3 RVR</u> | 82% (378/461) | 90% (370/410) | -8,2% [-12,8%; -3,7%] | <u>p = 0,0006</u> |
| <u>Carga viral baja</u> | 89% (147/166) | 94% (141/150) | -5,4% [-12%; 0,9%] | <u>p = 0,11</u> |
| <u>Carga viral alta</u> | 78% (231/295) | 88% (229/260) | -9,7% [-15,9%; -3,6%] | <u>p = 0,002</u> |

Carga viral baja = ≤ 800.000 UI/ml; carga viral alta = > 800.000 UI/ml.
RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC negativa) hacia la semana 4.

En la actualidad, cuando el tratamiento se acorta a 16 semanas, no está claro que una dosis más alta de Copegus (por ejemplo, 1.000/1.200 mg/día según el peso corporal), se traduzca en una mayor RVS, que la dosis de 800 mg/día.

Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociada con un mayor riesgo de recaída (véase Tabla 6).

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

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

Tabla 6. Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipos 2 ó 3 con una respuesta viral rápida.

| <u>Ensayo NV17317</u> | | | | |
|----------------------------|--|--|--|----------------|
| | <u>Copegus 800 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 16 semanas</u> | <u>Copegus 800 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 24 semanas</u> | <u>Diferencia de tratamiento IC95%</u> | <u>Valor p</u> |
| <u>Genotipos 2 ó 3 RVR</u> | 15% (67/439) | 6% (23/386) | 9,3% [5,2%; 13,6%] | p < 0,0001 |
| <u>Carga viral baja</u> | 6% (10/155) | 1% (2/141) | 5% [0,6%; 10,3%] | p = 0,04 |
| <u>Carga viral alta</u> | 205 (57/284) | 9% (21/245) | 11,5% [5,6%; 17,4%] | p = 0,0002 |

RVR = respuesta viral rápida.

Resultados de los ensayos en pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

En el ensayo MV17150, los pacientes no respondedores a tratamiento previo con interferón alfa-2b pegilado más ribavirina fueron distribuidos en forma aleatoria en cuatro tratamientos diferentes:

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

Todos los pacientes recibieron Copegus (1.000 o 1.200 mg/día) en asociación con peginterferón alfa-2a. Todos los grupos incluyeron una fase de seguimiento de 24 semanas sin tratamiento.

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

Las diferencias en la respuesta virológica sostenida en función de la duración del tratamiento, características demográficas y mejor respuesta a la terapia previa se presentan en la Tabla 7.

LUIS A. CRISTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.189

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

8848



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

| | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 o 48 semanas (n= 942) pacientes con RV en semana 12¹ (n= 876) | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 semanas (n= 473) RVS en pacientes con RV en semana 12² (n= 100) | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 48 semanas (n= 469) RVS en pacientes con RV en semana 12² (n= 57) |
|---------------------------|--|--|---|
| General | 18% (157/876) | 57% (57/100) | 35% (20/57) |
| Carga viral <u>baja</u> | 35% (56/159) | 63% (22/35) | 38% (8/21) |
| Carga viral <u>alta</u> | 14% (97/686) | 54% (34/63) | 32% (11/34) |
| Genotipos 1/4 | 17% (140/846) | 55% (52/94) | 35% (16/46) |
| Carga viral <u>baja</u> | 35% (54/154) | 63% (22/35) | 37% (7/19) |
| Carga viral <u>alta</u> | 13% (84/663) | 52% (30/58) | 35% (9/26) |
| Genotipos 2/3 | 58% (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Carga viral <u>baja</u> | (2/5) | - | (1/2) |
| Carga viral <u>alta</u> | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Estado de cirrosis | | | |
| -Cirrosis | 8% (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| -Sin cirrosis | 22% (137/633) | 59% (51/87) | 34% (17/50) |

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

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

8848



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

| | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 o 48 semanas (n= 942) pacientes con RV en semana 12 ¹ (n= 876) | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 72 semanas (n= 473) RVS en pacientes con RV en semana 12 ² (n= 100) | Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 360/180 o 180 µg 48 semanas (n= 469) RVS en pacientes con RV en semana 12 ² (n= 57) |
|---|---|---|--|
| Mejor respuesta durante tratamiento previo | | | |
| -Regresión del ARN del VHC ≥ 2 \log_{10} | 28% (34/121) | 68% (15/22) | (6/12) |
| -Regresión del ARN del VHC < 2 \log_{10} | 12% (39/323) | 64% (16/25) | (5/14) |
| -Sin mejor respuesta previa | 19% (85/432) | 49% (26/53) | 29% (9/31) |

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

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

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

En el ensayo HALT-C, los pacientes con hepatitis C crónica y con fibrosis avanzada o cirrosis que no respondieron al tratamiento anterior con interferón alfa o con interferón alfa pegilado en monoterapia o en asociación con ribavirina, fueron tratados con 180 µg de peginterferón alfa-2a por semana y 1.000/1.200 mg de Copegus por día. Los pacientes en los que se alcanzaron niveles indetectables de ARN VHC después de 20 semanas de tratamiento continuaron la terapia combinada con peginterferón alfa-2a más Copegus durante un total de 48 semanas y posteriormente fueron observados durante 24 semanas después de su finalización. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida varió dependiendo del régimen de tratamiento previo (véase Tabla 8).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.789

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

Tabla 8. Respuesta virológica sostenida en HALT-C por régimen de tratamiento previo en población no respondedora.

| <u>Tratamiento previo</u> | <u>Copegus 1.000/1.200 mg y peginterferón alfa-2a 180 µg 48 semanas</u> |
|---|---|
| <u>Interferón</u> | <u>27% (70/255)</u> |
| <u>Interferón pegilado</u> | <u>34% (13/38)</u> |
| <u>Interferón más ribavirina</u> | <u>13% (90/692)</u> |
| <u>Interferón pegilado más ribavirina</u> | <u>11% (7/61)</u> |

Pacientes con VHC y niveles normales de ALT

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

Niños y adolescentes

En el ensayo CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) promovido por un Investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6-18 años) con infección crónica por VHC con 100 µg/m² de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez por semana y Copegus 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) ó 48 semanas (resto de genotipos). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los mencionados para adultos.

Pacientes coinfectados con VIH-VHC

La respuesta virológica de pacientes tratados con la combinación de Copegus y peginterferón alfa-2a en relación con el genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes coinfectados con VIH-VHC se resume en la Tabla 9.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.109

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

8848

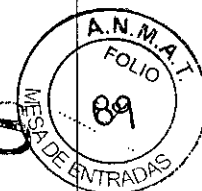


Tabla 9. Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento, en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de ser tratados con Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a.

| Ensayo NR15961 | | | |
|----------------------------|---|--|---|
| | Interferón alfa-2a 3 MUI Y Copegus 800 mg 48 semanas | Peginterferón alfa-2a 180 µg Y Placebo 48 semanas | Peginterferón alfa-2a 180 µg Y Copegus 800 mg 48 semanas |
| Todos los pacientes | 12% (33/285)* | 20% (58/286)* | 40% (116/289)* |
| Genotipo 1 | 7% (12/171) | 14% (24/175) | 29% (51/176) |
| <u>Carga viral baja</u> | 19% (8/42) | 38% (17/45) | 61% (28/46) |
| <u>Carga viral alta</u> | 3% (4/129) | 5% (7/130) | 18% (23/130) |
| Genotipos 2-3 | 20% (18/89) | 36% (32/90) | 62% (59/95) |
| <u>Carga viral baja</u> | 27% (8/30) | 38% (9/24) | 61% (17/28) |
| <u>Carga viral alta</u> | 17% (10/59) | 35% (23/66) | 63% (42/67) |

Carga viral baja = < 800.000 UI/ml; carga viral alta = > 800.000 UI/ml.

* Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus Interferón alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg: *Odds Ratio* (IC 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54), valor p (estratificado por el Test de *Cochran-Mantel-Haenszel*) = < 0,0001.

Peginterferón alfa-2a 180 µg + Copegus 800 mg versus peginterferón alfa-2a 180 µg: *Odds Ratio* (IC 95%) = 2,89 (1,93 a 4,32), valor p (estratificado por el Test de *Cochran-Mantel-Haenszel*) = < 0,0001.

Interferón alfa-2a 3 MUI + Copegus 800 mg versus peginterferón alfa-2a 180 µg: *Odds Ratio* (IC 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor p (estratificado por el Test de *Cochran-Mantel-Haenszel*) = < 0,0084.

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo 1 y con VIH se comparó el tratamiento utilizando peginterferón alfa-2a 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg) /1.200 mg (> 75 kg) de Copegus por día durante 48 semanas. El ensayo no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de Copegus concordaron con los observados con el tratamiento de combinación de peginterferón alfa-2a más Copegus y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el grupo de la dosis alta de Copegus.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

8848



Ribavirina en combinación con interferón alfa-2a

La eficacia terapéutica de interferón alfa-2a en monoterapia y en asociación con ribavirina oral, se comparó en ensayos clínicos en pacientes sin tratamiento previo y en aquellos con recaída, que presentaban hepatitis C crónica virológica, bioquímica e histológicamente documentada. Seis meses después de finalizar el tratamiento, se evaluó la respuesta bioquímica y virológica sostenida, así como la de la mejoría histológica.

En los pacientes en recaída (M23136; n = 99), se observó un aumento de 10 veces (del 4% al 43%; p < 0,01), estadísticamente significativo, en la respuesta sostenida virológica y bioquímica. El perfil favorable del tratamiento combinado también se reflejó en las tasas de respuestas relativas en función del genotipo del VHC o de la carga viral basal.

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La ribavirina se absorbe rápidamente después de la administración oral de una dosis única de Copegus (mediana de T_{máx} = 1-2 horas). La vida media de eliminación promedio de ribavirina después de dosis únicas de Copegus oscila entre 140 a 160 horas. Datos obtenidos de la bibliografía sobre ribavirina, indican que su absorción es amplia, excretándose por las heces alrededor del 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. Después de dosis únicas de 200-1200 mg existe aproximadamente una relación lineal entre la dosis y el ABC_{if}.

El clearance oral aparente medio de ribavirina después de dosis únicas de 600 mg de Copegus oscila entre 22 y 29 litros/hora. Tras la administración de Copegus el volumen de distribución es de unos 4.500 litros. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

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

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

Interacciones con alimentos

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

Distribución


Luego de la administración de dosis orales únicas de Copegus, se ha observado una elevada variabilidad en la farmacocinética inter e intraindividual de la ribavirina (variabilidad intraindividual de $\leq 25\%$ tanto en el ABC como en la C_{máx}), que puede deberse al amplio metabolismo de primer paso y a su distribución dentro y fuera del compartimiento vascular.

El estudio más completo sobre el transporte de la ribavirina en los compartimientos 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.


Biotransformación

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

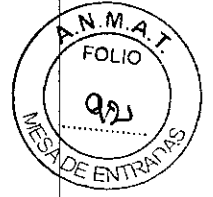
Basado en datos bibliográficos, tras administración repetida, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, siendo la relación del ABC_{12h} 6 veces mayor luego de dosis múltiples que con dosis únicas. Después de la administración oral de 600 mg dos veces por día, el estado estacionario se alcanzó en unas cuatro semanas, obteniéndose una concentración plasmática media de unos 2.200 ng/ml.



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



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



8848

Eliminación

Luego de interrumpir el tratamiento, la vida media fue de aproximadamente 300 horas, reflejando probablemente una lenta eliminación desde los compartimientos no plasmáticos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

Para esta población de pacientes, se debe consultar el Prospecto Información para Profesionales de los medicamentos que se indican en combinación con Copegus.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Copegus en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (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.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance aparente de la ribavirina se encuentra reducido en pacientes con clearance de creatinina ≤ 50 ml/min, incluyendo a aquéllos con Enfermedad Renal Terminal (ERT) en hemodiálisis crónica, que presentan aproximadamente un 30% del valor presentado en pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 80 ml/min). En base a un pequeño estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina ≤ 50 ml/min) que recibieron dosis diarias reducidas de Copegus 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 tratados con la dosis estándar de Copegus.

En pacientes con ERT en hemodiálisis crónica y que recibieron dosis diarias de 200 mg de Copegus, se observó una exposición media de ribavirina (ABC) que era aproximadamente un 20% menor en comparación con el valor presentado en pacientes con función renal normal tratados con la dosis diaria estándar de 1.000/1.200 mg de Copegus. 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, importantes cantidades de ésta no se eliminan en forma efectiva por hemodiálisis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave que recibieron las dosis evaluadas en este estudio se observó un aumento de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos.

Basándose en los modelos farmacocinéticos y simulaciones, se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa (véase Posología y formas de administración). Se espera que estas modificaciones de dosis proporcionen niveles plasmáticos de ribavirina comparables con los alcanzados en pacientes con función renal normal que recibieron las dosis estándar de Copegus. La mayoría de las dosis recomendadas se obtuvieron de modelos y simulaciones FC y no se han estudiado en ensayos clínicos.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.135.788

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

8848



Pacientes con insuficiencia hepática

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

Análisis farmacocinético poblacional

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional utilizando los valores de concentración plasmática obtenidos de cinco ensayos clínicos. Mientras que el peso corporal y la raza resultaron ser covariables estadísticamente significativas en el modelo de clearance, sólo el efecto del peso corporal resultó clínicamente significativo. El clearance se incrementó en función del peso corporal y se calculó que variaba de 17,7 a 24,8 l/hora en un rango de peso de 44 a 155 kg. El clearance de creatinina (de un nivel tan bajo como 34 ml/min) no afectó al clearance de ribavirina.

Transferencia a través del esperma

Se ha estudiado la transferencia de ribavirina a través del esperma. Las concentraciones de ribavirina en esperma son aproximadamente el doble de las registradas en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de mantener relaciones sexuales con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada 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 fue embriotóxica y/o teratogénica en dosis muy por debajo de la dosis recomendada en seres humanos. 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 incremento de la dosis del fármaco. Se redujo la sobrevivencia de los fetos y de las crías.

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

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de ribavirina en roedores y perros, se observaron recuentos reducidos de leucocitos y/o linfocitos; en los estudios de administración subcrónica en monos, estas disminuciones fueron sólo transitorias. Los estudios de toxicidad de 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. Después de la administración de dosis múltiples de ribavirina en perros, se verificó un aumento de la dilatación/necrosis de las criptas intestinales del duodeno, así como inflamación crónica del intestino delgado y ulceración del íleon.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

En los estudios de dosis múltiples en ratones para investigar efectos testiculares y sobre el esperma inducidos por la ribavirina se produjeron alteraciones del esperma con 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 cierta actividad genotóxica. La ribavirina fue activa en un Ensayo de Transformación *in vitro* y se registró 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 intensidad leve a moderada reversible, de gravedad superior a la producida por cada principio activo por separado.

Posología y formas de administración

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

Se debe consultar también los Prospectos Información para Profesionales de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus para el tratamiento de la hepatitis C.


Formas de administración


Los comprimidos recubiertos de Copegus se administran por vía oral, distribuidos en dos tomas diarias (mañana y noche) y coincidiendo con la ingesta de alimentos. Debido al potencial teratogénico de la ribavirina, los comprimidos no se deben romper ni triturar.

Posología

Dosis a administrar

La dosis de Copegus se basa en el peso corporal del paciente, *genotipo viral* y en el *producto que se utiliza en combinación* (véase Tabla 10). Los comprimidos de Copegus se administran por vía oral, en dos tomas (mañana y noche) con la comida.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.718


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

8848

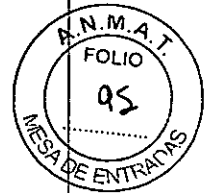


Tabla 10. Recomendaciones posológicas para Copegus según el medicamento utilizado en combinación.

| <u>Medicamento utilizado en combinación</u> | <u>Dosis diaria de Copegus</u> | <u>Cantidad de comprimidos de 200 mg</u> |
|---|--|--|
| <u>Antivirales de acción directa (AAD)</u> | < 75 kg = 1.000 mg | 5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) |
| | => 75 kg = 1.200 mg | 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche) |
| <u>Peginterferón alfa-2a con ADD</u> | < 75 kg = 1.000 mg | 5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) |
| | => 75 kg = 1.200 mg | 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche) |
| <u>Peginterferón alfa-2a sin ADD</u> | <u>Genotipos 2/3 sin tratamiento previo</u> <u>Genotipos 2/3/4 coinfectados por VIH</u> 800 mg | 4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche) |
| | <u>Genotipos 1/4</u> <u>Genotipos 2/3 tratados previamente</u> <u>Genotipo 1 coinfectados por VIH</u> < 75 kg = 1.000 mg => 75 kg = 1.200 mg | 5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche) |
| <u>Interferón alfa-2a sin ADD</u> | < 75 kg = 1.000 mg | 5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) |
| | => 75 kg = 1.200 mg | 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche) |
| <u>Peginterferón alfa-2b con o sin ADD</u> | < 65 kg = 800 mg | 4 x 200 mg (2 por la mañana, 2 por la noche) |
| | 65 – 80 kg = 1.000 mg | 5 x 200 mg (2 por la mañana, 3 por la noche) |
| | 81 – 105 kg = 1.200 mg | 6 x 200 mg (3 por la mañana, 3 por la noche) |
| | > 105 kg = 1.400 mg | 7 x 200 mg (3 por la mañana, 4 por la noche) la noche) |

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.338.749

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

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, antecedentes de tratamiento previo o de la respuesta a la terapia.

Se debe consultar el Prospecto Información para Profesionales de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus.

Ajuste de la dosis ante reacciones adversas

La modificación de la dosis de Copegus 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 ajustarse o interrumpirse, si es apropiado, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya en gravedad. La Tabla 11 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 11. Normas de modificación de la dosis para el manejo de la anemia debida al tratamiento.

| <u>Valores de laboratorio</u> | <u>Reducir la dosis de Copegus a [1] [2] si:</u> | <u>Interrumpir el tratamiento con Copegus si:</u> |
|---|---|---|
| <u>Hemoglobina en pacientes sin antecedentes de cardiopatía</u> | <u>< 10 g/dl</u> | <u>< 8,5 g/dl</u> |
| <u>Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable</u> | <u>Disminución de la hemoglobina \geq 2 g/dl durante cualquier período de 4 semanas en el tratamiento (reducción permanente de la dosis)</u> | <u>< 12 g/dl después de 4 semanas de reducción de la dosis</u> |

[1] Para pacientes que reciban una dosis de 1.000 mg (> 75 kg) ó 1.200 mg (> 75 kg), la dosis de Copegus 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, Copegus puede reiniciarse con 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) – 1.000 mg (65 – 80 kg) – 1.200 mg (81 – 105 kg) o de 1.400 mg (> 105 kg), la primera reducción de la dosis de Copegus es de 200 mg/día (excepto en pacientes que reciban la dosis de 1.400 mg, la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día). Si es necesario, la segunda reducción de la dosis de Copegus es de 200 mg/día adicional. Los pacientes cuya dosis de Copegus se reduzca a 600 mg diarios recibirán un comprimido de 200 mg por la mañana y dos comprimidos de 200 mg por la noche.

Se debe consultar el Prospecto Información para Profesionales de peginterferón alfa-2a o interferón alfa para obtener datos adicionales sobre el ajuste de dosis e interrupción del tratamiento en caso de reacción adversa grave potencialmente relacionada con estos medicamentos.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

Poblaciones especiales

Uso en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

No se recomienda el tratamiento con Copegus en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no existen datos suficientes de seguridad y eficacia en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Sólo se dispone de información limitada de eficacia y seguridad en niños y adolescentes (6 – 18 años) en asociación con peginterferón alfa-2a. Se necesita una evaluación del riesgo/beneficio caso a caso respecto de la utilización de Copegus en niños (véase Precauciones y advertencias).

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

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

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 Copegus en pacientes con clearance de creatinina menor o igual a 50 ml/min como se muestra en la Tabla 12 (véase también Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Tabla 12. Modificación de la dosis por insuficiencia renal.

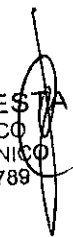
| <u>Clearance de creatinina</u> | <u>Dosis de Copegus (diaria)</u> |
|--------------------------------|--|
| <u>30 a 50 ml/min</u> | <u>Alternar las dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días</u> |
| <u>Menos de 30 ml/min</u> | <u>200 mg diarios</u> |
| <u>Hemodiálisis</u> | <u>200 mg diarios</u> |


El tratamiento se debe iniciar (o continuar si el daño renal se desarrolla durante el mismo) con extrema precaución y vigilando estrechamente las concentraciones de hemoglobina, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas durante su transcurso (véase Precauciones y advertencias).

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

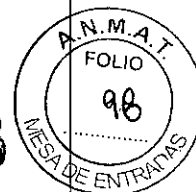
Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La función hepática no afecta a la farmacocinética de la ribavirina (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Copegus en los pacientes con esta patología.


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


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

8848



Contraindicaciones

Copegus está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas (véase Precauciones y advertencias). No se debe iniciar el tratamiento con Copegus hasta que se haya obtenido un resultado negativo en un test de embarazo, realizado inmediatamente antes del comienzo del tratamiento.
- Mujeres en período de lactancia (véase Precauciones y advertencias).
- Antecedentes de enfermedad cardíaca grave preexistente, incluida la cardiopatía inestable o no controlada, durante los seis meses previos (véase Precauciones y advertencias).
- Hemoglobinopatías (por ejemplo: talasemia, anemia de células falciformes).
- Pacientes con insuficiencia renal crónica o clearance de creatinina < 50 ml/min (excepto que realicen hemodiálisis).
- Pegasys y la terapia combinada con Copegus están contraindicados en pacientes con descompensación hepática.
- Está contraindicada la iniciación del tratamiento con peginterferón alfa-2a en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH que tienen cirrosis hepática y *Child-Pugh* superior a 5, a menos que este puntaje mayor sea el resultado de una hiperbilirrubinemia indirecta inducida por fármacos como atazanavir o indinavir y que todos los otros puntajes correspondan a una clasificación *Child-Pugh* igual a 1 (véase el prospecto de envase de peginterferón alfa-2a para la clasificación de *Child-Pugh*).

Se debe consultar también el Prospecto Información para Profesionales de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus para las contraindicaciones relacionadas con los mismos.

Precauciones y advertencias

Copegus no se debe utilizar en monoterapia.

Tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa

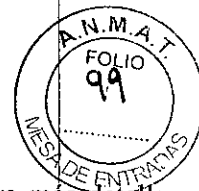
Existen varias reacciones adversas graves asociadas con el tratamiento con ribavirina en combinación con peginterferón alfa. Éstas incluyen:

- Efectos psiquiátricos graves y del sistema nervioso central (tales como, depresión, ideación suicida, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.).
- Trastornos oculares graves.
- Trastornos dentales y periodontales.
- Inhibición del crecimiento en niños y adolescentes que puede ser irreversible en algunos pacientes.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

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

8848



Se debe consultar el Prospecto Información para Profesionales de peginterferón alfa para más detalles sobre las recomendaciones de monitorización y manejo respecto de estas reacciones adversas antes de iniciar el tratamiento.

Riesgo teratogénico (véase Fertilidad, embarazo y lactancia)

Antes de iniciar el tratamiento con ribavirina, el médico debe informar al paciente en forma comprensible sobre el riesgo teratogénico de este producto, 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, véase 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 (véase Características farmacológicas – Propiedades; 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 1.000/1.200 mg de Copegus durante 48 semanas en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los tratados en asociación con interferón alfa-2a. Cuando se coadministraron 200 mg de Copegus 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 con Copegus 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, Copegus 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 (véase Posología y formas de administración). Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o alteraciones arrítmicas previas o actuales deben ser estrechamente vigilados. En aquellos con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda la realización de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente a la terapia convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento.

Se ha descrito en la bibliografía que después de la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas luego de la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer después de la reinstauración de cada terapia por separado (véase Interacciones).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.785

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

La coadministración de Copegus y peginterferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en aquéllos que lo interrumpieron debido a acontecimientos adversos hematológicos. Los profesionales sanitarios que consideren tratar a estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto de los beneficios del retratamiento.

Reacción aguda de hipersensibilidad

Si se produjera una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe interrumpirse inmediatamente la administración de Copegus e instaurarse medicación adecuada. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la suspensión del tratamiento.

Función hepática

En los pacientes que muestren evidencia de descompensación hepática durante la terapia, se debe interrumpir el tratamiento con Copegus 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 una elevación de la bilirrubina directa, el tratamiento se debe suspender.

Insuficiencia renal


La farmacocinética de ribavirina está alterada en pacientes con insuficiencia renal, debido a la reducción del clearance aparente en estos pacientes. Por consiguiente, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Copegus, para determinar preferentemente el clearance de creatinina. En pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl o con clearance 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 Copegus en estos pacientes (véanse *Posología y formas de administración*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Las concentraciones de hemoglobina se deben vigilar en forma intensiva durante el tratamiento, adoptando las medidas correctoras que se consideren oportunas (véase *Posología y formas de administración*).

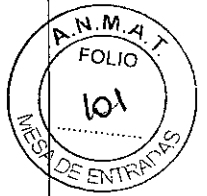
Trasplante

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a y Copegus 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 Copegus.


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


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

8848



Coinfección por VHC/ VIH

Consulte el Prospecto Información para Profesionales de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen en forma concomitante con 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 fármacos. En el ensayo NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue de 3% (12/398).

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 coinfectados con cirrosis avanzada, en tratamiento con TARGA también pueden presentar un riesgo aumentado de descompensación hepática y posible muerte si se tratan con Copegus 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 añade peginterferón alfa-2a y Copegus con TARGA (véase *Interacciones*).

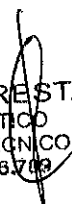
No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (véase *Interacciones*).


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 várices, deterioro de la función de síntesis hepática; por ejemplo, índice de *Child-Pugh* 7 o mayor). El puntaje 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 Copegus en combinación con otros medicamentos en pacientes con descompensación hepática.

No se recomienda la coadministración de Copegus y didanosina debido al riesgo de toxicidad mitocondrial (véase *Interacciones*). Además, se debe evitar la administración conjunta de Copegus y estavudina para limitar el riesgo de enmascarar una toxicidad mitocondrial.

Pruebas de laboratorio

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


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.709


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

8848



Los siguientes valores basales pueden considerarse como aceptables antes de empezar el tratamiento con Copegus:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres); ≥ 13 g/dl (varones).

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/ μ l. Por lo 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 6 meses siguientes a su finalización. Las parejas de sexo femenino de pacientes varones se deben someter a un test de embarazo convencional mensualmente durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a su terminación.

Copegus 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 predispuestos.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el curso del tratamiento de Pegasys más ribavirina, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes de 5 a 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (véase Reacciones adversas).

A los 2 años posteriores al tratamiento, el 16% de los pacientes pediátricos continuaba con 15 percentiles o más por debajo de su curva de peso basal y el 11% con 15 percentiles o más por debajo de su curva de altura.

A los 5 o 6 años después del tratamiento, los pacientes pediátricos estaban con 15 percentiles o más por debajo de su línea de base a los 2 años posteriores al tratamiento, o bien habían regresado a los percentiles de altura basal o había sido identificado un factor causal no relacionado con el tratamiento. Los datos del seguimiento a largo plazo sugieren que es poco probable que el tratamiento combinado de Pegasys y ribavirina se asocie con una inhibición del crecimiento sostenido en los niños. El beneficio esperado del tratamiento debe ser cuidadosamente sopesado contra los hallazgos de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos sobre una base caso por caso (véase Reacciones adversas).

- Es importante considerar que la terapia de combinación indujo inhibición del crecimiento durante el tratamiento.
- Este riesgo debe sopesarse frente a las características de la enfermedad del niño, tales como, evidencia de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente en la progresión de la enfermedad, así como los factores pronóstico de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Copegus 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 Copegus podrían afectar esta capacidad. Para mayor información consulte el Prospecto Información para Profesionales de los fármacos empleados utilizados en combinación con Copegus.

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 embriocida, manifestado incluso en dosis bastante más bajas que la dosis recomendada en seres humanos. 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 sobrevida de los fetos y de las crías.

Pacientes de sexo femenino


Copegus no debe administrarse en mujeres embarazadas (véanse *Contraindicaciones*; y *Precauciones y advertencias*). Las pacientes deben tomar precauciones especiales para evitar el embarazo. El tratamiento con Copegus 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 lo tanto, es especialmente importante que las mujeres en edad fértil utilicen dos métodos anticonceptivos eficaces simultáneamente, durante el tratamiento y los 6 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar test de embarazo en forma rutinaria mensualmente. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes a su interrupción, 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 tratados con Copegus. 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 espermatozoides en dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides 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 dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Copegus y durante 6 meses después de su finalización. 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.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780



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

Lactancia

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

Interacciones

Se realizaron estudios de interacción con ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b y antiácidos. Las concentraciones de ribavirina son similares, tanto cuando se administra sola o simultáneamente con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2a.

Las interacciones pueden producirse dos meses (5 veces la vida media de ribavirina) después del tratamiento con Copegus, debido a su prolongada vida media.

Enzimas P450


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 sobre toxicidad no indican inducción enzimática hepática por parte de ribavirina. Por lo 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 simeticona; el ABC₀ disminuyó un 14%. Es posible que esta reducción 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 consideró clínicamente relevante.

Análogos de nucleósidos

Se ha demostrado *in vitro* que la ribavirina inhibe la fosforilación de zidovudina y estavudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, estos resultados *in vitro* sugieren la posibilidad de que el uso concomitante de Copegus con zidovudina o estavudina podría dar lugar a un aumento de la viremia plasmática del VIH. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente los niveles plasmáticos de ARN del VIH en los pacientes tratados con Copegus en forma simultánea con alguno de estos fármacos. Si los niveles del ARN del VIH aumentan, la administración concomitante de Copegus e inhibidores de la transcriptasa inversa debe ser reconsiderada.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.704



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

8848



Didanosina (ddI)

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 insuficiencia hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia/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 Copegus y peginterferón alfa-2a con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración simultánea de Copegus 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 (véase *Precauciones y advertencias*).

Pacientes coinfectados con VIH-VHC

No se observó evidencia aparente de interacción farmacológica en 47 pacientes coinfectados VIH-VHC que completaron un subestudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de la ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (lamivudina y zidovudina o estavudina). No obstante, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza eran bastante amplios. La exposición plasmática de la ribavirina no parecía que estuviera 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 simultáneo de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (véase *Precauciones y advertencias*). 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 antecedentes conocidos de anemia inducida por zidovudina.

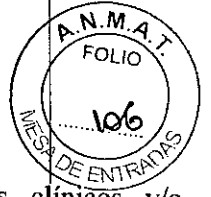
Reacciones adversas

El principal problema de seguridad de la ribavirina es la anemia hemolítica que ocurre dentro de las primeras semanas de tratamiento. La anemia hemolítica asociada con el tratamiento con ribavirina puede terminar en un deterioro de la función cardíaca y/o empeoramiento de una enfermedad cardíaca preexistente. En algunos pacientes se observó un incremento de los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta debido a la hemólisis (véase *Valores de laboratorio y Precauciones y advertencias*).

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

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

8848



Las reacciones adversas mencionadas a continuación, se informaron en ensayos clínicos y/o principalmente como reacciones adversas al fármaco en notificaciones espontáneas cuando Copegus es utilizado en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a.

Las reacciones adversas notificadas por pacientes que han recibido Copegus en combinación con interferón alfa-2a son esencialmente las mismas que las comunicadas con el tratamiento de Copegus en asociación con peginterferón alfa-2a.

Se debe consultar el Prospecto Información para Profesionales de los medicamentos que se utilizan en combinación con Copegus sobre las reacciones adversas adicionales notificadas con los mismos.


Hepatitis C crónica


Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Copegus en combinación con 180 µg 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

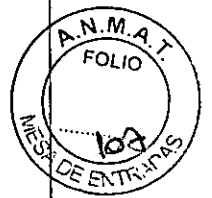
En general, el perfil de seguridad de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes no respondedores previamente fue similar al de aquéllos no tratados previamente. En un ensayo clínico con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, en el que éstos 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 con peginterferón alfa-2a y con Copegus fue 6% y 7%, respectivamente, en los grupos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente, en los de 72 semanas. En forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con peginterferón alfa-2a y con Copegus fueron más altas en los grupos de 72 semanas (13% y 15%) que en los grupos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que se retiraron de la terapia anterior con interferón alfa-2b pegilado/ribavirina debido a toxicidad hematológica fueron excluidos de la incorporación en este ensayo.

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor *Ishak* de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26% de los pacientes tenía un nivel de hemoglobina < 10 g/dl), neutropenia (30% tenía un RAN < 750/mm³) y trombocitopenia (13% tenía un recuento de plaquetas < 50.000/mm³) (véase *Precauciones y advertencias*).


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.789


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

8848




Hepatitis C crónica y coinfección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

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 Copegus y peginterferón alfa-2a: hiperlactatemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con peginterferón alfa-2a se asoció con 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+ $< 200/\mu\text{l}$ (véase el Prospecto Información para Profesionales de peginterferón alfa-2a).

La Tabla 13 muestra las reacciones adversas, notificadas en los pacientes que recibieron Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a. Las reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas sólo durante la experiencia poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocida"


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
CJN 13.336.713



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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC.

| <u>Clasificación por órganos y sistemas</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|--|----------------------------|---|--|--|---|---|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | <u>Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple</u> | <u>Infecciones de las vías respiratorias inferiores, neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel</u> | <u>Endocarditis, otitis externa</u> | | |
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | <u>Anemia, neutropenia</u> | <u>Trombocitopenia, linfadenopatía</u> | | <u>Pancitopenia</u> | <u>Anemia aplásica</u> | <u>Aplasia eritrocitaria pura</u> |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | | <u>Sarcoidosis, tiroiditis</u> | <u>Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea</u> | <u>Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica</u> | <u>Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad Vogt-Koyanagi-Harada</u> |
| <u>Trastornos endócrinos</u> | | <u>Hipotiroidismo, hipertiroidismo</u> | <u>Diabetes</u> | | | |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | <u>Anorexia</u> | | <u>Deshidratación</u> | | | |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | <u>Depresión, insomnio</u> | <u>Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido</u> | <u>Ideación suicida, alucinaciones, ira</u> | <u>Suicidio, trastornos psicóticos</u> | | <u>Manía, trastornos bipolares, ideación homicida</u> |

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.709

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

8848



Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC. (Continuación).

| <u>Clasificación por órganos y sistemas</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|---|--|--|------------------------------|---|--------------------------|---|
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Cefalea, mareos, dificultad para concentrarse</u> | <u>Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia</u> | <u>Neuropatía periférica</u> | <u>Coma, convulsiones, parálisis facial</u> | <u>Isquemia cerebral</u> | |
| <u>Trastornos oculares</u> | | <u>Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmía</u> | <u>Hemorragia retiniana</u> | <u>Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal</u> | <u>Pérdida de visión</u> | <u>Desprendimiento de retina seroso</u> |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | | <u>Vértigo, otalgia, tinnitus</u> | <u>Pérdida de audición</u> | | | |
| <u>Trastornos cardíacos</u> | | <u>Taquicardia, palpitaciones, edema periférico</u> | | <u>Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis</u> | | |

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067

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

8848

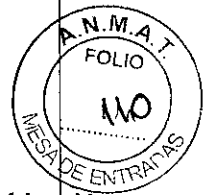




Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC. (Continuación).

| <u>Clasificación por órganos y sistemas</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|--|--|---|--|---|------------------|---|
| <u>Trastornos vasculares</u> | | <u>Sofocos, hipotensión</u> | <u>Hipertensión</u> | <u>Hemorragia cerebral, vasculitis</u> | | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | <u>Disnea, tos</u> | <u>Disnea de esfuerzo, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta</u> | <u>Broncoconstricción</u> | <u>Neumonitis intersticial con desenlace mortal, embolia pulmonar</u> | | |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Diarrea, náuseas, dolor abdominal</u> | <u>Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, estreñimiento, sequedad bucal</u> | <u>Hemorragia digestiva, queilitis, gingivitis</u> | <u>Úlcera péptica, pancreatitis</u> | | <u>Colitis isquémica, colitis ulcerativa, pigmentación de la lengua</u> |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u> | | | <u>Disfunción hepática</u> | <u>Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis</u> | | |


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



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

8848



Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC. (Continuación).

| <u>Clasificación por órganos y sistemas</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|---|--|---|------------------------|-----------------|--|--|
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | <u>Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel</u> | <u>Erupción, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos</u> | | | <u>Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme</u> | |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> | <u>Mialgia, artralgia</u> | <u>Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor óseo, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares</u> | | <u>Miositis</u> | | <u>Rabdomiólisis</u> |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | | | | | | <u>Insuficiencia renal, síndrome nefrótico</u> |
| <u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u> | | <u>Impotencia</u> | | | | |


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 14.399.700



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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Copegus principalmente en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a para pacientes con VHC. (Continuación).


| <u>Clasificación por órganos y sistemas</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|---|---|---|------------------------|--------------|------------------|-------------------------------|
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u> | Pirexia, escalofríos, dolor, astenia, fatiga, irritabilidad | Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed | | | | |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | | Pérdida de peso | | | | |
| <u>Lesiones traumáticas e intoxicaciones</u> | | | | Sobredosis | | |


Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a las anomalías en los valores de laboratorio se manejaron en su mayoría con un ajuste de la dosis (véase Posología y formas de administración). En el tratamiento combinado de peginterferón alfa-2a y Copegus hasta un 2% de los 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 del tratamiento con 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 1.000/1.200 mg de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a y hasta en el 19% de los tratados junto con interferón alfa-2a. Cuando se asociaron 800 mg de Copegus 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.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.233.789


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

8848



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 (RAN): $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) y grave (RAN: $< 0,5 \times 10^9/l$) en un 24% (216/887) y un 5% (41/887) de los pacientes que recibieron 1.000/1.200 mg de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a durante 48 semanas.

En algunos pacientes tratados con Copegus 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. En casos raros (2/755) esto se asoció con manifestación clínica (gota aguda).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH-VHC

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

Hepatitis C crónica en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos tratados con la terapia combinada de ribavirina y Pegasys mostraron retraso del crecimiento pondoestatural después de 48 semanas de tratamiento en comparación con el valor basal. Los puntajes Z para peso y talla para la edad disminuyeron durante el tratamiento, así como los percentiles de peso y talla de los pacientes en relación con la población de referencia. Al final del periodo de seguimiento de 2 años después del tratamiento, la mayoría de los sujetos recuperaron los percentiles de peso y talla inicial en las curvas de referencia de crecimiento (al inicio, los percentiles promedio para peso por edad y de altura fueron del 64% y 54%, respectivamente, y después de dos años de tratamiento, de 60% y 56%, respectivamente). Al final del tratamiento, el 43% (23 de 53) de los pacientes se caracterizó por una disminución de su percentil de peso de 15 o más, y 25% (13 de 53) por un percentil inferior para su talla de 15 o más en las curvas de referencia de crecimiento. Dos años después del tratamiento, 16% (6 de 38) permanecían en percentiles de peso de 15 o más por debajo de la curva inicial de crecimiento para el peso y talla y el 11% (4 de 38) se mantenía en un percentil de 15 o más por debajo de la curva de crecimiento estatural inicial.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 16.330.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139/067
APODERADA

De los sujetos que completaron el estudio original el 55% (21 de 38) fueron incluidos en un ensayo de seguimiento a largo plazo, hasta los 6 años posteriores al tratamiento. El estudio demostró que la recuperación postratamiento en el crecimiento a los 2 años después de finalizar la terapia se mantuvo hasta los 6 años posteriores a la misma. Para algunos sujetos que tenían más de 15 percentiles por debajo de su curva de altura basal después de 2 años de tratamiento, o bien volvieron a la curva basal comparable a percentiles de altura a los 6 años postratamiento o bien se ha identificado un factor causal no relacionado con el tratamiento. En general, los datos del seguimiento a largo plazo sugieren que es poco probable que el tratamiento con Pegasys más ribavirina esté asociado con la inhibición del crecimiento sostenido en los niños.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

En los ensayos clínicos no se han descrito casos de sobredosis con Copegus. 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 en forma efectiva por hemodiálisis.

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


Observaciones particulares


Precauciones especiales de conservación

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

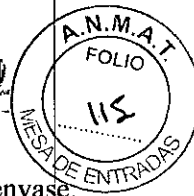
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.780


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

8848



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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 200 mg envase con 42

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

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

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

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

Fecha de la última revisión: Junio 2015.
NIta+RI+AEMPS+CDS:14.0C+15.0C.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

8848



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Copegus® 200 mg – comprimidos recubiertos -
Ribavirina
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

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

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

Contenido del Prospecto Información para el paciente

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

1. QUÉ ES COPEGUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Copegus 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).

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

Copegus se debe utilizar solamente en combinación con otros fármacos para tratar la hepatitis C. No se debe tomar solo.

Lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 10.430.708

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



2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR COPEGUS

No debe administrarse Copegus si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la ribavirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Copegus*).
- Está embarazada o en período de lactancia (*véase "Fertilidad, embarazo y lactancia"*).
- Ha tenido un ataque al corazón o ha padecido alguna otra enfermedad cardíaca grave en los últimos 6 meses.
- Padece algún trastorno de la sangre como anemia de células falciformes o talasemia (debilitamiento y destrucción de los glóbulos rojos).

Lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus.

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 Copegus en combinación con fármacos llamados interferones o interferones pegilados.

Precauciones y advertencias

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

- Usted es una mujer en edad fértil (*véase "Fertilidad, embarazo y lactancia"*).
- Usted es un hombre y su pareja femenina está en edad fértil (*véase "Fertilidad, embarazo y lactancia"*).
- Tiene problemas cardíacos, necesitará ser monitorizado estrechamente. Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes y durante el tratamiento.
- Desarrolla un problema cardíaco junto con fatiga intensa. Esto puede ser debido a la anemia causada por Copegus.
- Alguna vez ha tenido anemia (en general, el riesgo de desarrollar anemia es mayor en las mujeres en comparación con los hombres).
- Tiene alguna afección renal, ya que puede ser necesario disminuir el tratamiento.
- Ha recibido o si ha planeado recibir en un futuro próximo un trasplante de órganos (como hígado o riñón).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.338.788

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

8848



- Presenta síntomas indicativos de una reacción alérgica, tales como dificultad respiratoria, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), inflamación repentina de la piel y las membranas mucosas, picazón o sarpullidos, debe interrumpir el tratamiento con Copegus y buscar ayuda médica inmediatamente.
- Alguna vez ha tenido depresión o si durante el tratamiento con Copegus presenta síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sentimientos de tristeza, desánimo, etc.) (véase Sección 4. Posibles efectos adversos).
- Es un adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ejemplo, alcohol o drogas).
- Usted es menor de 18 años de edad. La eficacia y seguridad de Copegus en combinación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a no se han evaluado suficientemente 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 de iniciar el tratamiento con Copegus, se debe evaluar la función renal en todos los pacientes. Su médico también debe hacerle análisis de sangre antes de comenzar con Copegus. Los exámenes sanguíneos deben repetirse después de 2 y 4 semanas de tratamiento, y posteriormente, con la frecuencia que su médico considere necesaria.

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

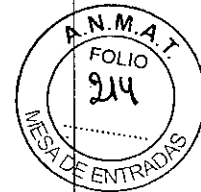
Los siguientes efectos adversos graves están en particular asociados con el uso de Copegus en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a; lea cuidadosamente el Prospecto Información para pacientes de estos medicamentos para mayor información sobre estos problemas de seguridad:

- Efectos psiquiátricos y del sistema nervioso central (tales como depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio y comportamiento agresivo, etc.). Asegúrese de buscar cuidados de emergencia si siente que se está deprimiendo o tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Quizás pueda considerar la posibilidad de pedirle a un familiar o amigo que le ayude a estar atento a señales de depresión o modificaciones en su comportamiento.
- Trastorno ocular grave.
- Trastornos dentales y periodontales: se han comunicado alteraciones en dientes y encías en pacientes tratados con la terapia combinada de Copegus y peginterferón alfa-2a. Usted debe cepillarse los dientes adecuadamente dos veces por día y tener revisiones dentales en 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067

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

8848



Uso de Copegus con otros medicamentos

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

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

La acidosis láctica (la acumulación de ácido láctico en el cuerpo, lo que lleva a la sangre a convertirse en ácido) y el deterioro de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARGA). Si usted está recibiendo tratamiento de este tipo, la administración concomitante de Copegus asociado con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a, puede aumentar el riesgo de insuficiencia hepática o acidosis láctica. Su médico lo examinará para detectar signos y síntomas relacionados.

Si está tomando zidovudina o estavudina, porque sea VIH positivo o padezca SIDA, es posible que Copegus pueda disminuir el efecto de estos medicamentos. Por lo tanto, se controlará regularmente su sangre para verificar que no empeore su infección por VIH. En caso de deterioro, su médico considerará la necesidad de interrumpir su tratamiento con Copegus. Además, los pacientes que han recibido zidovudina en combinación con Copegus e interferones alfa pueden tener aumentado el riesgo de desarrollar anemia.

No se recomienda la administración conjunta de Copegus 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 brazos y/o pies, pancreatitis) pueden ocurrir con más frecuencia.

Los pacientes que están recibiendo azatioprina en combinación con Copegus y peginterferón tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos sanguíneos graves.

Lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus.

La ribavirina puede permanecer en su organismo hasta 2 meses; por lo tanto, consulte con su médico antes de comenzar el tratamiento con cualquiera de los medicamentos mencionados en este Prospecto Información para el paciente.

Toma de Copegus con alimentos y bebidas

Los comprimidos de Copegus se toman generalmente dos veces por día (mañana y noche) con alimentos y deben tragarse enteros.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 19.338.788

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

8848



Copegus puede ser 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 quedarse embarazada durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al mismo. Copegus puede dañar el esperma y de este modo perjudicar al embrión (niño en desarrollo). Por consiguiente, si usted es un **hombre**, es muy importante que su pareja evite quedarse embarazada durante su tratamiento y durante los 6 meses posteriores al mismo.

Si usted es una **mujer** en edad fértil y va a recibir tratamiento con Copegus, debe realizarse una prueba de embarazo y ésta debe ser negativa antes de iniciar el tratamiento, cada mes durante su transcurso y durante los 6 meses siguientes a su finalización. Usted debe utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a su interrupción. Consulte esto con su médico. Si su pareja masculina está tomando Copegus, lea a continuación "*Si usted es un hombre...*".

Si usted es un **hombre** y se encuentra en tratamiento con Copegus, 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 6 meses siguientes a su finalización. Usted o su pareja deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a su interrupción. Consulte esto con su médico. Lea "*Si usted es una mujer...*" si su pareja femenina está en tratamiento con Copegus.

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

Lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus para el tratamiento de la hepatitis C.

Conducción y uso de máquinas

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

Sin embargo, los otros medicamentos utilizados con Copegus pueden tener un efecto. Revise el Prospecto Información para el paciente de los otros fármacos empleados en combinación con Copegus.

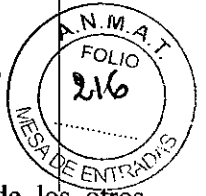
3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON COPEGUS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico; él es quien decidirá la dosis correcta dependiendo de su peso, del tipo de virus y de otros fármacos que esté usando en combinación con Copegus. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

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

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

8848



La dosis recomendada de Copegus oscila entre 800 mg a 1.400 mg/día, dependiendo de los otros medicamentos que esté usando en combinación con Copegus:

- 800 mg/día: 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la noche.
- 1.000 mg/día: 2 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la noche.
- 1.200 mg/día: 3 comprimidos por la mañana y 3 comprimidos por la noche.
- 1.400 mg/día: 3 comprimidos por la mañana y 4 comprimidos por la noche.

En el caso de tratamiento combinado con otros medicamentos, siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros fármacos.

Tome los comprimidos enteros y con alimentos.

Como la ribavirina es teratogénica (puede producir malformaciones en el feto), los comprimidos se deben manejar con cuidado y **no se deben romper ni triturar**. Si accidentalmente toca comprimidos dañados, lave a fondo con agua y jabón la parte del cuerpo que haya estado en contacto con el contenido de los comprimidos. Si el polvo entra en contacto con los ojos, enjuáguese abundantemente con agua estéril o a falta de ésta, con agua corriente.

La duración del tratamiento con Copegus 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. Consulte con su médico y siga sus recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento.

Si tiene más de 65 años de edad, debe consultar con su médico antes de usar Copegus.

Si considera que el efecto de Copegus 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 Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus.

Si toma más Copegus del que debiera

Comuníquese con su médico inmediatamente.

Si omite la dosis de Copegus

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

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

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

8848



Si interrumpe el tratamiento con Copegus

Sólo su médico puede decidir cuándo interrumpir su tratamiento. Nunca suspenda 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, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Copegus puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

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 hepática o modificaciones en otros valores analíticos.

Lea también el Prospecto Información para el paciente de los otros medicamentos utilizados en combinación con Copegus para información sobre eventos adversos de los mismos.

Los efectos adversos mencionados a continuación se han observado principalmente cuando se utilizó Copegus en combinación con interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a.

Comuníquese inmediatamente a su médico si aprecia alguna de estas reacciones adversas: dolor fuerte en el pecho, tos persistente, latidos cardíacos irregulares, 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 y del sistema linfático

Anemia (baja cantidad de glóbulos rojos), neutropenia (baja cantidad de glóbulos blancos).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Depresión (sentimiento de tristeza, desánimo, pesimismo), dificultad para dormir.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.436.789

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos, dificultad al respirar.

Trastornos gastrointestinales
Diarrea, náuseas, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Caída de pelo y reacciones en la piel (incluyendo picazón, dermatitis y sequedad de piel).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Dolor en las articulaciones y en los músculos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Fiebre, debilidad, cansancio, temblores, 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 e infestaciones
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 y del sistema linfático
Bajo recuento de plaquetas (afecta a la capacidad de coagulación) e inflamación de los ganglios linfáticos.

Trastornos endócrinos
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 ocular, inflamación de ojos y sequedad en los ojos.

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

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

Trastornos vasculares
Rubor, presión arterial baja.

LUIS A. CRÉSTA
FARMACÉUTICO
DIPECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Impotencia (incapacidad para mantener una erección).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

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

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

Infecciones e infestaciones

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 endócrinos

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 afecta a las extremidades).

Trastornos oculares

Hemorragia de la retina (parte posterior del ojo).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.226.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

8848



Trastornos del oído y del laberinto
Pérdida de audición.

Trastornos vasculares
Hipertensión (presión alta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Respiración sibilante (dificultad al respirar).

Trastornos gastrointestinales
Hemorragia gástrica, inflamación de los labios, inflamación de las encías.

Trastornos hepatobiliares
Mal funcionamiento del hígado.

Efectos adversos raros con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

Infecciones e infestaciones
Infección cardíaca, infección del oído externo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Disminución grave de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

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

Trastornos cardíacos
Ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, 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, torácicos y mediastínicos
Neumonía intersticial (inflamación de los pulmones con desenlace fatal), coágulos de sangre en los pulmones.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 14.436.789

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

8848



Trastornos gastrointestinales

Úlcera gástrica, inflamación del páncreas.

Trastornos hepatobiliares

Disfunción hepática, inflamación de los conductos biliares, esteatosis (hígado graso).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Inflamación de los músculos.

Lesiones traumáticas e intoxicaciones

Sobredosis.

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

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos del sistema inmunológico

Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica (aumento de hematomas, hemorragia, disminución de plaquetas, anemia y debilidad extrema).

Trastornos del sistema nervioso

Ictus.

Trastornos oculares

Pérdida de visión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Efectos adversos de frecuencia no conocida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Rechazo a trasplante de hígado y riñón, síndrome de Vogt Koyanagi Harada (una enfermedad rara que se caracteriza por pérdida de vista y oído, y pigmentación de la piel).

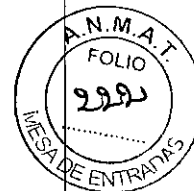
Trastornos psiquiátricos

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

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

8848



Trastornos oculares

Forma rara de desprendimiento de retina con líquido en la misma.

Trastornos gastrointestinales

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 y del tejido conjuntivo

Daño muscular grave y dolor.

Trastornos renales y urinarios

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 (Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad) el uso de Copegus junto con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2a puede producir efectos adversos como: insuficiencia hepática que puede ser mortal, neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies), pancreatitis (los síntomas pueden incluir dolor de estómago, náuseas y vómitos), acidosis láctica (aumento del ácido láctico en sangre que provoca que la sangre se vuelva ácida), gripe, neumonía, alteraciones emocionales, apatía (letargia), dolor faringolaríngeo (dolor en la parte posterior de la boca y garganta), queilitis (labios secos y agrietados), lipodistrofia adquirida (aumento de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello) y cromaturia (cambio de color de la orina).

Otros efectos adversos observados en niños y adolescentes

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el año de tratamiento con Pegasys en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. La mayoría de los niños alcanzaron la altura esperada durante los dos años después de acabar el tratamiento, y el resto dentro de los seis años después de finalizarlo. Es posible que la terapia con Pegasys pueda afectar a su altura adulta final.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

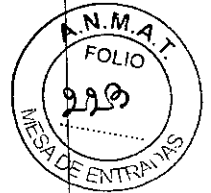
Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Copegus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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

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

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

8848



5. CONSERVACIÓN DE COPEGUS

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Copegus

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

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

Aspecto de Copegus y contenido del envase

Copegus es un comprimido recubierto ovalado de aspecto ligeramente rosado.

Se suministra en un envase con 42 comprimidos recubiertos.

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

*Fecha de la última revisión: Junio 2015.
NIta+RI+AEMPS+CDS:14.0C+15.0C.*

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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