

CLAVES DEL información de prescripción
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar

Moderiba™ (ribavirina, USP) con seguridad y eficacia. Ver completaprescripción información para Moderiba (ribavirina, USP).

Moderiba™ (ribavirina, USP) comprimidos para uso oral Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2002

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES Y EFECTOS ASOCIADOS RIBAVIRIN-

Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completo.

- **monoterapia con ribavirina, incluyendo Moderiba, no es eficaz para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica (la caja de alerta).**
- **La anemia hemolítica asociada con la terapia de ribavirina puede provocar el empeoramiento de la enfermedad cardíaca y conducir a infartos de miocardio fatales y no fatales. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa o inestables no deben ser tratados con Moderiba (2.3, 5.2, 6.1).**
- **efectos teratogénicos y embriogénicos significativos se han demostrado en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Por lo tanto, Moderiba está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en las parejas masculinas de mujeres que están embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del**

- descompensación hepática en pacientes cirróticos (4, 5.3)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los defectos de nacimiento y muerte fetal con ribavirina: No utilizar durante el embarazo y durante los 6 meses después del tratamiento. Los pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de la terapia, utilizar al menos 2 métodos anticonceptivos y someterse a pruebas de embarazo mensuales (4, 5.1, 8.1)
- El peginterferón alfa-2a / Moderiba: Los pacientes que presentan las siguientes condiciones deben ser estrechamente monitorizados y pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento:
- La anemia hemolítica se puede producir con una caída inicial importante en la hemoglobina. Esto puede resultar en empeoramiento de la enfermedad cardíaca conduce a infartos de miocardio fatales o no fatales (5.2, 6.1)
- Riesgo de insuficiencia hepática y la muerte: Controlar la función hepática durante el tratamiento y suspender el tratamiento de descompensación hepática (5.3)
- reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis, y reacciones de la piel graves tales como el síndrome de Stevens-Johnson (5.4)
- trastornos pulmonares, incluyendo deterioro de la función pulmonar y neumonitis, incluyendo casos fatales de neumonía (5.5)
- La depresión severa y la ideación suicida, trastornos autoinmunes e infecciosas, supresión de la función de la médula ósea, pancreatitis y diabetes (5)
- supresión de la médula ósea con la coadministración azatioprina (5.6)
- deterioro del crecimiento con la terapia de combinación en pacientes pediátricos (5.8)

CAMBIOS mayor reciente

Advertencias y precauciones (5.8)

12/2017

INDICACIONES Y USO

Moderiba es un análogo de nucleósido indicado para el tratamiento de la hepatitis crónica C (CHC) la infección del virus en combinación con peginterferón alfa-2a en pacientes de 5 años de edad y mayores con enfermedad hepática compensada no tratados previamente con interferón alfa, y en adultos pacientes con HCC coinfectados con el VIH (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- CHC: Moderiba se administra de acuerdo con el peso corporal y el genotipo (2.1)
- CHC con coinfección por el VIH: 800 mg por vía oral por día para un total de 48 semanas, independientemente del genotipo (2.2)
- se recomienda reducir la dosis o la interrupción en pacientes que experimentan ciertas reacciones adversas o insuficiencia renal (2.3, 2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Moderiba (ribavirina, USP) tabletas de 200 mg (3)
- Moderiba (ribavirina, USP) tabletas de 400 mg (3)
- Moderiba (ribavirina, USP) tabletas de 600 mg (3)

Contraindicaciones

- Las mujeres embarazadas y los hombres cuyas parejas están embarazadas (4, 5.1, 8.1)
 - (hemoglobinopatías)
 - La administración conjunta con didanosina (4, 7.1)
- Moderiba en combinación con peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con:
- hepatitis autoinmune (4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (frecuencia mayor que 40%) en adultos que reciben terapia de combinación son fatiga / astenia, pirexia, mialgia y dolor de cabeza. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos fueron similares a los observados en adultos. (6.1)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto Abbvie Inc. al 1-800-633-9110 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON LA DROGAS

- Los análogos de nucleósidos: Vigilar de cerca de toxicidades. Suspender inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o reducir la dosis o interferón interrumpir, ribavirina o ambos con el empeoramiento de toxicidades (7.1)
- Azatioprina: El uso concomitante de azatioprina con ribavirina se ha informado de inducir pancitopenia grave y puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad relacionado con azatioprina (7.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Registro de embarazos ribavirina (8.1)**
- **Pediatría:** La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad no han sido establecidas (8.4)
- **Insuficiencia renal:** dosis debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min (8.7)
- **Trasplante de órganos:** La seguridad y eficacia no han sido estudiados (8.10)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN paciente y guía de la medicación.

Revisado: 12/2017

Información completa: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES Y RIBAVIRIN- efectos asociados

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Chronic Hepatitis C monoinfección
- 2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH
- 2.3 Modificaciones de la dosis
- 2.4 Insuficiencia renal
- 2.5 Suspensión de las dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 Contraindicaciones

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 El embarazo

5.2 Anemia

- 5.3 Falla hepática
- 5.4 hipersensibilidad
- 5.5 Trastornos pulmonares
- 5.6 Supresión de la médula ósea
- 5.7 pancreatitis
- 5.8 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos
- 5.9 Pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Estudios clínicos Experiencia
- 6.2 Experiencia post-comercialización

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

- 7.1 Inversa nucleósidos inhibidores de la transcriptasa (NRTIs)
- 7.2 Fármacos metabolizados por citocromo P450
- 7.3 azatioprina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 El embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 uso pediátrico
- 8.5 uso geriátrico
- 8.6 Raza
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Deterioro hepático
- 8.9 Género
- 8.10 Receptores de trasplantes de
órganos

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 farmacocinética
- 12.4

Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y / o farmacología animal de

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Pacientes con hepatitis C crónica
- 14.2 Otros factores predictivos de respuesta al tratamiento
- 14.3 Chronic Hepatitis C / coinfectados pacientes con VIH

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS grave y efectos de la ribavirina-ASOCIADO

Moderiba monoterapia no es eficaz para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis C y no debe ser utilizado solo para esta indicación.

La toxicidad clínica primaria de la ribavirina es la anemia hemolítica. La anemia asociada con la terapia de ribavirina puede provocar el empeoramiento de la enfermedad cardíaca y conducir a infartos de miocardio fatales y no fatales. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa o inestables no deben ser tratados con Moderiba [véase Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1), Y Dosificación y administración (2.3)].

efectos teratogénicos y / o embriogénicos significativos se han demostrado en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Además, la ribavirina tiene una dosis múltiple vida media de 12 días, y puede persistir en compartimentos no plasmáticos durante el tiempo de 6 meses. Por lo tanto, la ribavirina, incluyendo Moderiba, está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en las parejas masculinas de mujeres que están embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la finalización de la terapia en pacientes femeninas y en parejas de pacientes masculinos sometidos a terapia con ribavirina. Al menos dos formas confiables de anticonceptivos eficaces deben ser utilizados durante el tratamiento y

1 INDICACIONES Y USO

Moderiba (ribavirina, USP) en combinación con peginterferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de los pacientes de 5 años de edad y mayores con infección crónica por virus de la hepatitis C (CHC) que han enfermedad hepática compensada y que no han sido tratados previamente con interferón alfa.

Los siguientes puntos deben ser considerados cuando se inicia la terapia de combinación Moderiba con peginterferón alfa-2a:

- Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de la terapia de combinación en pacientes con CHC y enfermedad hepática compensada, algunos de los cuales tenían evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A), y en pacientes adultos con enfermedad clínicamente estable VIH y el recuento de CD4 mayor que 100 células / mm³.
- Esta indicación se basa en el logro de niveles indetectables de ARN-ARN después del tratamiento de 24 o 48 semanas, basada en el genotipo del VHC, y el mantenimiento de una respuesta virológica sostenida (RVS) 24 semanas después de la última dosis.
- Los datos de seguridad y eficacia no están disponibles para el tratamiento de más de 48 semanas.
- La seguridad y eficacia de la ribavirina y terapia alfa-2a peginterferón no se han establecido en el hígado u otros receptores de trasplante de órganos, los pacientes con enfermedad hepática descompensada, o anteriores no respondedores a la terapia con interferón.

- No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con ribavirina para el tratamiento de las infecciones por adenovirus, RSV, parainfluenza o gripe. Moderiba no se debe utilizar para estas indicaciones. Ribavirina para la inhalación tiene un inserto de paquete separado, que debe ser consultado si se está considerando ribavirina inhalación.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Moderiba (ribavirina, USP) se debe tomar con la comida. Moderiba se debe administrar en combinación con peginterferón alfa-2a; es importante tener en cuenta que Moderiba nunca debe ser administrado como monoterapia. Ver peginterferón alfa-2a en el prospecto de todas las instrucciones respectivas peginterferón alfa-2a dosificación y administración.

2.1 Chronic Hepatitis C monoinfección

Los pacientes adultos

La dosis recomendada de comprimidos Moderiba se proporciona en la Tabla 1. La duración recomendada del tratamiento para los pacientes no tratados previamente con ribavirina e interferón es de 24 a 48 semanas.

La dosis diaria de Moderiba es de 800 mg a 1200 mg administrados por vía oral en dos dosis divididas. La dosis debe ser individualizada al paciente en función de las características basales de la enfermedad (por ejemplo, el genotipo), respuesta a la terapia, y la tolerabilidad del régimen (véase la tabla 1).

Tabla 1 El peginterferón alfa-2a y Recomendaciones de dosificación Moderiba

Hepatitis C (VHC) Genotipo	peginterferón alfa-2a Dosis * (una vez por semana)	Moderiba dosis (diario)	Duración
Los genotipos 1, 4	180 mcg	<75 kg = 1,000 mg ≥ 75 kg = 1,200 mg	48 semanas 48 semanas
Los genotipos 2, 3	180 mcg	800 mg	24 semanas
Los genotipos 2 y 3 no mostraron una mayor respuesta al tratamiento más allá de 24 semanas (ver tabla 10). Los datos sobre los genotipos 5 y 6 son insuficientes para recomendaciones de dosificación. * Ver peginterferón alfa-2a prospecto para obtener más información sobre la dosificación de peginterferón alfa-2a y administración, incluyendo modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.			

Los pacientes pediátricos

El peginterferón alfa-2a se administra como 180 mcg / 1,73m² x BSA vez a la semana por vía subcutánea, a una dosis máxima de 180 mcg, y se debe dar en combinación con ribavirina. La duración del tratamiento recomendado para pacientes con genotipo 2 o 3 es de 24 semanas y para otros genotipos es de 48 semanas.

Moderiba debe administrarse en combinación con peginterferón alfa-2a. Moderiba está disponible como una 200 mg, 400 mg y 600 mg de la tableta y por lo tanto el profesional de la

salud deben determinar si esta tableta de tamaño puede ser tragada por el paciente pediátrico. Las dosis recomendadas para Moderiba se proporcionan en la Tabla 2. Los pacientes que inician el tratamiento antes de los 18 años debe mantener la dosificación pediátrica a través de la finalización de la terapia.

Tabla 2 Recomendaciones Moderiba de dosificación para pacientes pediátricos

Peso corporal en kilogramos (kg)	Moderiba dosis diaria *	Moderiba número de comprimidos
23 - 33	400 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM
34 - 46	600 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x comprimidos de 200 mg PM **
47-59	800 mg / día	2 x 200 mg comprimidos AM ** 2 x 200 mg comprimidos PM **
60-74	1000 mg / día	2 x comprimidos de 200 mg AM ** 3 x 200 mg comprimidos PM ***
≥75	1200 mg / día	3 x 200 mg comprimidos AM *** 3 x 200 mg comprimidos PM ***
* Aproximadamente 15 mg / kg / día ** o 1 x 400 mg de la tableta *** o 1 x 600 mg de la tableta		

2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH

Los pacientes adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH es peginterferón alfa-2a 180 mcg por vía subcutánea una vez por semana y Moderiba 800 mg por vía oral diariamente durante una duración total de 48 semanas, independientemente del genotipo del VHC.

2.3 Modificaciones de la dosis

Pacientes adultos y pediátricos

Si las reacciones adversas graves o anomalías de laboratorio se desarrollan durante la terapia de combinación alfa-2a / peginterferón Moderiba, la dosis debe ser modificada o discontinuada, en su caso, hasta que las reacciones adversas desaparezcan o disminución de la gravedad. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, / peginterferón alfa-2a terapia Moderiba debe interrumpirse. Mesa 3 proporciona directrices para modificaciones de la dosis y la interrupción en base a la concentración de hemoglobina del paciente y el estado cardíaco.

Moderiba debe administrarse a la precaución a pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Los pacientes deben ser evaluados antes del comienzo de la terapia y deben ser controlados apropiadamente durante la terapia. Si hay algún deterioro del estado cardiovascular, la terapia debe interrumpirse [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

Tabla 3 Dosis Moderiba Normas de modificación en Adultos y Pediatría

El peso corporal en kilogramos (kg)	Los valores de laboratorio	
	La hemoglobina <10 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o Disminución de la hemoglobina de ≥2 g	La hemoglobina <8,5 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o La hemoglobina <12 g / dl a pesar de

	/ dl	4 semanas
--	------	-----------

	durante cualquier período de 4 semanas en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca estable	a la dosis reducida en pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable
Los pacientes adultos mayores de 18 años de edad		
cualquier peso	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x tabletas de 200 mg o 1 x 400 mg de la tableta PM	Suspenda su Moderiba
Los pacientes pediátricos de 5 a 18 años de edad		
23 - 33 kg	1 x 200 mg de la tableta AM	Suspenda su Moderiba
34 - 46 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
47 - 59 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
60 - 74 kg	1 x comprimido de 200 mg AM 2 x 200 mg comprimidos pM o 1 x 400 mg de la tableta PM	
≥ 75 kg	1 x comprimido de 200 mg AM 2 x 200 mg comprimidos pM o 1 x 400 mg de la tableta PM	

Las directrices para las modificaciones de dosis Moderiba descritos en esta tabla también se aplican a las anomalías de laboratorio o reacciones adversas distintas de disminución de los valores de hemoglobina.

Los pacientes adultos

Una vez Moderiba se ha retenido ya sea debido a una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, se puede hacer un intento de reiniciar Moderiba a 600 mg al día y aumentar aún más la dosis a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda que Moderiba ser aumentada a la dosis asignada original (1.000 mg a 1.200 mg).

Los pacientes pediátricos

Tras la resolución de una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, un aumento en Moderiba dosis a la dosis original puede ser intentado dependiendo de juicio del médico. Si Moderiba se ha retenido debido a una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, se puede hacer un intento de reiniciar Moderiba en la mitad de la dosis completa.

2.4 Insuficiencia renal

La dosis diaria total de Moderiba debe reducirse para pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min; y la dosis semanal de peginterferón alfa-2a debe ser reducida para el aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min como sigue en la Tabla 4 [Ver Uso en poblaciones específicas (8.7), Farmacocinética (12.3), Y peginterferón alfa-2a prospecto].

Tabla 4 Dosis Modificación para Insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	El peginterferón alfa-2a Dosis (una vez a la semana)	Moderiba dosis (diario)
----------------------------	--	-------------------------

30 a 50 ml / min	180 mcg	Alternando dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días
Menos de 30 ml / min	135 mcg	200 mg diarios
Hemodiálisis	135 mcg	200 mg diarios

La dosis de Moderiba no debe ser modificada adicionalmente en pacientes con insuficiencia renal. Si se produjeran reacciones adversas o alteraciones de laboratorio, Moderiba debe suspenderse, en su caso, hasta que cedan las reacciones adversas o disminuir en severidad. Si la intolerancia persiste después de reiniciar Moderiba, / peginterferón alfa-2a terapia Moderiba debe interrumpirse.

están disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia renal No hay datos.

2.5 Suspensión de las dosis

La interrupción del tratamiento / Moderiba alfa-2a peginterferón debe considerarse si el paciente no ha podido demostrar por lo menos una reducción de 2 log₁₀ del valor basal en el ARN del VHC en 12 semanas de tratamiento, o los niveles de ARN del VHC indetectable después de 24 semanas de tratamiento.

El peginterferón alfa-2a / terapia Moderiba debe interrumpirse en pacientes que desarrollen descompensación hepática durante el tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Moderiba (ribavirina, USP) está disponible en forma de comprimidos para administración oral.

Cada Moderiba tableta de 200 mg contiene 200 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, la luz de color azul, recubierto con película, marcado con “200” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Cada Moderiba tableta de 400 mg contiene 400 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, medio de color azul, recubierto con película, marcado con “400” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Cada Moderiba tableta de 600 mg contiene 600 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, azul oscuro coloreado, recubierto con película, marcado con “600” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

4 Contraindicaciones

Moderiba (ribavirina, USP) está contraindicado en:

- Las mujeres que están embarazadas. Moderiba puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Moderiba está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, el paciente debe ser instruido del riesgo potencial para el feto [véase Advertencias y precauciones (5.1), *Uso en poblaciones específicas (8.1)*, *E Información para asesorar al paciente (17)*].
- Los hombres cuyas parejas están embarazadas.
- Los pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor o anemia de células falciformes).

- En combinación con didanosina. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y sintomático hiperlactatemia / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Interacciones farmacológicas (7.1)].

terapia Moderiba y la combinación de peginterferón alfa-2a está contraindicado en pacientes con:

- hepatitis autoinmune.
- descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh mayor que 6; clase B y C) en pacientes monoinfectados CHC cirróticos antes del tratamiento [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
- descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh mayor que o igual a 6) en pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH antes del tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

reacciones adversas significativas asociadas con Moderiba (ribavirina, USP) / terapia de combinación alfa-2a peginterferón incluyen depresión grave y la ideación suicida, anemia hemolítica, supresión de la función de la médula ósea, trastornos autoinmunes e infecciosas, trastornos oftalmológicos, trastornos cerebrovasculares, disfunción pulmonar, colitis, pancreatitis y diabetes.

El prospecto El peginterferón alfa-2a debe ser revisado en su totalidad para obtener información adicional antes de iniciar un tratamiento combinado.

5.1 El embarazo

Moderiba puede causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto expuesto. Ribavirina ha demostrado efectos teratogénicos y / o embriogénicos significativos en todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados. Estos efectos se produjeron a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada de ribavirina.

La terapia Moderiba no debe iniciarse a menos que un informe de una prueba de embarazo negativa se ha obtenido inmediatamente antes del comienzo previsto de la terapia. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones. Los pacientes deben ser instruidos para usar al menos dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses después del tratamiento se ha detenido. Pruebas de embarazo debe ocurrir durante la terapia mensual Moderiba y durante 6 meses después de la terapia se ha detenido [véase [la caja de alerta](#), (contraindicaciones4), *Uso en poblaciones específicas (8.1)*, *E Información para asesorar al paciente (17)*].

5.2 Anemia

La toxicidad primaria de la ribavirina es la anemia hemolítica, que se observó en aproximadamente el 13% de todos los alfa-2a-sujetos tratados con ribavirina / peginterferón en ensayos clínicos. La anemia asociada con ribavirina se produce dentro de 1 a 2 semanas de la iniciación de la terapia. Debido a que la caída inicial en la hemoglobina puede ser significativo, se recomienda que la hemoglobina o hematocrito pueden obtener de pretratamiento y en la semana 2 y la semana 4 de tratamiento o con más frecuencia si está indicado clínicamente. Los pacientes a continuación, deben ser seguidos como clínicamente apropiado. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en cualquier paciente con riesgo basal de anemia grave (por ejemplo, esferocitosis, la historia de sangrado gastrointestinal) [ver Dosificación y

administración (2.3)].

infartos de miocardio fatales y no fatales se han reportado en pacientes con anemia causada por la ribavirina. Los pacientes deben ser evaluados para la enfermedad cardíaca subyacente antes de la iniciación del tratamiento con ribavirina. Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente deberían haber electrocardiogramas se administra antes del tratamiento, y debe ser vigilado apropiadamente durante la terapia. Si hay cualquier deterioro del estado cardiovascular, la terapia debe ser suspendido o discontinuado [ver Dosificación y administración (2.3)]. Puesto que la enfermedad cardíaca puede empeorar por la anemia inducida por fármacos, los pacientes con un historial de enfermedad cardíaca significativa o inestable no deben usar Moderiba [ver *la caja de alerta* y *Dosificación y administración* (2.3)].

5.3 Falla hepática

Los pacientes crónicos de la hepatitis C (CHC) con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática y la muerte cuando se tratan con interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2a. pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y el interferón alfa-2a con o sin ribavirina parecen estar en mayor riesgo para el desarrollo de descompensación hepática en comparación con pacientes que no reciben la terapia HAART. En el Estudio NR15961 [véase Estudios clínicos (14.3)], entre 129 pacientes cirróticos CHC / VIH que reciben TARGA, 14 (11%) de estos pacientes en todos los grupos de tratamiento desarrollado descompensación hepática resultante en 6 muertes. Todos los 14 pacientes estaban en INTR, incluyendo estavudina, didanosina, abacavir, zidovudina, y lamivudina. Estos pequeños números de pacientes no permiten la discriminación entre los NRTI específico o el riesgo asociado. Durante el tratamiento, el estado clínico de los pacientes y la función hepática deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. El tratamiento con peginterferón alfa-2a / Moderiba debe interrumpirse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática [véase Contraindicaciones (4)].

5.4 hipersensibilidad

reacciones de hipersensibilidad agudas graves (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis) se han observado durante interferón alfa y ribavirina. Si se produce una reacción tales, la terapia con peginterferón alfa-2a y Moderiba debe interrumpirse inmediatamente y la terapia médico adecuado. reacciones graves de la piel que incluyen erupciones vesiculoampollosas, reacciones en el espectro del Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor) con diversos grados de la piel y la participación de la mucosa y dermatitis exfoliativa (eritrodermia) han sido reportados en pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a con y sin ribavirina.

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de reacciones graves de la piel deben interrumpir el tratamiento [véase Reacciones Adversas (6.2)].

5.5 Trastornos pulmonares

La disnea, infiltrados pulmonares, neumonitis, hipertensión pulmonar y neumonía han sido reportados durante la terapia con ribavirina e interferón. Se han producido casos esporádicos de neumonía mortal. Además, se ha informado de la sarcoidosis o la exacerbación de la sarcoidosis. Si hay evidencia de infiltrados pulmonares o deterioro de la función pulmonar, los pacientes deben ser monitorizados y, en su caso, la combinación Moderiba / peginterferón alfa-2a tratamiento debe interrumpirse.

5.6 Supresión de la médula ósea

Panцитopenia (marcada disminución en los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas) y supresión de la médula ósea han sido reportados en la literatura para ocurrir dentro de 3 a 7 semanas después de la administración concomitante de interferón pegilado / ribavirina y azatioprina. En este número limitado de pacientes (n = 8), mielotoxicidad era reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la retirada de tanto la terapia antiviral de HCV y azatioprina concomitante y no reapareció a la reintroducción de cualquiera de los tratamientos solos. El peginterferón alfa-2a, Moderiba, y azatioprina debe interrumpirse para panцитopenia, y el interferón pegilado / ribavirina no debe ser reintroducido con azatioprina concomitante [véase Interacciones farmacológicas (7.3)].

5.7 pancreatitis

Moderiba y la terapia alfa-2a peginterferón deben suspenderse en pacientes con signos y síntomas de la pancreatitis, y interrumpieron en pacientes con pancreatitis confirmada.

5.8 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos

Durante la terapia de combinación para un máximo de 48 semanas con peginterferón alfa-2a más ribavirina, se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos 5 a 17 años de edad. Las disminuciones en peso para la edad Z- anotar y talla para la edad z-score hasta 48 semanas de tratamiento en comparación con la línea de base se observaron. A los 2 años después del tratamiento, 16% de los sujetos pediátricos fueron más de 15 percentiles por debajo de su curva de peso de línea de base y 11% eran más de 15 percentiles por debajo de su curva de altura de línea de base.

Los datos disponibles a más largo plazo sobre temas que fueron seguidos hasta 6 años después del tratamiento son demasiado limitados para determinar el riesgo de la estatura adulta reducida en algunos pacientes [véase Estudios Clínicos Experiencia (6.1)].

5.9 Pruebas de laboratorio

Antes de comenzar con peginterferón alfa-2a / terapia de combinación Moderiba, hematológicos estándar y pruebas de laboratorio bioquímicas se recomiendan para todos los pacientes. pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil debe ser realizada. Los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes administrados deben tener electrocardiogramas antes del tratamiento con peginterferón alfa-2a / Moderiba.

Después de la iniciación de la terapia, las pruebas hematológicas se deben realizar a las 2 semanas y 4 semanas y pruebas bioquímicas se deben realizar a las 4 semanas. Las pruebas adicionales se debe realizar periódicamente durante la terapia. En los estudios clínicos de adultos, el CBC (incluyendo el nivel de hemoglobina y glóbulos blancos y plaquetas) y químicos (incluyendo pruebas de función hepática y ácido úrico) se midieron a 1, 2, 4, 6, y 8 semanas, y luego cada 4 a 6 semanas o más a menudo si no se encontraron anomalías. En el ensayo clínico pediátrico, las evaluaciones hematológicas y química fueron a 1, 3, 5, y 8 semanas, luego cada 4 semanas. hormona estimulante de la tiroides (TSH) se midió cada 12 semanas. pruebas de embarazo mensual debe ser realizada durante la terapia de combinación y por 6 meses después de suspender el tratamiento.

Los criterios de entrada utilizados para los estudios clínicos de ribavirina y peginterferón alfa-2a pueden ser considerados como una guía a los valores basales aceptables para la iniciación del tratamiento:

- Recuento de plaquetas mayor que o igual a 90.000 células / mm³ (tan bajo como 75.000 células / mm³ en pacientes con HCV con cirrosis o 70.000 células / mm³ en pacientes con CHC y el VIH)
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor que o igual a 1500 células / mm³
- TSH y T4 dentro de límites normales o función tiroidea controla adecuadamente
- de células CD4 + mayor que o igual a 200 células recuento mayor que o igual a 100 células / mm³, pero menos de 200 células / mm³ y el VIH-1 ARN menos de 5.000 copias / ml en los pacientes coinfectados con el VIH de células / mm³ o CD4 +
- La hemoglobina mayor o igual a 12 g / dl para las mujeres y mayor o igual a 13 g / dl para los hombres en pacientes mono infectados con HCC
- La hemoglobina mayor que o igual a 11 g / dL para las mujeres y mayor que o igual a 12 g / dl para los hombres en pacientes con CHC y el VIH

6 REACCIONES ADVERSAS

El peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina provoca una amplia variedad de reacciones adversas graves [ver *la caja de alerta y Advertencias y precauciones (5)*]. Las reacciones adversas graves o potencialmente mortales más comunes inducidas o agravadas por la ribavirina / peginterferón alfa-2a incluyen la depresión, el suicidio, la recaída de abuso de drogas / sobredosis, y las infecciones bacterianas que se producen cada a una frecuencia de menos del 1%. descompensación hepática se produjo en 2% (10/574) de los pacientes CHC / VIH [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

6.1 Estudios clínicos Experiencia

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los pacientes adultos

En los ensayos de registro pivotal NV15801 y NV15942, 886 pacientes recibieron ribavirina durante 48 semanas a dosis de 1000/1200 mg en base al peso corporal. En estos ensayos, una o más reacciones adversas graves ocurrieron en 10% de los sujetos con HCC mono infectados y en 19% de los sujetos CHC / VIH que recibieron peginterferón alfa-2a solo o en combinación con ribavirina. El evento adverso grave más común (3% en CHC y 5% en CHC / VIH) fue la infección bacteriana (por ejemplo, sepsis, osteomielitis, endocarditis, pielonefritis, neumonía).

Otras reacciones adversas graves se produjeron a una frecuencia de menos del 1% y se incluyeron: el suicidio, ideación suicida, psicosis, agresión, ansiedad, abuso de drogas y sobredosis de drogas, angina, disfunción hepática, hígado graso, colangitis, arritmia, diabetes mellitus, fenómenos autoinmunes (por ejemplo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), neuropatía periférica, anemia aplásica, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, colitis, úlcera corneal, embolia pulmonar, coma, miositis, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica, trastorno psicótico, y alucinación.

El porcentaje de pacientes en los ensayos clínicos que experimentaron uno o más eventos adversos fue del 98%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones psiquiátricas, como depresión, insomnio, irritabilidad, ansiedad y síntomas parecidos a la gripe, tales como fatiga, fiebre, mialgia, dolor de cabeza y escalofríos. Otras reacciones comunes fueron la

anorexia, náuseas y vómitos,

diarrea, artralgias, reacciones en el lugar de la inyección, la alopecia y prurito. Mesa 5 muestra tasas de eventos adversos que se producen en mayor o igual a 5% de los sujetos que recibieron la terapia de combinación de interferón pegilado y ribavirina en el ensayo clínico CHC, NV15801.

El diez por ciento de los pacientes mono infectados CHC recibir 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a en combinación con terapia discontinuada ribavirina; 16% de la terapia discontinuada CHC / VIH pacientes coinfectados. Las razones más comunes para la interrupción de la terapia fueron síndrome psiquiátrico, similar a la gripe (por ejemplo, letargo, fatiga, dolor de cabeza), dermatológicas y trastornos gastrointestinales, y anomalías de laboratorio (trombocitopenia, neutropenia, y anemia).

En general el 39% de los pacientes con CHC o CHC / VIH modificación requerida de peginterferón alfa-2a y / o ribavirina. La razón más común para modificación de la dosis de peginterferón alfa-2a en pacientes con HCC y CHC / VIH fue por anomalías de laboratorio; neutropenia (20% y 27%, respectivamente) y trombocitopenia (4% y 6%, respectivamente). La razón más común para modificación de la dosis de ribavirina en pacientes con HCC y CHC / VIH fue anemia (22% y 16%, respectivamente).

dosis alfa-2a Peginterferón se redujo en 12% de los pacientes que recibieron 1000 mg a 1200 mg de ribavirina durante 48 semanas y en el 7% de los pacientes que recibieron 800 mg de ribavirina durante 24 semanas. dosis de ribavirina se redujo en 21% de los pacientes que recibieron 1000 mg a 1200 mg de ribavirina durante 48 semanas y en el 12% de los pacientes que recibieron 800 mg de ribavirina durante 24 semanas.

hepatitis C crónica pacientes mono infectados tratados durante 24 semanas con peginterferón alfa-2a y 800 mg de ribavirina se observa que tienen una menor incidencia de acontecimientos adversos graves (3% vs. 10%), la hemoglobina de menos de 10 g / dl (3% vs. 15%), modificación de la dosis de peginterferón alfa-2a (30% vs. 36%) y ribavirina (19% vs. 38%), y de la retirada del tratamiento (5% vs. 15%) en comparación con los pacientes tratados durante 48 semanas con peginterferón alfa-2a y 1000 mg o 1200 mg de ribavirina. Por otra parte, la incidencia global de acontecimientos adversos pareció ser similar en los dos grupos de tratamiento.

Tabla 5 Reacciones Adversas incidencia mayor que o igual a 5% de los pacientes en ensayos clínicos crónica de hepatitis C (Estudio NV15801)

	CHC Terapia Combinada Estudio NV15801	
	peginterferón alfa-2a 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg comprimidos de ribavirina 48 semanas	interferón alfa-2b + 1000 mg o 1200 mg ribavirina cápsulas 48 semanas
Sistema corporal		
	N = 451	N = 443
	%	%
Trastornos en el sitio de aplicación		
reacción en el lugar de inyección	23	dieciséis
Desordenes endocrinos		
El hipotiroidismo	4	5
Los síntomas y signos similares a la		

gripe		
La fatiga / astenia	sesenta y cinco	68
Pirexia	41	55

rigores	25	37
Dolor	10	9
Gastrointestinal		
Náuseas vómitos	25	29
Diarrea	11	10
Dolor abdominal	8	9
Boca seca	4	7
Dispepsia	6	5
hematológica *		
linfopenia	14	12
Anemia	11	11
neutropenia	27	8
trombocitopenia	5	<1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	24	26
Pérdida de peso	10	10
Musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo		
Mialgia	40	49
Artralgia	22	23
Dolor de espalda	5	5
Neurológico		
Dolor de cabeza	43	49
El mareo (vértigo excluido)	14	14
deterioro de la memoria	6	5
Psiquiátrico		
Irritabilidad / Ansiedad / Nerviosismo	33	38
Insomnio	30	37
Depresión	20	28
deterioro de concentración	10	13
alteración del estado de ánimo	5	6
Trastornos del mecanismo de resistencia		
En general	12	10
Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
disnea	13	14
Tos	10	7
disnea de esfuerzo	4	7
La piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	28	33

Prurito	19	18
Dermatitis	dieciséis	13
Piel seca	10	13
Erupción	8	5
aumento de la sudoración	6	5
Eczema	5	4
Trastornos de la visión		
visión borrosa	5	2
* Anormalidades hematológicas graves (linfocitos menos de 500 células / mm ³ ; hemoglobina inferior a 10 g / dl; neutrófilos menos de 750 células / mm ³ ; plaquetas menos de 50.000 células / mm ³).		

Los pacientes pediátricos

En un ensayo clínico con 114 sujetos pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con peginterferón alfa-2a solo o en combinación con ribavirina, se requirieron modificaciones de la dosis en aproximadamente un tercio de los sujetos, más comúnmente para neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos fue similar a la observada en adultos. En el estudio pediátrico, los efectos adversos más comunes en los sujetos tratados con la terapia de combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina durante un máximo de 48 semanas eran enfermedad similar a la gripe (91%), infección del tracto respiratorio superior (60%), cefalea (64%), trastorno gastrointestinal (56%), trastorno de la piel (47%), y la reacción del sitio de inyección (45%). Siete sujetos que recibieron la combinación de peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas de terapia por razones de seguridad interrumpidas (depresión, evaluación psiquiátrica anormal, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 1, y la anemia). Los eventos adversos graves se registraron en 2 sujetos en el grupo de terapia de peginterferón alfa-2a más la combinación de ribavirina (hiperglucemia y colecistectomía).

Tabla 6 Porcentaje de sujetos pediátricos con reacciones adversas * Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento y durante 24 semanas después del tratamiento (en al menos 10% de los sujetos)

	estudio NV17424	
Clasificación de órganos del sistema	peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m ² x BSA + comprimidos de ribavirina 15 mg / kg (N = 55)	peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m ² x BSA + Placebo ** (N = 59)
	%	%
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		
Enfermedad de tipo gripal	91	81
reacción en el lugar de inyección	44	42
Fatiga	25	20

Irritabilidad	24	14
Desórdenes gastrointestinales		

trastorno gastrointestinal	49	44
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	51	39
De la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	15	10
Prurito	11	12
Musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		
Dolor musculoesquelético	35	29
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	9	12
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	11	14
* Las reacciones adversas que se muestran incluyen todos los grados de eventos clínicos adversos informados, consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco en estudio.		
** Los sujetos en el grupo de peginterferón alfa-2a más placebo que no lograron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por lo tanto, se presentan sólo los primeros 24 semanas para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia.		

En sujetos pediátricos asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de la mayoría de las reacciones adversas fue similar para todo el período de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas, y aumentó sólo ligeramente para dolor de cabeza, trastorno gastrointestinal, irritabilidad y erupción cutánea. La mayoría de las reacciones adversas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

Inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos [véase Advertencias y precauciones (5.8)].

sujetos pediátricos tratados con terapia de peginterferón alfa-2a más ribavirina combinación mostraron un retraso en el peso y la altura aumenta con hasta 48 semanas de tratamiento en comparación con la línea base.

Tanto peso por edad y altura por edad puntuaciones z, así como los percentiles de la población normativa para peso del sujeto y la altura disminuyó durante el tratamiento. Al final de 2 años de seguimiento después del tratamiento, la mayoría de los sujetos habían vuelto a la línea base percentiles curva normativos para el peso (media 64a percentil al inicio del estudio, la media del percentil 60 o a los 2 años posteriores al tratamiento) y la altura (media 54a percentil al inicio del estudio, 56a significa percentil a los 2 años después del tratamiento). Al final del tratamiento, 43% (23 de 53) de los sujetos experimentó una disminución de peso porcentual de más de 15 percentiles, y 25% (13 de 53) experimentó una disminución altura percentil de más de 15 percentiles en las curvas de crecimiento normativos. A los 2 años posteriores al tratamiento,

Treinta y ocho de los 114 sujetos incluidos en el estudio de seguimiento a largo plazo, que se extiende hasta 6 años después del tratamiento. Para la mayoría de los sujetos, la recuperación post-tratamiento en el crecimiento a los 2 años posteriores a tratamiento se mantuvo a 6 años después del tratamiento.

Las reacciones adversas comunes en CHC con coinfección por VIH (adultos)

El perfil de acontecimientos adversos de los pacientes coinfectados tratados con peginterferón alfa-2a / ribavirina en el Estudio NR15961 fue generalmente similar a la mostrada para los pacientes mono infectados en el Estudio NV15801 (Tabla 5). Eventos que se producen más frecuentemente en pacientes coinfectados fueron neutropenia (40%), anemia (14%), trombocitopenia (8%), disminución de peso (16%), y la alteración del estado de ánimo (9%).

Anormalidades de laboratorio de prueba

Los pacientes adultos

Anemia debido a la hemólisis es la toxicidad más importante del tratamiento con ribavirina. Se observó anemia (hemoglobina de menos de 10 g / dl) en el 13% de todos los pacientes tratados con la combinación de ribavirina y peginterferón alfa-2a en ensayos clínicos. La altura de caída de la hemoglobina se produjo durante las primeras 8 semanas de la iniciación del tratamiento con ribavirina [ver Dosificación y administración (2.3)].

Tabla 7 seleccionada Anormalidades de laboratorio durante el tratamiento con Ribavirina en asociación con peginterferón alfa-2a o interferón alfa-2b

Parámetro de laboratorio	El peginterferón alfa-2a + Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas (N = 887)	interferón alfa-2b + Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas (N = 443)
Los neutrófilos (células / mm³)		
1,000 <1,500	34%	38%
500 <1,000	49%	21%
<500	5%	1%
Las plaquetas (células / mm³)		
50000 - <75000	11%	4%
20000 - <50000	5%	<1%
<20000	0	0
La hemoglobina (g / dL)		
8.5 a 9.9	11%	11%
<8.5	2%	<1%

Los pacientes pediátricos

Disminuciones en la hemoglobina, neutrófilos y plaquetas pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento [ver Dosificación y administración (2.4)]. La mayoría de las anomalías de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la interrupción del tratamiento.

Tabla 8 seleccionada Anormalidades hematológicas Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento en pacientes pediátricos no tratados previamente

Parámetro de laboratorio	El peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Ribavirina tabletas 15 mg	El peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m² x BSA
---------------------------------	--	--

	/ kg	+ Placebo *
--	-------------	------------------------------

	(N = 55)	(N = 59)
Los neutrófilos (células / mm³)		
1000 - <1,500	31%	39%
750 - <1,000	27%	17%
500 - <750	25%	15%
<500	7%	5%
Las plaquetas (células / mm³)		
75000 - <100000	4%	2%
50000 - <75000	0%	2%
<50000	0%	0%
La hemoglobina (g / dL)		
8.5 - <10	7%	3%
<8.5	0%	0%
* Los sujetos en el grupo de peginterferón alfa-2a más placebo que no lograron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por tanto, sólo las primeras 24 semanas se presentan para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia.		

En los pacientes asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de anomalías durante toda la fase de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas aumentó ligeramente para los neutrófilos entre los valores 500 y 1.000 células / mm³ y de hemoglobina entre 8,5 y 10 g / dL. La mayoría de las anomalías hematológicas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

6.2 Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado y reportado durante el uso posterior a la aprobación de la terapia de combinación / ribavirina alfa-2a peginterferón. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sangre y del sistema linfático

aplasia pura de células rojas

Trastornos del oído y del laberinto

La discapacidad auditiva, la

audición Trastornos oculares

pérdida

desprendimiento de retina seroso

trastornos del sistema inmune

Hígado y renal Metabolismo

rechazo del injerto y trastornos de la

nutrición Deshidratación

De la piel y del tejido subcutáneo

Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

necrólisis epidérmica tóxica

(TEN)

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

Los resultados de un sub-estudio farmacocinético demostraron ninguna interacción farmacocinética entre peginterferón alfa-2a y ribavirina.

7.1 Inversa nucleósidos inhibidores de la transcriptasa (NRTIs)

In vitro datos indican ribavirina reduce la fosforilación de la lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no farmacocinético (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas o intracelular trifosforilado concentraciones de metabolitos activos) o (por ejemplo, pérdida de supresión virológica VIH / VHC) se observó farmacodinámico interacción cuando ribavirina y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10), o zidovudina (n = 6) fueron co-administrado como parte de un régimen multi-fármaco para VHC pacientes coinfectados / VIH.

En el Estudio NR15961 entre los pacientes cirróticos coinfectados CHC / VIH que recibieron NRTIs, se observaron casos de descompensación hepática (algunos fatales) [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a / Moderiba (ribavirina, USP) y NRTIs deben ser estrechamente monitorizados para toxicidades asociados al tratamiento. Los médicos deben consultar la información de prescripción para el respectivo NRTI de orientación con respecto a la gestión de toxicidad. Además, la reducción de la dosis o la interrupción de peginterferón alfa-2a, Moderiba o ambos también se debe considerar si se observan toxicidades empeoramiento, incluyendo descompensación hepática (por ejemplo, Child-Pugh mayor que o igual a 6) [ver Advertencias y precauciones (5.3) Y Dosificación y administración (2.3)].

didanosina

Co-administración de Moderiba y didanosina está contraindicado. Didanosina o su metabolito activo (didesoxiadenosina 5'-trifosfato) las concentraciones se incrementan cuando la didanosina se co-administra con ribavirina, que podría causar o empeorar la toxicidad clínica. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y sintomático hiperlactatemia / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Contraindicaciones (4)].

zidovudina

En el Estudio NR15961, los pacientes que se les administró zidovudina en combinación con peginterferón alfa-2a / ribavirina desarrollaron neutropenia grave (ANC a menos de 500) y la anemia grave (hemoglobina inferior a 8 g / dL) con más frecuencia que los pacientes similares que no recibieron zidovudina (neutropenia 15 % vs. 9%) (anemia 5% vs. 1%). La interrupción de la zidovudina debe ser considerada como medicamento apropiado.

7.2 Fármacos metabolizados por citocromo P450

In vitro estudios indican que la ribavirina no inhibe CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 o CYP 3A4.

7.3 azatioprina

El uso de ribavirina para tratar la hepatitis C crónica en pacientes azatioprina se ha informado de inducir pancitopenia grave que reciben y puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad relacionados con azatioprina. Se requiere deshidrogenasa monofosfato de inosina (IMDH) para una de las vías metabólicas de la azatioprina. La ribavirina es conocida para inhibir IMDH, lo que conduce a la acumulación de un metabolito de la azatioprina, monofosfato de 6-metilinosina (6-MTIP), que se asocia con mielotoxicidad (neutropenia, trombocitopenia y anemia). Los pacientes que reciben azatioprina con ribavirina deben tener recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuentos de plaquetas, monitoreado por semana durante el primer mes, dos veces al mes para el segundo y tercer mes de tratamiento, luego mensualmente o con más frecuencia si los cambios de dosificación u otra terapia son necesarias [ver Advertencias y precauciones (5.6)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo: Categoría X [véase Contraindicaciones (4)].

La ribavirina produce embriogénicos significativos y / o efectos teratogénicos en todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados. Se observaron malformaciones de cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto, y el tracto gastrointestinal. La incidencia y la gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis de fármaco. La supervivencia de los fetos y crías se redujo [véase Contraindicaciones (4) Y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

En embriotoxicidad convencional / estudios de teratogenicidad en ratas y conejos, observaron sin efecto los niveles de dosis fueron muy inferiores a los de uso clínico propuesto (0,3 mg / kg / día tanto para la rata y conejo; aproximadamente 0,06 veces la dosis humana diaria recomendada de ribavirina) . No se observaron toxicidad materna o efectos en la descendencia en un estudio postnatal / peri toxicidad en ratas tratadas por vía oral de hasta 1 mg / kg / día (aproximadamente 0,01 veces la dosis humana máxima recomendada diaria de ribavirina).

Tratamiento y post-tratamiento: El riesgo potencial para el feto

La ribavirina se sabe que se acumulan en los componentes intracelulares desde donde se elimina muy lentamente. No se sabe si la ribavirina está contenida en el esperma, y si es así, ejercerá una potencial efecto teratogénico en la fertilización de los óvulos. Sin embargo, debido a los posibles efectos teratogénicos humanos de ribavirina, los pacientes varones deben ser advertidos de tomar todas las precauciones para evitar el riesgo de un embarazo de sus parejas femeninas.

Moderiba no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o por los hombres cuyas parejas están embarazadas. Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil no deben recibir Moderiba menos que el paciente y su compañero / a están utilizando un método anticonceptivo eficaz (dos formas confiables) durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la terapia [véase Contraindicaciones (4)].

Registro de embarazos ribavirina

Un registro de embarazos con ribavirina se ha establecido para monitorear los resultados materno-fetales de embarazos de pacientes de sexo femenino y parejas de los pacientes varones expuestos a la ribavirina durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento. Se anima a los profesionales sanitarios y los pacientes reportar estos casos llamando 1-800-593-2214.

8.3 Madres lactantes

No se sabe si la ribavirina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y para evitar cualquier posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes de ribavirina, una decisión debe ser tomada ya sea de suspender la lactancia o el tratamiento con Moderiba, basado en la importancia de la terapia para la madre.

8.4 uso pediátrico

evaluaciones farmacocinéticas en pacientes pediátricos no se han realizado.

La seguridad y eficacia de los comprimidos Moderiba no han sido establecidas en pacientes menores de 5 años.

8.5 uso geriátrico

Los estudios clínicos de ribavirina y peginterferón alfa-2a no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. evaluaciones farmacocinéticas específicas para ribavirina en los ancianos no se han realizado. El riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. La dosis de Moderiba debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min; y la dosis de peginterferón alfa-2a debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min [ver Dosificación y administración (2.4); *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

8.6 Raza

Un estudio farmacocinético en 42 sujetos demostró que no hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ribavirina entre Negro (n = 14), hispanos (n = 13) y caucásicos (n = 15) sujetos.

8.7 Insuficiencia renal

La función renal debe ser evaluada en todos los pacientes antes de iniciar el Moderiba por la estimación del aclaramiento de creatinina del paciente.

Un ensayo clínico evaluó el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa-2a en 50 sujetos con HCC con (aclaramiento de creatinina 30 - 50 ml / min) moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, la ribavirina se administró a una dosis de 200 mg al día sin diferencia aparente en el perfil de acontecimientos adversos en comparación con sujetos con función renal normal. Se observaron reducciones de dosis e interrupciones temporales de ribavirina (debido a las reacciones adversas relacionadas con la ribavirina, principalmente anemia) en hasta un tercio de los sujetos con ESRD / HD durante el tratamiento; y sólo un tercio de estos sujetos recibieron ribavirina durante 48 semanas.

Ribavirina exposiciones en plasma fueron de aproximadamente 20% menor en sujetos con ESRD en HD

en comparación con los sujetos con función renal normal que recibían la dosis diaria 1000/1200 mg ribavirina estándar.

Los sujetos con moderada (n = 17) o grave (n = 14) insuficiencia renal no toleraba 600 mg o 400 mg dosis diarias de ribavirina, respectivamente, debido a las reacciones adversas relacionadas con ribavirina, principalmente anemia, y exhibió 20% a 30% exposiciones más altas de plasma ribavirina (a pesar de las modificaciones de dosis frecuentes) en comparación con sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina mayor que 80 ml / min) que recibe la dosis estándar de ribavirina. Las tasas de interrupción fueron mayores en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con la observada en sujetos con insuficiencia renal moderada o una función renal normal. modelado farmacocinético y la simulación indican que una dosis de 200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal grave y una dosis de 200 mg alterna diario con 400 mg al día siguiente en pacientes con insuficiencia renal moderada proporcionará una exposición ribavirina plasma similar a los pacientes con función renal normal recibir el régimen aprobado de ribavirina. Estas dosis no se han estudiado en pacientes [véase Dosis y Administración (2.4) Y Farmacología Clínica (12.3)].

Con base en las farmacocinéticas y seguridad resultados de este ensayo, los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min deben recibir una dosis reducida de ribavirina; y los pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml / min deben recibir una dosis reducida de peginterferón alfa-2a. El estado clínico y hematológica de los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min ribavirina recibir debe controlarse cuidadosamente. Los pacientes con anomalías de laboratorio clínicamente significativas o reacciones adversas que son persistentemente grave o empeoramiento debe tener terapia retirado [ver Dosificación y administración (2.4), Farmacología Clínica (12.3), Y peginterferón alfa-2a prospecto].

8.8 Deterioro hepático

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la ribavirina después de la administración de la ribavirina no ha sido evaluado. Los ensayos clínicos de la ribavirina se restringieron a pacientes con Child-Pugh clase A de la enfermedad.

8.9 Género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la ribavirina entre sujetos masculinos y femeninos.

Ribavirina farmacocinética, cuando se corrige para el peso, son similares en pacientes masculinos y femeninos.

8.10 Receptores de trasplantes de órganos

La seguridad y eficacia de peginterferón alfa-2a y ribavirina no se han establecido en los pacientes con hígado y otros trasplantes. Al igual que con otros interferones alfa, el hígado y los rechazos de injertos renales se han reportado en peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con ribavirina [ver Reacciones adversas (6.2)].

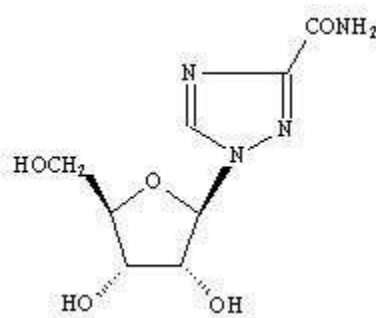
10 SOBREDOSIS

No hay casos de sobredosis con ribavirina se han reportado en los ensayos clínicos. Hipocalcemia e hipomagnesemia se han observado en personas administró mayor que la recomendada

dosis de ribavirina. En la mayoría de estos casos, la ribavirina se administra por vía intravenosa a dosis de hasta y en algunos casos superiores a cuatro veces la dosis oral diaria máxima recomendada.

11 DESCRIPCIÓN

Moderiba (ribavirina, USP) es un análogo de nucleósido con actividad antiviral. El nombre químico de la ribavirina es 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula molecular de la ribavirina es C₈H₁₂N₄O₅ y el peso molecular es 244,2. La ribavirina es un polvo blanco a blanquecino. Es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol anhidro.

Moderiba está disponible como un color azul (sombra dependiendo de la fuerza),, tableta película- recubierto con forma de cápsula para administración oral. Cada comprimido contiene 200 mg, 400 mg, o 600 mg de ribavirina y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, y agua purificada. El recubrimiento de la tableta de 200 mg contiene alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco, FD & C azul # 2 [índigo carmín laca de aluminio], y cera de carnauba. El recubrimiento de la 400 mg y 600 mg de la tableta contiene alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco, FD & C azul # 1 [azul brillante FCF laca de aluminio], y cera de carnauba.

Moderiba cumple con impurezas orgánicas: Procedimiento 1 de la corriente USP Monografía de la ribavirina Tablets.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La ribavirina es un medicamento antiviral [ver Microbiología (12.4)].

12.3 farmacocinética

están disponibles para los pacientes con VHC que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a datos farmacocinéticos de dosis de ribavirina múltiples. Tras la administración de 1.200 mg / día con la comida durante 12 semanas media ± SD (n = 39; peso corporal superior a 75 kg) AUC_{0-12hr} era

$25.361 \pm 7.110 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ y la $C_{\text{máx}}$ fue de $2748 \pm 818 \text{ ng} / \text{mL}$. El tiempo medio para alcanzar la C_{max} fue de 2 horas. A través de las concentraciones plasmáticas de ribavirina siguientes 12 semanas de la dosificación con comida eran $1.662 \pm 545 \text{ ng} / \text{ml}$ en pacientes infectados por el VHC que recibieron $800 \text{ mg} / \text{día}$ ($n = 89$), y $2112 \pm 810 \text{ ng} / \text{ml}$ en los pacientes que recibieron $1200 \text{ mg} / \text{día}$ ($n = 75$; peso corporal mayor de 75 kg).

La vida media terminal de la ribavirina después de la administración de una dosis oral única de ribavirina es de aproximadamente 120 a 170 horas. El aclaramiento aparente después de la administración total de una sola dosis oral de ribavirina es de aproximadamente $26 \text{ L} / \text{h}$. Existe una extensa acumulación de ribavirina después de la dosificación múltiple (dos veces al día) tal que la C_{max} en estado estacionario era cuatro veces mayor que la de una sola dosis.

Efecto de los alimentos sobre la absorción de ribavirina

La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la co-administración con una comida alta en grasas. La absorción fue frenado (T_{max} se duplicó) y la $AUC_{0-192\text{h}}$ y la C_{max} aumentó en un 42% y 66%, respectivamente, cuando la ribavirina se toma con una comida alta en grasas en comparación con condiciones de ayuno [véase Dosificación y administración (2) *E Información para asesorar al paciente (17)*].

Eliminación y metabolismo

La contribución de las vías renales y hepáticas a la ribavirina eliminación después de la administración de la ribavirina no se conoce. Los estudios in vitro indican que la ribavirina no es un sustrato de las enzimas CYP450.

Insuficiencia renal

Un ensayo clínico evaluó 50 sujetos con HCC con ya sea moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). El aclaramiento aparente de la ribavirina se redujo en sujetos con aclaramiento de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min, incluyendo sujetos con ESRD en HD, que presentan aproximadamente el 30% del valor encontrado en sujetos con función renal normal. modelado farmacocinético y simulación indica que una dosis de 200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal grave y una dosis de 200 mg alterna diario con 400 mg al día siguiente en pacientes con insuficiencia renal moderada proporcionará exposiciones de ribavirina en plasma similares a la observada en pacientes con función renal normal de recibir la dosis diaria 1000/1200 mg ribavirina estándar. Estas dosis no se han estudiado en pacientes.

En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, la ribavirina se administró a una dosis de 200 mg diarios. exposiciones plasmáticas ribavirina en estos sujetos fueron aproximadamente 20% más baja en comparación con sujetos con función renal normal que recibían la dosis 1000/1200 mg ribavirina diaria estándar [ver Dosificación y administración (2.4), *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

ribavirina de plasma se elimina por hemodiálisis con una relación de extracción de aproximadamente 50%; sin embargo, debido al gran volumen de distribución de la ribavirina, no se espera la exposición plasmática a cambiar con hemodiálisis.

12.4 Mecanismo de

Acción de

Microbiología

El mecanismo por el cual la ribavirina contribuye a su eficacia antiviral en la clínica no se entiende completamente. La ribavirina tiene actividad antiviral directa en el cultivo de tejidos contra muchos virus de ARN. La ribavirina aumenta la frecuencia de mutación en los genomas de varios virus de ARN y trifosfato de ribavirina inhibe la polimerasa del VHC en una reacción bioquímica.

Actividad antiviral en cultivo celular

En el sistema de modelo de cultivo celular de VHC estable (replicón de VHC), ribavirina inhibió la replicación del ARN del VHC autónoma con una concentración eficaz del 50% (EC50) valor de 11-21 mcM. En el mismo modelo, PEG-IFN α -2a también inhibió la replicación del ARN del VHC, con un valor de EC50 de 0,1-3 ng / mL. La combinación de PEG-IFN α -2a y ribavirina fue más eficaz en la inhibición de la replicación del ARN del VHC que cualquier agente solo.

Resistencia

Diferentes genotipos del VHC muestran una considerable variabilidad clínica en su respuesta a α -IFN-PEG y ribavirina. determinantes genéticos virales asociadas con la respuesta variable no se han identificado definitivamente.

La resistencia cruzada

no se ha observado resistencia cruzada entre α IFN y ribavirina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la

fertilidad Carcinogénesis

En un estudio de carcinogénesis de ratón p53 (+/-) hasta la dosis máxima tolerada de 100 mg / kg / día, la ribavirina no fue oncogénico. La ribavirina también no fue oncogénica en una rata estudio de carcinogénesis de 2 años a dosis de hasta la dosis máxima tolerada de 60 mg / kg / día. Sobre una base de área de superficie corporal, estas dosis son de aproximadamente 0,5 y 0,6 veces la máxima dosis humana diaria recomendada de ribavirina, respectivamente.

mutagénesis

La ribavirina demostró actividad mutagénica en el ensayo de linfoma de ratón in vitro. No se observó actividad clastogénica en un ensayo de micronúcleo de ratón in vivo a dosis de hasta 2000 mg / kg. Sin embargo, los resultados de estudios publicados en la literatura muestran actividad clastogénica en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo a dosis orales de hasta 2000 mg / kg. Un ensayo letal dominante en ratas fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en las ratas que no fueron transmitidos a través de los gametos masculinos.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, la ribavirina mostró una reducción marginal en el recuento de esperma a la dosis de 100 mg / kg / día sin ningún efecto sobre la fertilidad. Tras el cese del tratamiento, la recuperación total de ocurrió después del ciclo 1 espermatogénesis. No se observaron anomalías en el esperma en los estudios en ratones diseñados para evaluar el curso temporal y la reversibilidad de la degeneración testicular inducida por la ribavirina en dosis de 15 a 150 mg / kg / día (aproximadamente 0,1 a 0,8 veces la dosis humana máxima recomendada diaria de ribavirina) administrado durante 3 a 6 meses. Tras el cese del tratamiento, esencialmente

recuperación total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina era evidente dentro de 1 o 2 ciclos de espermatogénesis.

Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil no deben recibir Moderiba a menos que el paciente y su compañero / a están usando un método anticonceptivo eficaz (dos formas confiables). Sobre la base de una dosis múltiple vida media ($t_{1/2}$) de la ribavirina de 12 días, la anticoncepción eficaz debe ser utilizado durante 6 meses después de la terapia (es decir, 15 vidas medias de holgura para ribavirina).

No hay estudios de toxicología reproductiva se han realizado con peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina. Sin embargo, el peginterferón alfa-2a y ribavirina cuando se administran separadamente, cada uno tiene efectos adversos en la reproducción. Se debe suponer que los efectos producidos por cualquier agente solo también serían causadas por la combinación de los dos agentes.

13.2 Toxicología y / o farmacología animal de

En un estudio en ratas, se concluyó que la letalidad dominante no fue inducida por la ribavirina a dosis de hasta 200 mg / kg durante 5 días (hasta 1,7 veces la dosis humana máxima recomendada de ribavirina).

Los estudios a largo plazo en el ratón y de rata (18 a 24 meses; dosis de 20 a 75, y de 10 a 40 mg / kg / día, respectivamente, aproximadamente 0,1 a 0,4 veces la dosis humana máxima diaria de ribavirina) han demostrado una relación entre exposición ribavirina crónica y un aumento de la incidencia de lesiones vasculares (hemorragias microscópicas) en ratones. En ratas, la degeneración de la retina se produjo en los controles, pero la incidencia se incrementó en ratas tratadas con ribavirina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes con hepatitis C crónica

Los pacientes adultos

La seguridad y eficacia de peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C se evaluaron en dos ensayos clínicos controlados aleatorios. Todos los pacientes eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis crónica, y habían sido tratados previamente con interferón.

cirrosis Aproximadamente el 20% de los pacientes en ambos estudios había compensado (Child-Pugh clase A). Los pacientes coinfectados por el VIH fueron excluidos de estos estudios.

En el Estudio NV15801, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir peginterferón alfa-2a 180 subcutánea mcg una vez por semana con un placebo oral, peginterferón alfa-2a 180 mcg una vez por semana con ribavirina 1000 mg por la boca (peso corporal inferior a 75 kg) o 1200 mg por boca (peso corporal mayor que o igual a 75 kg) o interferón alfa-2b 3 MUI subcutáneas tres veces a la semana más ribavirina 1000 mg o 1200 mg por vía oral. Todos los pacientes recibieron 48 semanas de tratamiento seguidas de 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento. Ribavirina o tratamiento placebo asignación fue cegado.

La respuesta virológica sostenida se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después de semanas de estudio 68. El peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina resultó en un SVR mayor en comparación con peginterferón alfa-2a solo o interferón alfa-2b y ribavirina (Tabla 9). En todos los grupos de tratamiento, los pacientes con el genotipo viral 1, independientemente de la carga viral, tenían una tasa de respuesta inferior

al peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina en comparación con los pacientes con otros genotipos virales.

Tabla 9 Respuesta virológica sostenida (RVS) a la terapia combinada (Estudio NV15801)

	El interferón alfa-2b + Ribavirina 1000 mg o 1200 mg	El peginterferón alfa-2a + placebo	El peginterferón alfa-2a + Ribavirina Tablets 1000 mg o 1200 mg
todos los pacientes	197/444 (44%)	65/224 (29%)	241/453 (53%)
El genotipo 1	103/285 (36%)	29/145 (20%)	132/298 (44%)
genotipos 2-6	94/159 (59%)	36/79 (46%)	109/155 (70%)
Diferencia en la respuesta global del tratamiento (peginterferón alfa-2a / ribavirina - interferón alfa-2b / ribavirina) fue 9% (IC 95% 2,3, 15,3).			

En el Estudio NV15942, todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a 180 subcutánea mcg una vez por semana y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento, ya sea para 24 o 48 semanas y a una dosis de ribavirina de cualquiera de 800 mg o 1000 mg / 1200 mg (para el peso corporal inferior a 75 kg / mayor que o igual a 75 kg). La asignación a los cuatro brazos de tratamiento se estratificó por el genotipo viral y el título viral del VHC línea de base. Los pacientes con el genotipo 1 y de alto título viral (definido como mayor que 2×10^6 copias de ARN de VHC / ml de suero) fueron asignados preferentemente a tratamiento durante 48 semanas.

La respuesta virológica sostenida (SVR) y VHC genotipo

HCV 1 y 4- Independientemente del título viral de línea de base, el tratamiento durante 48 semanas con peginterferón alfa-2a y 1000 mg o 1200 mg de ribavirina resultaron en mayor SVR (definido como ARN del VHC indetectable al final del seguimiento sin tratamiento de 24 semanas -up período) comparado con el tratamiento más corto (24 semanas) y / o 800 mg de ribavirina.

VHC 2 y 3- Independientemente de título viral línea de base, el tratamiento durante 24 semanas con peginterferón alfa-2a y 800 mg de ribavirina resultaron en un SVR similar en comparación con un tratamiento más prolongado (48 semanas) y / o 1000 mg o 1200 mg de ribavirina (véase Mesa 10).

El número de pacientes con genotipo 5 y 6 fueron demasiado escasos para permitir una evaluación significativa.

Tabla 10 Respuesta virológica sostenida como una función del genotipo (Estudio NV15942)

	24 semanas Tratamiento		48 semanas Tratamiento	
	Peginterferón alfa-2a + Ribavirina 800 mg (N = 207)	El peginterferón alfa-2a + Ribavirina 1000 mg o 1200 mg * (N = 280)	Peginterferón alfa-2a + Ribavirina 800 mg (N = 361)	El peginterferón alfa-2a + Ribavirina 1000 mg o 1200 mg * (N = 436)
El genotipo 1	29/101 (29%)	48/118 (41%)	99/250 (40%)	138/271 (51%)

Los genotipos 2, 3	79/96 (82%)	116/144 (81%)	75/99 (76%)	117/153 (76%)
genotipo 4	0/5 (0%)	7/12 (58%)	5/8 (63%)	9/11 (82%)
* 1000 mg para el peso corporal inferior a 75 kg; 1200 mg para el peso corporal mayor que o igual a 75 kg.				

Los pacientes pediátricos

sujetos pediátricos no tratados previamente 5 a 17 años de edad (55% menos de 12 años de edad) con hepatitis C crónica, enfermedad hepática compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con ribavirina aproximadamente 15 mg / kg / día más peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m² x superficie corporal una vez por semana durante 48 semanas. Todos los sujetos fueron seguidos durante 24 semanas post-tratamiento. Respuesta virológica sostenida (SVR) se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después del estudio semana 68. Un total de 114 sujetos fueron aleatorizados para recibir ya sea el tratamiento de combinación de ribavirina junto con peginterferón alfa-2a o alfa-peginterferón monoterapia 2a; sujetos que fallan peginterferón alfa-2a en monoterapia a las 24 semanas o más tarde podrían recibir ribavirina de etiqueta abierta más peginterferón alfa-2a. Los brazos aleatorios iniciales fueron equilibrados para factores demográficos; 55 sujetos recibieron tratamiento inicial combinación de ribavirina junto con peginterferón alfa-2a y 59 recibieron peginterferón alfa-2a más placebo; en la población general por intención de tratar, 45% eran mujeres, el 80% eran caucásicos, y el 81% estaban infectados con VHC de genotipo 1. Los resultados de RVS se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11 Respuesta virológica sostenida (Estudio NV17424)

	peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Ribavirina 15 mg / kg * (N = 55)	peginterferón alfa-2a 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo * (N = 59)
Todos los genotipos del VHC **	29 (53%)	12 (20%)
VHC de genotipo 1	21/45 (47%)	8/47 (17%)
VHC de genotipo 1 no ***	8/10 (80%)	4/12 (33%)

* Los resultados indican indetectables de ARN-VHC se define como ARN del VHC de menos de 50 UI / ml a las 24 semanas después del tratamiento mediante la prueba de v2 AMPLICOR HCV
** duración del tratamiento fue de 48 semanas programada independientemente del genotipo
*** Incluye los genotipos del VHC 2, 3 y demás

14.2 Otros factores predictivos de respuesta al tratamiento

las tasas de respuesta al tratamiento son más bajas en pacientes con factores de mal pronóstico que reciben terapia con interferón alfa pegilado. En estudios NV15801 y NV15942, las tasas de respuesta al tratamiento fueron menores en los pacientes mayores de 40 años (50% vs. 66%), en pacientes con cirrosis (47% vs. 59%), en pacientes que pesen más de 85 kg (49% vs. 60%), y en pacientes con el genotipo 1 con alta vs. carga viral baja (43% vs. 56%). pacientes afroamericanos tenían tasas de respuesta más bajas en comparación con los caucásicos.

En estudios NV15801 y NV15942, la falta de respuesta virológica precoz a las 12 semanas (definido como ARN del VHC indetectable o mayor que 2 log₁₀ más baja que la línea de base) fue motivo de la interrupción del tratamiento. De los pacientes que carecían de una respuesta virológica precoz a las 12 semanas y completó un curso de la terapia recomendada a pesar de una opción de protocolo definidos por interrumpir el tratamiento, 5/39 (13%) alcanzaron una RVS. De los pacientes que carecían de una respuesta virológica precoz a las 24 semanas, 19 completaron un curso completo de la terapia y ninguno logró una RVS.

14.3 Chronic Hepatitis C / coinfectados pacientes con VIH

En el Estudio NR15961, los pacientes con CHC / VIH se asignaron al azar para recibir ya sea peginterferón alfa-2a 180 subcutánea mcg una vez por semana, más un placebo oral, peginterferón alfa-2a 180 mcg una vez por semana más ribavirina 800 mg por vía oral diariamente o interferón alfa-2a, 3 MIU subcutánea tres veces a la semana más ribavirina 800 mg por vía oral diariamente. Todos los pacientes recibieron 48 semanas de tratamiento y respuesta virológica (SVR) se evaluó a las 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento sostenidos. Ribavirina o tratamiento placebo asignación fue cegado en los brazos de tratamiento alfa-2a peginterferón. Todos los pacientes eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis C crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. Los pacientes también tenían CD4 + células cuentan mayor que o igual a 200 células recuento mayor que o igual a 100 células / mm³, pero menos de 200 células / mm³ y el VIH-1 de ARN de menos de 5.000 copias / ml, y de estado estable de células / mm³ o CD4 + del VIH. Aproximadamente el 15% de los pacientes en el estudio tenían cirrosis. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12 Virológica Sostenida respuesta en pacientes con hepatitis C crónica coinfectados por el VIH (Estudio NR15961)

	El interferón alfa-2a + La ribavirina 800 mg (N = 289)	peginterferón alfa-2a + Placebo (N = 289)	peginterferón alfa-2a + Ribavirina 800 mg (N = 290)
todos los pacientes	33 (11%)	58 (20%)	116 (40%)
El genotipo 1	12/171 (7%)	24/175 (14%)	51/176 (29%)
Los genotipos 2, 3	18/89 (20%)	32/90 (36%)	59/95 (62%)

las tasas de respuesta al tratamiento fueron menores en los pacientes CHC / VIH con factores de mal pronóstico (incluyendo VHC de genotipo 1, ARN de VHC mayor que 800.000 UI / ml, y la cirrosis) que recibe la terapia con interferón alfa pegilado.

De los pacientes que no demuestran o bien ARN del VHC indetectable o al menos una reducción de 2 log₁₀ del valor basal en el ARN del VHC título de las 12 semanas de peginterferón alfa-2a y la terapia de combinación con ribavirina, 2% (2/85) alcanzó una RVS.

En pacientes con HCC con coinfección por el VIH que recibieron 48 semanas de peginterferón alfa-2a solo o en combinación con ribavirina, media y la mediana títulos de ARN de VIH no aumentó por encima de la línea de base durante el tratamiento o 24 semanas post tratamiento.

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Moderiba (ribavirina, USP) está disponible en forma de comprimidos para administración oral.

Cada Moderiba tableta de 200 mg contiene 200 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, la luz de color azul, recubierto con película, marcado con “200” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Cada Moderiba tableta de 400 mg contiene 400 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, medio de color azul, recubierto con película, marcado con “400” en una cara

y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Cada Moderiba tableta de 600 mg contiene 600 mg de ribavirina, USP y es un comprimido en forma de cápsula, azul oscuro coloreado, recubierto con película, marcado con “600” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Se envasan de la siguiente manera:

200 mg Botellas de 168 NDC 0074-3197-16

Moderiba™ también está disponible en paquetes de ampolla como sigue:

Moderiba™ 600 Dosis envase de cartón contiene un total de 28 - 200 mg comprimidos Moderiba y 28 - 400 mg comprimidos Moderiba. Cada caja contiene 4 individuo Moderiba™ 600 envases de dosis. Cada Moderiba™ Dosis Paquete de 600 individual contiene 7 (siete) - 200 mg comprimidos Moderiba y 7 (siete) - 400 mg Moderiba tabletas.

Cada 200 mg de la tableta Moderiba contiene 200 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, la luz de color azul, recubierto con película, marcado con “200” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado. Cada 400 mg de la tableta Moderiba contiene 400 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, medio de color azul, recubierto con película, marcado con “400” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Moderiba™ 600 dosis envase de

cartón NDC: 0074-3224-56

Moderiba™ 600 Dosis

Paquete NDC: 0074-3224-

14

Moderiba™ 800 Dosis envase de cartón contiene un total de 56 - 400 mg Moderiba tabletas. Cada caja contiene 4 Moderiba 800 paquetes individuales de la dosis. Cada individuo Moderiba 800 Dose Pack contiene 14 (catorce) - comprimidos de 400 mg Moderiba.

Cada 400 mg de la tableta Moderiba contiene 400 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, medio de color azul, recubierto con película, marcado con “400” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Moderiba™ 800 dosis envase de

cartón NDC: 0074-3239-56

Moderiba™ 800 Dosis

Paquete NDC: 0074-3239-

14

Moderiba™ 1000 Dosis envase de cartón contiene un total de 28 - 400 mg comprimidos Moderiba y 28 - 600 mg comprimidos Moderiba. Cada caja contiene 4 Moderiba 1000 paquetes individuales de la dosis. Cada Moderiba 1000 Dosis paquete individual contiene 7 (siete) - 400 mg comprimidos Moderiba y 7 (siete) - 400 mg comprimidos de 600 mg. Moderiba

Cada 400 mg de la tableta Moderiba contiene 400 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, medio de color azul, recubierto con película, marcado con “400” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado. Cada 600 mg de la tableta Moderiba contiene 600 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, azul oscuro coloreado, recubierto con película, marcado con “600” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Moderiba™ 1000 Dosis envase de
cartón NDC: 0074-3271-56

Moderiba™ 1000 Dosis

Paquete NDC: 0074-3271-

14

Moderiba™ 1200 Dosis envase de cartón contiene un total de 56 - 600 mg Moderiba tabletas. Cada caja contiene 4 Moderiba 1200 paquetes individuales de la dosis. Cada individuo Moderiba 1200 Dose Pack contiene 14 (catorce) - 600 mg comprimidos Moderiba.

Cada 600 mg de la tableta Moderiba contiene 600 mg de ribavirina y es un comprimido en forma de cápsula, azul oscuro coloreado, recubierto con película, marcado con “600” en una cara y el logotipo “3RP” en el otro lado.

Moderiba™ 1200 Dosis envase de
cartón NDC: 0074-3282-56

Moderiba™ 1200 mg Dosis

Paquete NDC: 0074-3282-14

Almacenamiento y manipulación

Almacenar la botella Moderiba™ Tablets a 25 ° C (77 ° F); se permiten excursiones entre 15 ° C y 30 ° C (59 ° F y 86 ° F) [véase USP el control de temperatura de la habitación]. Mantenga el envase bien cerrado.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- Ver etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento)

El embarazo

Los pacientes deben ser informados de que la ribavirina puede causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto expuesto. La terapia Moderiba no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o por los hombres cuyas parejas están embarazadas. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones que estén tomando terapia Moderiba y durante 6 meses después de la terapia. Los pacientes deben usar dos métodos anticonceptivos confiables mientras está tomando la terapia Moderiba y durante 6 meses después del tratamiento. La terapia Moderiba no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia. Los pacientes deben realizar una prueba de embarazo mensualmente durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la terapia.

Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas mujeres en edad fértil deben ser advertidos de los riesgos teratogénicos / embriocidales y deben ser instruidos para practicar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento Moderiba y durante 6 meses después de la terapia. Los pacientes deben ser advertidos de notificar al proveedor de atención médica inmediata en caso de un embarazo [véase Contraindicaciones (4) Y Advertencias y precauciones (5.1)].

Anemia

El evento adverso más común asociado con ribavirina es la anemia, que puede ser grave [véase *la caja de alerta, Advertencias y precauciones (5.2) Y reacciones adversas (6.1)*]. Los pacientes deben

en cuenta que se requieren evaluaciones de laboratorio antes de iniciar la terapia Moderiba y periódicamente después [ver Advertencias y precauciones (5.9)]. Se aconseja que los pacientes sean bien hidratado, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan mareos, confusión, somnolencia y fatiga deben ser advertidos para evitar conducir o manejar maquinaria.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar Moderiba con los alimentos.

Los pacientes deben ser interrogados sobre antecedentes de abuso de drogas antes de iniciar Moderiba / peginterferón alfa-2a, como la recaída de la adicción a las drogas y sobredosis de drogas han sido reportados en pacientes tratados con interferones.

Los pacientes deben ser advertidos de no beber alcohol, ya que el alcohol puede agravar la infección por hepatitis C crónica.

Los pacientes deben ser informados sobre qué hacer en caso de que se pierda una dosis de Moderiba. Las dosis perdidas deben tomarse tan pronto como sea posible durante el mismo día. Los pacientes no deben duplicar la dosis siguiente. Los pacientes deben ser advertidos de llamar a su proveedor de atención médica si tienen preguntas.

Los pacientes deben ser informados de que el efecto de peginterferón alfa-2a tratamiento / Moderiba de infección de hepatitis C en la transmisión no se conoce, y que las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de fracaso del tratamiento debe ser tomada.

Los pacientes deben ser informados sobre los posibles beneficios y riesgos asociados al uso de Moderiba. Las instrucciones sobre el uso adecuado debe dar, incluyendo la revisión de los contenidos de la guía de medicamentos cerrado, que no es una divulgación de todos o los posibles efectos adversos.

Patente de Estados

Unidos No. 7.723.310

guía del medicamento

C139.00022

**Moderiba™ (Mah-duh-RYE-
bah) (ribavirina, USP)
tabletas**

Lea esta Guía del medicamento cuidadosamente antes de empezar a tomar Moderiba y leer la Guía del medicamento cada vez que reciba más Moderiba. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

También lea la Guía del medicamento para PEGASYS1 (peginterferón alfa-2a).

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Moderiba?

- 1. No debe tomar Moderiba solo para tratar la infección por hepatitis C crónica.**
Moderiba debe utilizarse con peginterferón alfa-2a para tratar la infección crónica por hepatitis C.
- 2. Moderiba puede hacer que usted tenga un problema en la sangre (anemia hemolítica) que puede empeorar cualquier problema del corazón que tiene, y hacer que tenga un ataque al corazón o morir.** Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún problema del corazón. Moderiba puede no ser adecuado para

tú. Si usted tiene dolor en el pecho mientras se toma Moderiba, obtener atención médica de emergencia de inmediato.

3. **Moderiba puede causar defectos de nacimiento o la muerte del feto.** Si está embarazada o su pareja sexual está embarazada, no tome Moderiba. Usted o su pareja sexual no debe quedar embarazada mientras toma Moderiba y durante 6 meses después del tratamiento ha terminado. Debe usar dos formas de control de la natalidad cuando se toma Moderiba y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.
- Las mujeres deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar Moderiba, cada mes mientras tratado con Moderiba, y cada mes durante los 6 meses después del tratamiento con Moderiba.
 - **Si usted o su pareja sexual femenina se queda embarazada** teniendo Moderiba o dentro de 6 meses después de dejar de tomar Moderiba, informe a su proveedor de atención médica de inmediato. Usted o su profesional de la salud debe comunicarse con el Registro de embarazos Ribavirina llamando al 1-800-593- 2214. La Ribavirina Registro de embarazo recopila información acerca de lo que ocurre con las madres y sus bebés si la madre toma Moderiba durante el embarazo.

¿Cuál es Moderiba?

Moderiba es un medicamento recetado que se utiliza con otro medicamento llamado peginterferón alfa-2a para tratar crónica (que dura mucho tiempo), la infección de la hepatitis C en personas 5 años de edad cuyo hígado sigue funcionando con normalidad, y que no han sido tratados antes con un medicamento llamado interferón alfa. No se sabe si Moderiba es seguro y funciona en niños menores de 5 años de edad.

Quién no debe tomar Moderiba?

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre

Moderiba?” No tome Moderiba si:

- **tiene ciertos tipos de hepatitis** causada por el sistema inmunitario ataca el hígado (hepatitis autoinmune)
- **tener ciertos trastornos de la sangre, tales como anemia importante o de células falciformes talasemia (hemoglobinopatías)**
- **tomar didanosina** (Videx®2 o Videx EC®2)

Hable con su médico antes de comenzar el tratamiento con Moderiba si usted tiene cualquiera de estas condiciones médicas.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar Moderiba?

Antes de tomar Moderiba, si usted tiene o ha tenido a su profesional de la salud:

- **tratamiento para la hepatitis C que no funcionó para usted**
- **reacciones alérgicas graves a Moderiba o a cualquiera de los ingredientes en Moderiba.** Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista de ingredientes.
- **problemas respiratorios.** Moderiba puede causar o empeorar los problemas respiratorios que ya tiene.
- **problemas de la vista.** Moderiba puede causar problemas en los ojos o empeorar problemas de los ojos que ya tiene. Usted debe tener un examen ocular antes de empezar el tratamiento con Moderiba.
- **ciertos trastornos sanguíneos tales como anemia**

- **presión arterial alta, problemas del corazón o ha tenido un ataque al corazón.** Su médico debe examinar su sangre y el corazón antes de empezar el tratamiento con Moderiba.
- **problemas tiroideos**
- **diabetes.** Moderiba y la terapia de combinación con peginterferón alfa-2a pueden hacer que su diabetes peor o más difícil de tratar.
- **problemas del hígado** aparte de infección por el virus C de la hepatitis
- **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otros problemas de inmunidad**
- **problemas de salud mental,** Incluyendo la depresión o pensamientos de suicidio
- **problemas de riñón**
- **un trasplante de órganos**
- **adicción a las drogas o el abuso**
- **la infección con virus de la hepatitis B**
- **cualquier otra condición médica**
- **si está amamantando.** No se sabe si Moderiba pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si va a tomar Moderiba o amamantar.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo la prescripción y medicamentos sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. Algunos medicamentos pueden causar efectos secundarios si se toman mientras se está usando también Moderiba. Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Moderiba o Moderiba pueden afectar al funcionamiento de sus otros medicamentos.

En especial, informe a su médico si usted toma medicamentos para tratar el VIH, incluyendo didanosina (Videx Videx®2 o EC®2), o si está tomando azatioprina (o Imuran®3 Azasan®4).

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar su profesional médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar Moderiba?

- Tome Moderiba exactamente como su médico le indica. Su médico le dirá la cantidad de Moderiba a tomar y cuándo tomarlo. Para niños de 5 años de edad en adelante su médico le prescribirá la dosis de Moderiba en función del peso.
- Tome Moderiba con los alimentos.
- Si se olvida una dosis de Moderiba, tome la dosis que olvidó tan pronto como sea posible durante el mismo día. No duplique la dosis siguiente. Si tiene alguna pregunta acerca de qué hacer, llame a su proveedor de atención médica.
- Si se toman en exceso Moderiba, llame a su profesional médico o centro de control de intoxicaciones de inmediato, o ir a la sala de urgencias del hospital más cercano.
- Su médico debe realizar análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Moderiba, en las semanas 2 y 4 del tratamiento, y luego, según sea necesario para ver qué tan bien está tolerando el tratamiento y para detectar efectos secundarios. Su médico puede cambiar su dosis de Moderiba basado en los resultados de pruebas de sangre o efectos secundarios que pueda tener.
- Si usted tiene problemas del corazón, su médico debe controlar su corazón haciendo un electrocardiograma antes de empezar el tratamiento con Moderiba, y si es necesario durante el tratamiento.

¿Qué debo evitar mientras tomo Moderiba?

- **Moderiba puede hacer sentir cansado, mareado o confundido. No debe conducir o**

manejar maquinaria si usted tiene cualquiera de estos síntomas.

- **No tome alcohol**, incluyendo cerveza, vino y licor. Esto puede hacer que su enfermedad hepática peor.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de

Moderiba? Moderiba puede causar efectos secundarios

graves, incluyendo:

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Moderiba?”

- **La hinchazón y la irritación del páncreas (pancreatitis).** Es posible que tenga dolor de estómago, náuseas, vómitos o diarrea.
- **reacciones alérgicas graves.** Los síntomas pueden incluir urticaria, sibilancias, dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la boca, la lengua o los labios, o erupción cutánea grave.
- **problemas respiratorios graves.** La dificultad para respirar puede ser un signo de una infección pulmonar grave (neumonía), que puede conducir a la muerte.
- **problemas oculares graves** que pueden conducir a la pérdida de visión o ceguera.
- **Los problemas del hígado.** Algunas personas pueden desarrollar un empeoramiento de la función hepática. Informe a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de estos síntomas: hinchazón de estómago, confusión, orina de color marrón y ojos amarillos.
- **Depresión severa**
- **Los pensamientos suicidas y los intentos**
- **Efecto sobre el crecimiento en los niños.** Los niños pueden experimentar un retraso en el aumento de peso y el aumento de la altura durante el tratamiento con peginterferón alfa-2a y Moderiba. Para ponerse al día en el crecimiento sucede después del tratamiento se detiene, pero algunos niños pueden no alcanzar la altura que se espera que tenga antes del tratamiento. Hable con su médico si usted está preocupado por el crecimiento de su hijo durante el tratamiento con peginterferón alfa-2a y Moderiba.

Llame a su profesional médico u obtenga ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los síntomas mencionados anteriormente. Estos pueden ser signos de un efecto secundario grave del tratamiento Moderiba.

Los efectos secundarios comunes de Moderiba tomadas con peginterferón alfa-2a incluyen:

- síntomas similares a la gripe, sensación de cansancio, dolor de cabeza, agitación, junto con alta temperatura (fiebre), y dolores musculares o articulares
- cambios de humor, sentirse irritable, ansiedad y dificultad para dormir
- pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea
- pérdida de cabello
- Comezón

Informe a su médico acerca de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios del tratamiento Moderiba. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA al 1- 800-FDA-1088.

También puede reportar efectos secundarios a Abbvie Inc. al 1-800-633-9110.

¿Cómo debo guardar Moderiba?

- Guarde las tabletas Moderiba entre 59 ° F y 86 ° F (15 ° C y 30 ° C).

- Mantener el frasco bien cerrado.

Mantenga Moderiba y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Información general sobre el uso seguro y eficaz de

Moderiba

No se sabe si el tratamiento con Moderiba en combinación con peginterferón alfa-2a evitará que una persona infectada propague el virus de la hepatitis C a otra persona mientras está en tratamiento.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos de los enumerados en una guía de la medicación. No utilice Moderiba para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé Moderiba a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Se puede hacerles daño.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre Moderiba. Si desea más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener información sobre Moderiba que está escrita para los profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de Moderiba?

Ingrediente activo: ribavirina

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, y agua purificada. La tableta está recubierta con alcohol parcialmente hidrolizado de polivinilo, polietilenglicol 3350, talco, dióxido de titanio, FD & C azul # 2 [índigo carmín laca de aluminio] (200 tabletas mg solamente), FD & C Blue # 1 [azul brillante FCF laca de aluminio] (400 mg y 600 mg sólo comprimidos), y cera de carnauba.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.

¹ PEGASYS es una marca registrada de Hoffmann-La Roche, Inc.

² Videx y Videx EC es una marca comercial registrada de Bristol-Myers Squibb Company

³ Imuran es una marca comercial registrada de Prometheus Laboratories, Inc.

⁴ Azasan es una marca comercial registrada de Salix

Pharmaceuticals, Inc. Distribuido por

Abbvie Inc.

North Chicago, IL 60064 EE.UU.

C139.00023 - Revisado diciembre de

2017 Impreso en EE.UU.

Patente de Estados Unidos No. 7.723.310

Copyright © 2015 por Kadmon Pharmaceuticals, LLC. Todos los derechos reservados.