

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

FOLLETO

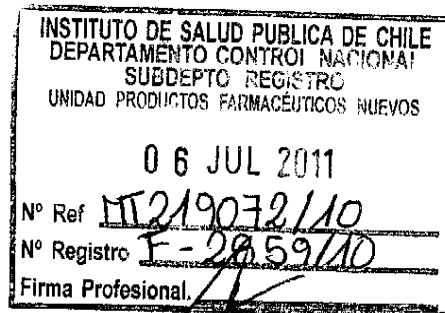
DE INFORMACION AL PROFESIONAL

(20 Mayo 2008)

REBETOL[®] Cápsulas (RCJA)

Ribavirina

PARA ADMINISTRACION ORAL



(10 Julio 2008)

11 Noviembre 2009

DESCRIPCION: Las cápsulas REBETOL[®] consisten en un polvo blanco, cristalino, libremente soluble en agua y levemente soluble en alcohol deshidratado, contenido en una cápsula de gelatina blanca opaca. Cada cápsula REBETOL[®] contiene 200 mg de ribavirina. **Ingredientes inactivos:** Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio. Los componentes de la Cápsula de gelatina son: Lauril sulfato de sodio, Dióxido de Silicio, Dióxido de Titanio y Gelatina. Las cápsulas están impresas con tinta farmacéutica azul, colorante FD&C azul N°2.

ACCIONES: La ribavirina es un análogo nucleósido sintético que ha demostrado actividad *in vitro* contra algunos virus de ARN y ADN. Las formulaciones orales de monoterapia con ribavirina se han investigado como tratamiento para la hepatitis C crónica en varios estudios clínicos. Los resultados de estas investigaciones demostraron que la monoterapia con ribavirina no ejercía efecto alguno tendiente a eliminar el virus de hepatitis (VHC-ARN) o mejorar la histología hepática después de 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento. Sin embargo, los estudios clínicos que combinaron ribavirina con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b dieron lugar a una tasa mayor de respuesta en comparación con el tratamiento con interferón pegilado o interferón alfa-2b por sí solos. No se conoce el mecanismo por el cual la ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b ejerce sus efectos contra el VHC.

FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA Y TOXICOLOGÍA: Ratas recién nacidas dosificadas desde el día postnatal 7 y hasta el día 63, demostraron una menor disminución del crecimiento, el cual posteriormente se manifestó como una disminución leve en el peso corporal, el largo desde la región caudal a la craneana y el tamaño de los huesos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

5/20/2008
07/10/2008
11/11/2009

Page 1 of 28

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REBETOL CÁPSULAS 200 MG

Estos efectos demostraron evidencia de reversibilidad y no se observaron efectos histopatológicos en los huesos. No se observaron efectos ribavirínicos en relación al comportamiento neurológico o al desarrollo reproductivo. Estudios similares a otros estudios preclínicos en animales adultos, con concentraciones plasmáticas en ratas

recién nacidas obtenidas con la máxima dosis terapéutica tolerada, estuvieron por debajo de las concentraciones plasmáticas en humanos y no se pudo establecer un margen de seguridad para uso pediátrico.

INDICACIONES Y USO: Las cápsulas REBETOL[®] están indicadas en combinación con interferón alfa-2b pegilado o con interferón alfa-2b para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos no tratados previamente con interferón alfa o que han recidivado después de la terapia con interferón alfa.

REBETOL[®]-cápsulas asociado a peginterferon alfa-2b está indicado en combinación para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes no tratados, en recidiva o pacientes que no hayan respondido al tratamiento.

Esta combinación aparece indicado también para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C y que están coinfectados y clínicamente estables con el VIH.

Los pacientes deben tener 18 años de edad o más y presentar enfermedad hepática compensada ~~incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A), y aquellos con niveles normales o anormales de ALT.~~

Las cápsulas REBETOL[®] deben usarse solamente en combinación con solución inyectable de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b.

Para obtener información sobre la acción de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b, consultar la información para prescribir cada agente.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION: Las cápsulas REBETOL[®] no deben usarse por sí solas porque la ribavirina no es eficaz como monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C.

REBETOL[®] debe usarse en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) o con interferón alfa-2b (3 millones de unidades internacionales [MUI] tres veces por semana [3/semana]). La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

elección del régimen combinado se basa en las características del paciente.

Cápsulas REBETOL[®] en combinación con solución de peginterferón alfa-2b:

La dosis de REBETOL* se basa en el peso corporal del paciente (Tabla 1). Las cápsulas REBETOL* deben administrarse por vía oral diariamente, en dos dosis divididas, con una comida (mañana y noche).

Dosis de REBETOL [®] (en combinación con peginterferón alfa-2b)		
Tabla 1 Dosis de REBETOL* en base a peso corporal		
Peso del paciente (kg)	Dosis diaria de REBETOL*	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 a 80	1.000 mg	5 ^b
81 a 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 a la mañana, 2 a la noche

b: 2 a la mañana, 3 a la noche

c: 3 a la mañana, 3 a la noche

d: 3 a la mañana, 4 a la noche

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Duración del tratamiento - pacientes no tratados.

Solo para el Genotipo 1 se debe considerar la discontinuación de peginterferón alfa-2b en combinación con REBETOL* después de 12 a 24 semanas de terapia si el paciente no demuestra una respuesta virológica temprana definida por RNA-VHC indetectable o al menos una reducción de 2 log₁₀ respecto a la línea basal en el título viral a las 12 semanas de terapia.

Probabilidad de la respuesta virológica sostenida: En aquellos pacientes infectados con virus del genotipo 1 que no logran una respuesta virológica al cabo de la 12 semana de tratamiento, aparece como improbable que se logre una respuesta virológica sostenida.

- Genotipo 1: Aquellos pacientes que logren una respuesta virológica a la 12 semana, deben continuar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

tratamiento por otros 9 meses (total de 48 semanas). En un subgrupo de pacientes con genotipo 1 y carga viral baja (<2 millones copias/ml) que se negativizaron para HCVRNA a la semana 4 del tratamiento y permanecieron negativos hasta la semana 24, el tratamiento puede ser suspendido en la semana 24 o continuar por otras 24 semanas (total 48 semanas de duración). Sin embargo, el tratamiento durante 24 semanas se asocia a un mayor índice de recaídas que el efectuado durante 48 semanas.

- Genotipos 2 a 3: Se recomienda que todos los pacientes sean tratados por 24 semanas, excepto para pacientes co-infectados HIV - HCV quienes deben recibir 48 semanas de tratamiento.
- Genotipo 4: En general aquellos pacientes infectados con el genotipo 4 se consideran más difíciles de tratar y el escaso número tratado (n = 66) indica que son compatibles con una duración del tratamiento semejante a la empleada para el genotipo 1.

Duración del tratamiento - Retratamiento de fracasos terapéuticos anteriores (recaídas y pacientes que no hayan respondido al tratamiento):

Probabilidad de la respuesta virológica sostenida: Todos los pacientes, los que presentaron recaídas y aquellos que no respondieron al tratamiento, independientemente del genotipo, quienes demostraron HCV RNA séricos no detectables a la Semana 12 deberán recibir 48 semanas de terapia. Los pacientes retratados quienes fracasaron en obtener respuesta virológica a la Semana 12 es poco probable que lleguen a ser respondedores virológicos sostenidos (ver ESTUDIOS CLÍNICOS)

**Coinfección VHC/VIH**

La duración recomendada del tratamiento en pacientes coinfectados con VHC/VIH es de 48 semanas, con independencia del genotipo.

Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en coinfección VHC/VIH: La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida como la disminución de la carga viral en 2 Log o niveles indetectables de ARN del VHC, ha demostrado ser predictiva de la respuesta sostenida. El valor predictivo negativo para la respuesta sostenida en pacientes coinfectados con VHC/VIH y tratados con Rebetol en asociación con peginterferón alfa-2b, fue del 99 % (67/68; Estudio 1) (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). Se observó un valor predictivo positivo del 50 % (52/104; Estudio 1) en pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron tratamiento combinado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG****Cápsulas REBETOL* en combinación con solución de interferón alfa-2b:**

Las cápsulas REBETOL* se administran por vía oral a una dosis de 1000 ó 1200 mg diariamente, en dos dosis divididas (mañana y noche), en combinación con solución inyectable de interferón alfa-2b administrada por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces a la semana (en días alternos).

La dosis recomendada de cápsulas REBETOL* en combinación con interferón alfa-2b depende del peso corporal del paciente:

Los **pacientes de ≤ 75 kg de peso** deben recibir 1000 mg diarios en forma de dos cápsulas de 200 mg a la mañana y tres cápsulas de 200 mg a la noche.

Los **pacientes de >75 kg de peso** deben recibir 1200 mg diarios en forma de tres cápsulas de 200 mg a la mañana y tres cápsulas de 200 mg a la noche.

Duración del tratamiento:

Probabilidad de la respuesta virológica sostenida: La duración recomendada del tratamiento es hasta 1 año. La duración debe ser individualizada de acuerdo con las características basales de la enfermedad, respuesta a la terapia y tolerancia del régimen. Después de 6 meses de tratamiento, la respuesta virológica debe ser valorada. Si la respuesta de virológica no ha sido lograda a los 6 meses, se debe considerar la discontinuación de RebetoI* cápsulas en combinación con peginterferon alfa-2b o Solución de interferón alfa-2b

- Genotipo 1: El tratamiento debe continuarse por otro periodo de 6 meses (es decir total un año) en pacientes que presentan HCV-ARN negativo después de 6 meses de tratamiento.
- Genotipo No-1: La decisión para extender la terapia a un año en pacientes con HCV-ARN negativo después de 6 meses de tratamiento, debe basarse en otros factores de pronóstico (es decir, edad >40 años, el género masculino, salvando fibrosis).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Modificación de la dosis para todos los pacientes

Si se observan reacciones adversas o anormalidades de laboratorio severas durante el tratamiento con REBETOL* y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, las posologías de cada producto deben modificarse, si es apropiado, hasta que dichas reacciones adversas se abatan. Si la intolerancia persiste después de ajustar la posología, puede

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

estar indicado suspender el tratamiento. Se han desarrollado directivas para la modificación de las dosis en estudios clínicos (consultar Directivas para modificación de la posología, **Tabla 2**). No hay evidencia de que la transferencia a otro interferón alfa alivie la intolerancia.

La reducción de dosis de la terapia combinada peginterferón alfa-2b asociado a REBETOL* se efectúa en un proceso de dos etapas a partir de la dosis inicial original de 1.5 µg/kg/semana, a 1 µg/kg/semana, luego a 0.5 µg/kg/semana, de ser necesario. Los adultos con interferón alfa-2b, reducir la dosis en un 50%

Tabla 2 Directivas para la modificación de la posología			
<u>Valores de laboratorio</u>	Ajustar solamente la dosis diaria de REBETOL* (Ver Nota 1) si:	Ajustar solamente la dosis de peginterferón alfa-2b (Ver Nota 2). Reducir interferón alfa-2b <u>a la mitad de la dosis</u> , si:	Suspender el tratamiento combinado si:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobina en: pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable	≥ 2 g/dl de reducción en la hemoglobina durante cualquier período de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de la dosis)		< 12 g/dl después de 4 semanas de reducción de la dosis
Leucocitos	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	-	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina – Directa	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina – Indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (por > 4 semanas)
Creatinina	-	-	> 2.0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN**

* Límite superior de lo normal.

Nota 1: Primera reducción de dosis de REBETOL* es de 200 mg/día (excepto en pacientes que reciben los 1400 mg, la reducción de dosis debe ser de 400 mg/día). De ser necesario, la segunda reducción de dosis de REBETOL* es de 200 mg/día adicionales.

Nota 2: Primera reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es a 1 µg/kg/semana. De ser necesario, la segunda reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es a 0.5 µg/kg/semana.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Debido a la conocida hemólisis asociada con el tratamiento con ribavirina, se proporcionan directivas separadas para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En estos pacientes, es necesario efectuar una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

reducción permanente de la dosis si la hemoglobina baja en ≥ 2 g/dl durante cualquier período de 4 semanas. Además, si la hemoglobina permanente a <12 g/dl después de 4 semanas a una dosis reducida, el paciente debe suspender la combinación de REBETOL* con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b (Tabla 2).

Uso en pacientes con trastornos hepáticos: No ocurre una interacción farmacocinética entre la ribavirina y la función hepática. Por consiguiente, sobre la base de la actividad farmacocinética, no es necesario ajustar la dosis de REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b, en pacientes con trastornos hepáticos. REBETOL* combinada con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática descompensada o trastornos hepáticos severos (ver CONTRAINDICACIONES y tabla de DIRECTIVAS PARA MODIFICAR LA POSOLOGIA).

Uso en pacientes con trastornos renales: La actividad farmacocinética de la ribavirina se encuentra alterada en pacientes con trastornos renales debido a la reducción de la depuración aparente en estos individuos. Por consiguiente, se recomienda que la función renal se evalúe en todos los pacientes antes de iniciar la administración de REBETOL*. Los pacientes con una depuración de creatinina de <50 ml/minuto no deben ser tratados con REBETOL* (ver CONTRAINDICACIONES). Los individuos con insuficiencia renal y/o aquellos mayores de 50 años, deben ser monitorizados más cuidadosamente con respecto al desarrollo de anemia. Si la creatinina sérica se eleva a > 2 mg/dl (ver la tabla de DIRECTIVAS PARA MODIFICAR LA POSOLOGIA), debe suspenderse la administración de REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b.

Uso en pacientes menores de 18 años: No se han establecido la inocuidad y eficacia en estos pacientes. Por consiguiente, no se recomienda su uso en niños o adolescentes menores de 18 años (ver INDICACIONES Y USO).

Uso en el anciano: No parece haber un efecto significativo relacionado con la edad sobre la farmacocines de la ribavirina. Sin embargo, como es el caso en pacientes más jóvenes, la función renal debe determinarse antes de la administración del tratamiento con REBETOL*.

(Consultar la información para prescribir peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para obtener información adicional acerca de la administración de la solución.)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**ESTUDIOS CLÍNICOS**Pacientes sin tratamiento previo, tratados con peginterferón alfa-2b en combinación con REBETOL***

Un gran ensayo randomizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos regímenes de peginterferón alfa-2b /REBETOL* [peginterferón alfa-2b 1,5 ug/kg y 1 ug/kg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con ribavirina 800 a 1400 mg p.o. diarios (en dos dosis divididas)] y peginterferon alfa-2a 180 µg subcutáneo una vez por semana con ribavirina 1000 a 1200 mg p.o. diarios (en dos dosis divididas) en 3070 adultos con hepatitis C crónica, genotipo 1, sin tratamiento previo. La respuesta al tratamiento fue definida por VHC-RNA no detectable a las 24 semanas post tratamiento (ver **Tabla 3**).

Tabla 3 Respuesta Viroológica al Término del Tratamiento, Respuesta Viroológica Sostenida y Porcentaje de Recidiva*

Grupo de Tratamiento	% (cantidad) de Pacientes		
	peginterferón alfa-2b 1.5 µg/kg/ REBETOL*	peginterferón alfa-2b 1 µg/kg/ REBETOL*	peginterferon alfa-2a 180 µg/ ribavirina
Fin de Respuesta Terapéutica	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Respuesta Viroológica Sostenida	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)

* Ensayo HCV-RNA PCR, con un límite de cuantificación inferior de 27 IU/ml

En los tres grupos de tratamiento, los porcentajes de respuesta virológica sostenida fueron similares. En la mayoría de los pacientes con factores de pronóstico malos, el tratamiento con la terapia combinada de peginterferón alfa-2b (1,5 ug/kg)/REBETOL* derivó en un mayor porcentaje de respuesta virológica sostenida comparado con peginterferón alfa-2b en dosis de 1 ug/kg. A la dosis de peginterferón alfa-2b 1,5 ug/kg más REBETOL*, los porcentajes de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles ALT normales, en pacientes con una carga viral basal >600.000 UI/ml y en pacientes mayores a 40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron un mayor porcentaje de respuesta virológica sostenida en comparación a los afroamericanos. Entre los pacientes con HCV-RNA indetectable al término del tratamiento, el porcentaje de recidiva fue de 24%. En este ensayo, la ausencia de respuesta virológica temprana a la semana 12 de tratamiento (HCV-RNA indetectable o reducción $\geq 2 \log_{10}$ respecto a línea basal) fue el criterio para la discontinuación del tratamiento. En pacientes con HCV-RNA indetectable a la semana de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

tratamiento 12 que recibieron peginterferón alfa-2b (1,5 ug/kg)/REBETOL*, el porcentaje de respuesta virológica sostenida fue de 81% (328/407).

Retratamiento de fracasos terapéuticos anteriores (recaídas o pacientes que no hayan respondido al tratamiento) con peginterferon alfa-2b en combinación con REBETOL®

En un estudio no comparativo, 2293 pacientes con fibrosis hepática de moderada a severa en quienes el tratamiento previo con una combinación de alfa-2b interferón y ribavirina había fracasado, fueron retratados con peginterferon alfa-2b, 1.5 microgramos/kg subcutáneo, una vez por semana en combinación con ribavirina con una dosis ajustada por peso. Todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas y luego controlados durante las siguientes 24 semanas post-tratamiento. La respuesta al tratamiento se definió con niveles indetectables CVRNA a las 24 semanas post-tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4 Porcentajes de Respuesta al Retratamiento en pacientes que tenían falla con el Tratamiento Anterior

	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg QW, REBETOL* 800-1400 mg QD	Intervalo Confianza 99% %
Respuesta total ^{1,2}	21,7% (497/2293)	19.5, 23.9
Genotipo 1	14,6% (270/2846)	12.5, 16.7
Genotipo 2	58,7% (44 /75)	44.0, 73.3
Genotipo 3	54,5% (159/292)	46.9, 62.0
Genotipo 4	28,4% (19/67)	14.2, 42.5

¹RNA de HCV en plasma se mide con un ensayo reacción de cadena polimerasa cuantitativo basado en la investigación por un laboratorio central. Límite de detección inferior 29 UI.

²Nueve sujetos fallaron/otros genotipos.

Aproximadamente el 36% de las personas tenían concentraciones plasmáticas no detectables de HCV-RNA a la semana 12 de tratamiento. En este subgrupo, hubo un 56% (463/823) de respuesta virológica mantenida. Los predictores de la respuesta en este subgrupo fueron el porcentaje de fibrosis y el genotipo. Aquellos pacientes con puntajes de fibrosis menores o que eran del genotipo 2 o 3 tuvieron mayores posibilidades de lograr una respuesta mantenida.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG****Pacientes coinfectados con VHC/VIH**

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se presenta en la **Tabla 5**. El Estudio 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorio, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Rebetol (800 mg/día) junto con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana), o Rebetol (800 mg/día) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS) durante 48 semanas, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Estudio 2 (P02080) fue un ensayo aleatorio, unicéntrico que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Rebetol (800 – 1.200 mg/día según su peso) junto con peginterferón alfa-2b (100 ó 150 µg/semana según su peso), o Rebetol (800 – 1.200 mg/día según su peso) junto con interferón alfa-2b (3 MUI TVS). La duración del tratamiento fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras el tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Estudio 1 ¹			Estudio 2 ²		
	Rebetol (800 mg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana)	Rebetol (800 mg/día) + Interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	valor de p ^a	Rebetol (800-1.200 mg/día) ^d + peginterferón alfa-2b (100 ó 150 ^c µg/semana)	Rebetol (800-1.200 mg/día) ^d + Interferón alfa-2b (3 MUI TVS)	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS =tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de peginterferón alfa-2b y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de peginterferón alfa-2b.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

d: la dosis de Rebetol fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

1 Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

2 Laguno M, Murillas J, Blanco J et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Respuesta histológica

En el Estudio 1 se realizaron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se pudieron obtener en 210 de los 412 pacientes (51 %). Tanto la puntuación Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 para Metavir y -1,2 para Ishak) y estable (-0,1 para Metavir y -0,2 para Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró un empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio. La esteatosis mejoró significativamente en pacientes infectados con el Genotipo 3 del VHC

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG***Pacientes con falla terapéutica previa**Retratamiento de fallas terapéuticas previas (pacientes con recidivas y no respondedores) con peginterferon alfa-2b en combinación con REBETOL*

En un ensayo no comparativo, 2293 pacientes con fibrosis moderada a severa que fallaron al tratamiento previo con la combinación alfa interferón/ribavirina fueron tratados con peginterferon alfa-2b, 1.5 microgramos/kg por vía subcutánea una vez a la semana, en combinación con REBETOL acorde al peso corporal. La falla a la terapia previa fue definida como recidiva o sin respuesta (RNA de VHC positivo al término de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes que fueron negativos para RNA de VHC en la Semana 12 del Tratamiento continuaron la terapia durante 48 semanas y recibieron seguimiento otras 24 semanas post tratamiento. La respuesta al tratamiento fue definida como RNA de VHC indetectable a las 24 semanas post tratamiento (**Tabla 6**).

Tabla 6 Tasas de Respuesta a Retratamiento en Fallas Terapéuticas Previas

	interferón alfa/ribavirina		peginterferon alfa/ribavirina	
	SVR %(n)	99% IC	SVR %(n)	99% IC
Total	24.5 (348/1423)	21.5, 27.4	17.3 (149/863)	14.0, 20.6
Respuesta Previa				
Recidiva	43.3 (130/300)	36.0, 50.7	32.8 (113/344)	26.3, 39.4
Genotipo 1/4	34.3 (74/216)	25.9, 42.6	23.9 (60/251)	17.0, 30.8
Genotipo 2/3	66.7 (54/81)	53.2, 80.2	56.5 (52/92)	43.2, 69.8
NR	17.5 (158/903)	14.2, 20.8	6.3 (30/476)	3.4, 9.2
Genotipo 1/4	13.0 (103/790)	10.0, 16.1	4.5 (20/446)	2.0, 7.0
Genotipo 2/3	48.6 (53/109)	36.3, 61.0	35.7 (10/28)	
Genotipo				
1	16.9 (192/1135)	14.0, 19.8	11.1 (78/704)	8.0, 14.1
2/3	57.9 (139/240)	49.7, 66.1	50.4 (64/127)	39.0, 61.8
4	32.5 (13/40)	13.4, 51.6	22.2 (6/27)	-
Puntaje fibrosis METAVIR				
F2	33.6 (141/420)	27.6, 39.5	21.6 (50/232)	14.6, 28.5
F3	24.7 (106/429)	19.3, 30.1	17.0 (41/241)	10.8, 23.2
F4	17.7 (101/572)	13.6, 21.8	14.9 (58/390)	10.2, 19.5
Carga Viral Basal				
HVL (>600.000 UI/ml)	19.7 (170/864)	16.2, 23.2	12.0 (69/573)	8.5, 15.5
LVL (≤600.000 UI/ml)	32.0 (178/557)	26.9, 37.0	27.1 (78/288)	20.3, 33.8

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

NR: No respondedor - definido como RNA de VHC positivo en suero/plasma al término de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.

El RNA de VHC en plasma se mide con un ensayo cuantitativo de reacción de cadena polimerasa basado en la investigación en un laboratorio central.

En total, aproximadamente el 36% de los pacientes tuvo niveles indetectables de RNA de VHC en plasma en la Semana 12 de la terapia, medido con una prueba basada en investigación (límite de detección de 125 UI/ml). En este subgrupo hubo un porcentaje de respuesta virológica sostenida de 56% (463/823). Para pacientes con falla previa en terapia con interferón no pegilado o interferón pegilado y negativos en la Semana 12, los porcentajes de respuesta sostenida fueron de 59% y 50%, respectivamente. Para el subgrupo de pacientes con RNA de VHC indetectable en la Semana de Tratamiento 12, los porcentajes de SVR por características basales se resumen en las **Tabla 7**. En pacientes con reducción >2 log viral pero virus detectables en la Semana 12, el SVR estimado alcanza un total cercano al 12%.

Los no respondedores a la terapia previa con alfa interferón pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidad de responder al retratamiento que los no respondedores a alfa interferón no pegilado/ribavirina (6 % vs. 18 %, **Tabla 6**).

Tabla 7 Características Basales de Fallas Terapéuticas Previas con RNA de HCV indetectable en la Semana de Tratamiento 12 y sus porcentajes de Respuesta a Retratamiento.		
	%(n) ^a	SVR %(n)
Genotipo HCV		
G1	27.5 (507/1,846)	48.3 (245/507)
G2/3	76.6 (281/367)	69.8 (196/281)
G4	43.3 (29/67)	62.1 (18/29)
Fibrosis		
F2	41.5 (271/653)	64.2 (174/271)
F3	36.0 (242/672)	58.7 (142/242)
F4	32.0 (309/966)	47.6 (147/309)
Carga Viral Basal		
HVL (>600.000 UI/ml)	30.0 (432/1,441)	50.9 (220/432)
LVL (≤600.000 UI/ml)	45.6 (389/853)	62.0 (241/389)
Respuesta Previa		
Recidivantes	62.6 (404/645)	55.9 (226/404)
No respondedor	23.0 (318/1,385)	54.4 (173/318)
Terapia Previa		
peginterferon alfa-2b/ Ribavirina	30.7 (150/488)	50.7 (76/150)
peginterferon alfa-2a/ ribavirina	32.5 (122/375)	50.0 (61/122)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

interferon alfa/ribavirina	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549)
----------------------------	------------------	----------------

^a: %/Cantidad de pacientes que fueron negativos a la semana 12 respecto a la totalidad de la población en estudio.

Datos de eficacia a largo plazo:

Dos estudios de seguimiento a largo plazo, a gran escala, enrolaron 1071 pacientes y 567 pacientes al término de su tratamiento en estudios anteriores con interferón alfa 2b no pegilado (con o sin ribavirina) e interferón alfa 2b pegilado (con o sin ribavirina), respectivamente. El propósito de los estudios fue evaluar en el tiempo la respuesta virológica sostenida (SVR) y determinar el impacto de la negativización continuada de los estudios virológicos en la respuesta clínica. 462 pacientes y 327 pacientes, respectivamente, completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo, y de un total de 492 recaídas recayeron sólo 12 y de un total de 366 recayeron sólo 3, respectivamente en los estudios, de aquellos pacientes con respuesta clínica mantenida. El estimado de Kaplan-Meier para una respuesta clínica mantenida al cabo de 5 años fue de 97% (con un intervalo de confianza CI de 95%: 95,99%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina), y fue de 99% (CI 95%: 98,100%) para los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado (con o sin ribavirina). La respuesta virológica mantenida en la hepatitis C crónica tratada con interferón alfa-2b (pegilado y no pegilado, con o sin REBETOL*) produce una eliminación a largo plazo del virus obteniéndose una resolución de la infección hepática y una “mejoría” clínica de la hepatitis crónica C. Sin embargo esto no excluye la posibilidad de que ocurran eventos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluyendo hígatocarcinoma).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS:

Los resultados de estudios *in vitro* usando preparaciones de microsomas hepáticos humanos y de rata no indicaron un metabolismo de ribavirina mediado por la enzima citocromo P450. La ribavirina no inhibe las enzimas de citocromo P450. Los estudios de toxicidad no exhibieron evidencia de que la ribavirina induzca enzimas hepáticas. Por lo tanto, hay un potencial mínimo de interacciones basadas en enzimas P450.

No se han emprendido estudios de interacciones con cápsulas REBETOL* y otros productos medicinales, excepto en el caso de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b y antiácidos.

Peginterferon alfa-2b e Interferón alfa-2b: No se notaron interacciones farmacocinéticas entre Rebetol y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en un estudio farmacocinético con múltiples dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

Antiácidos: La biodisponibilidad de 600 mg de ribavirina disminuyó con la administración concomitante con un antiácido que contenía magnesio, aluminio y simeticona; el ABC_{tr} disminuyó un 14%. Es posible que la reducción de la biodisponibilidad en este estudio se deba al tránsito demorado de la ribavirina o al pH modificado. Esta interacción no se considera clínicamente pertinente.

Análogos nucleósidos: La ribavirina demostró inhibir la fosforilación de zidovudina y estavudina *in vitro*. No se conoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, dichos hallazgos *in vitro* señalan una posibilidad de que el uso concurrente de las cápsulas REBETOL* con zidovudina o estavudina aumente la viremia plasmática del VIH. Por consiguiente, se recomienda que las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH se vigilen estrechamente en pacientes tratados con cápsulas REBETOL* concurrentemente con cualquiera de estos dos agentes. Si las concentraciones de ARN del VIH aumentan, se debe reconsiderar el uso concomitante de las cápsulas REBETOL* con los inhibidores de la transcriptasa reversa.

El uso de análogos nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha causado acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta los metabolitos fosforilados de nucleósidos purínicos *in vitro*. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por los análogos de nucleósidos purínicos (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. Se han comunicado instancias de toxicidad mitocondrial, específicamente acidosis láctica y pancreatitis, los que en algunos casos provocaron la muerte.

Aquellos pacientes que están coinfectados con el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y que están recibiendo terapia altamente activa con antiretrovirales tienen un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Debe tenerse precaución cuando se adiciona Rebetol a la terapia con antiretrovirales altamente activos.

Cualquier potencial para causar interacciones podría persistir hasta dos meses (cinco vidas medias de ribavirina) después de cesar el tratamiento con REBETOL*, debido a la vida media prolongada.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

No hay evidencia de que la ribavirina interactúe con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa ni con los inhibidores de la proteasa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

(Consultar la información para prescribir peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para obtener información adicional acerca de las interacciones farmacológicas.)

EFFECTOS ADVERSOS: (Consultar la información para prescribir peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para obtener información adicional acerca de los efectos adversos.)

La inocuidad de REBETOL* se evalúa a partir de los datos obtenidos en cuatro estudios clínicos realizados en pacientes sin exposición previa al interferón (pacientes bisoños al interferón): dos investigaciones estudiaron REBETOL* en combinación con interferón alfa-2b y dos estudios clínicos realizados con REBETOL* en combinación con peginterferón alfa-2b.

Los pacientes que se tratan con interferón alfa-2b y ribavirina después de una recidiva posterior al tratamiento con interferón o que se tratan por un período corto, probablemente exhiban un cuadro de inocuidad mejor que el que se describe a continuación.

La **Tabla 8** describe los regímenes y la exposición del paciente a partir de la experiencia del estudio de un año de tratamiento en pacientes bisoños al interferón. Los efectos indeseables comunicados con mayor frecuencia para cada uno de estos grupos terapéuticos, se presentan en la **Tabla 9**.

Tabla 8 Regímenes y exposición del paciente		
Tratamiento	Régimen	Número de pacientes tratados por un año
REBETOL* + peginterferón alfa-2b	REBETOL* (> 10,6 mg/kg/día) + peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana)	188
REBETOL* + interferón alfa-2b	REBETOL* (1.000 ó 1.200 mg/día) + interferón alfa-2b (3 MUI tres veces a la semana)	505
REBETOL* + peginterferón alfa-2b	REBETOL* 800 a 1400 mg al día (en dos dosis divididas) en combinación con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg o 1µg/kg por vía subcutánea una vez por semana	2035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG****Tabla 9** Efectos indeseables informados en un estudio clínico ($\geq 10\%$ de los pacientes recibían tratamiento combinado con REBETOL*)

Sistema orgánico	Terapia combinada [#] con REBETOL*	Interferón alfa-2b + REBETOL*

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG****Tabla 9** Efectos indeseables informados en un estudio clínico ($\geq 10\%$ de los pacientes recibían tratamiento combinado con REBETOL*)

Sistema orgánico	Terapia combinada [#] con REBETOL*	Interferón alfa-2b + REBETOL*
Trastorno en el sitio de aplicación		
Inflamación en el sitio de la inyección	20 %	17 %
Reacción en el sitio de la inyección	54 %	36 %
Cuerpo completo		
Cefalea	58 %	57 %
Fatiga	67 %	59 %
Rigores	42 %	40 %
Fiebre	39 %	32 %
Síntomas gripales	21 %	23 %
Astenia	28 %	17 %
Pérdida de peso	30 %	19 %
Gastrointestinal		
Náuseas	43 %	31 %
Anorexia	35 %	26 %
Diarrea	20 %	13 %
Dolor abdominal	12 %	9 %
Vómitos	16 %	10 %
Osteomuscular		
Mialgia	49 %	49 %
Artralgia	31 %	26 %
Dolor osteomuscular	15 %	11 %
Psiquiátrico		
Depresión	34 %	32 %
Irritabilidad	32 %	34 %
Insomnio	37 %	41 %
Ansiedad	14 %	14 %
Menoscabo de la concentración	18 %	21 %
Inestabilidad emocional	11 %	10 %
Piel y apéndices		
Alopecia	45 %	32 %
Prurito	27 %	27 %
Piel seca	23 %	21 %
Erupción cutánea	29 %	21 %
Sistema respiratorio		
Faringitis	10 %	7 %
Tos	14 %	11 %
Disnea	26 %	22 %
Otro		
Mareos	17 %	16 %
Infección viral	10 %	5 %
Boca seca	10 %	8 %

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

Mayor incidencia reportada de los datos no agrupados de los ensayos clínicos

Los efectos indeseables informados entre ≥ 5 y $\leq 10\%$ de los pacientes del grupo tratado con la dosis recomendada de REBETOL* + peginterferón alfa-2b fueron aumento de la diaforesis, dolor en el pecho, dolor en el cuadrante superior derecho (CSD), parestesias, hipotiroidismo, estreñimiento, dispepsia, taquicardia, agitación, nerviosismo, menorragia, trastorno menstrual, tos seca, rinitis, perversión del sentido del gusto y visión borrosa.

Los efectos indeseables informados entre 2 y $\leq 5\%$ de los pacientes tratados con la dosis recomendada de REBETOL* + peginterferón alfa-2b fueron dolor en el sitio de la inyección, sofocos, hipotensión, trastorno de las glándulas lacrimales, eritema, malestar, hipertensión, síncope, confusión, hiperestesia, hipoestesia, hipertonía, reducción de la libido, temblores, vértigo, hipertiroidismo, flatulencia, sangrado gingival, glositis, heces flojas, estomatitis, estomatitis ulcerante, trastornos/pérdida de la audición, tinnitus, palpitaciones, sed, trombocitopenia, comportamiento agresivo, somnolencia, herpes simple, infección micótica, amenorrea, prostatitis, otitis media, bronquitis, congestión nasal, trastorno respiratorio, rinorrea, sinusitis, eccema, textura anormal del cabello, reacción de fotosensibilidad, erupción cutánea eritematosa, erupción maculopapular, migraña, conjuntivitis y linfadenopatía.

Se observó una reducción de > 4 g/dl en las concentraciones de hemoglobina, en el 30% de los pacientes tratados con REBETOL* y peginterferón alfa-2b y en el 37% de los tratados con REBETOL* + interferón alfa-2b. Las concentraciones de hemoglobina bajaron a menos de 10 g/dl hasta en el 14 % de los pacientes tratados con REBETOL* en combinación con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa-2b.

La mayoría de los casos de anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS). Hubo algunos casos de una neutropenia más severa en pacientes tratados con REBETOL* en combinación con peginterferón alfa-2b (grado 3 de la OMS: 39 de 186 [21 %], y grado 4 de la OMS: 13 de 186 [7 %]).

En un estudio clínico, aproximadamente el 1,2% de los pacientes tratados con REBETOL* en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b informaron acontecimientos psiquiátricos potencialmente mortales durante el tratamiento. Estos acontecimientos incluyeron ideas suicidas e intento de suicidio.

Se ha informado pancreatitis con la combinación de REBETOL* e interferón alfa-2b.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

En casos muy raros, la combinación de REBETOL* con alfa interferons incluidos IntronA y PegIntron puede asociarse con aplasia medular total o aplasia medular exclusiva de los precursores de los glóbulos rojos. También se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y epidermolisis tóxica necrotizante cuando se asocia REBETOL con PegInterferón alfa-2b.

Se observó un aumento en el ácido úrico y en los valores de bilirrubina indirecta, asociados con hemólisis, en algunos pacientes tratados con REBETOL* en combinación con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa-2b, en los estudios clínicos, pero dichos valores volvieron a los niveles basales a las cuatro semanas después de finalizar el tratamiento. Entre los pacientes con concentraciones elevadas de ácido úrico, muy pocos individuos tratados con la combinación desarrollaron gota clínica, ninguno de los cuales necesitó una modificación del tratamiento ni su retiro de los estudios clínicos.

Pacientes Co-infectados HIV/HCV

El tratamiento con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ < 200/ μ L.

Tabla 10 Resume la seguridad de REBETOL* en combinación con peginterferon alfa-2b para aquellos pacientes coinfectados con HIV/HCV

Tabla 10 Resumen de la Seguridad de Aquellos Estudios Clínicos de Pacientes Coinfectados con HIV/HCV tratados con REBETOL* combinado con peginterferon alfa-2b				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Peginterferon alfa 2b/REBETOL n= 194	Interferón alfa 2b/REBETOL n= 189	Peginterferon alfa 2b/REBETOL n= 52	Interferón alfa 2b/REBETOL n= 43
Suspensión del Tratamiento				
Todas las Razones	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
Cualquier Evento				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

Adverso	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
Modificación de la Dosis				
Cualquier Evento Adverso	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
Anemia	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
Neutropenia	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)
Trombocitopenia	9 (5%)	1 (<1%)	2 (4%)	2 (5%)

Para aquellos pacientes coinfectados con HIV/HCV y que recibieron una combinación de REBETOL® y peginterferon alfa-2b, otros efectos indeseables que han sido informados en los estudios con mayor casuística (Estudio 1) fueron: neutropenia (26%), lipodistrofia adquirida (13%) disminución de los linfocitos CD4 (8%) disminución del apetito (8%), aumento de la gamaglutamiltransferasa (9%), dorsalgia (5%), rinitis (5%), aumento de la amilase (6%), aumento de la lactidemia (5%), hepatitis citolítica (6%), parestesia (5%), aumento de la lipasa (6%).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH:

Aunque los efectos tóxicos hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y anemia, se produjeron más frecuentemente en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de las dosis y raramente fue necesaria la suspensión anticipada del tratamiento. En el Estudio 1, se observó una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en el 4 % (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 4 % (8/194) de los pacientes que recibieron Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b. Se notificó anemia (hemoglobina <9,4 g/dl) en el 12 % (23/194) de los pacientes tratados con Rebetol en combinación con peginterferón alfa-2b.

Consulte el Folleto de Información del Producto de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos que sean comunes para Rebetol y peginterferón alfa-2b.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES:

Consultar la información para prescribir peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para contraindicaciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REBETOL CÁPSULAS 200 MG

adicionales

- antecedentes de hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquier componente de las cápsulas REBETOL*;
- antecedentes de enfermedad cardíaca previa severa, incluso enfermedad cardíaca inestable o no controlada, dentro de los previos seis meses (ver PRECAUCIONES);
- mujeres embarazadas. El tratamiento combinado con REBETOL* no debe iniciarse hasta tanto no se haya recibido un informe de resultado negativo a prueba de embarazo, obtenido inmediatamente antes de instituir el tratamiento;
- hombres cuyas parejas mujeres están embarazadas;
- mujeres que amamantan a sus bebés;
- hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia, anemia drepanocítica);
- afecciones médicas severas, debilitantes, con inclusión de pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina de <50 ml/minuto;
- existencia o antecedentes de afección psiquiátrica severa, particularmente depresión severa, ideas suicidas o intento de suicidio;
- trastorno hepático severo o cirrosis hepática descompensada;
- hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.

PRECAUCIONES: (Consultar la información para prescribir peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para precauciones adicionales.)

Según los resultados de estudios clínicos, el uso de la ribavirina como monoterapia no es eficaz, por lo que las cápsulas REBETOL* no deben usarse por sí solas. La inocuidad y eficacia del tratamiento combinado se ha establecido solamente usando cápsulas REBETOL* conjuntamente con solución inyectable de peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Existen variaciones en la posología, vías de administración y reacciones adversas entre las diversas marcas de interferón. Por consiguiente, solamente debe usarse solución inyectable de peginterferón alfa 2b o de interferón alfa-2b en combinación con las cápsulas REBETOL*.



Riesgo de teratogénesis:

Datos preclínicos: Se ha demostrado un potencial teratógeno y/o embriocida significativo para la ribavirina en todas las especies animales en que se efectuaron estudios adecuados, ocurriendo a dosis de un décimo o a un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

vigésimo de la dosis humana recomendada. Se notaron deformaciones del cráneo, el paladar, el ojo, la mandíbula, las extremidades, el esqueleto y el tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratógenos aumentaron al aumentarse la dosis de ribavirina. Hubo reducción de la supervivencia de fetos y crías. En los estudios en animales, la ribavirina causó cambios en el semen a dosis inferiores a la dosis clínica.

Pacientes mujeres: La terapia con ribavirina no debe usarse en mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en pacientes mujeres. El tratamiento con REBETOL* no debe iniciarse hasta no haberse recibido un informe de resultado negativo a la prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciarse la administración. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas deben usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por seis meses después de haber concluido su administración; deben realizarse rutinariamente pruebas mensuales de embarazo durante todo este tiempo (ver USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA). Si ocurriese embarazo durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su suspensión, se debe informar a la paciente acerca del riesgo teratógeno significativo de la ribavirina para el feto.

Pacientes hombres y sus parejas mujeres: Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en parejas de pacientes hombres que reciben tratamiento con REBETOL*. La ribavirina se acumula intracelularmente y es depurada muy lentamente del cuerpo. No se sabe si la ribavirina contenida en el semen ejercerá sus conocidos efectos teratógenos al fertilizar al óvulo. Los pacientes hombres y sus parejas mujeres en edad de gestar deben, por lo tanto, ser aconsejados acerca de usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ribavirina y por los seis meses posteriores a su conclusión.

Carcinogénesis y mutagénesis: Los estudios de carcinogénesis convencionales efectuados en roedores con exposiciones bajas al medicamento comparadas al uso en humanos bajo condiciones terapéuticas (el factor 0,1 en ratas y 1 en ratones) no han demostrado evidencia de tumorigénesis de ribavirina. Estos estudios no sugieren que haya un potencial de carcinogénesis con el uso de Ribavirina en humanos. Además, en un estudio de carcinogénesis de 26 semanas que utiliza el modelo de ratón heterocigoto p53(+/-), la ribavirina no produjo los tumores en la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (el factor de exposición del plasma aproximadamente 2,5 comparado a la exposición humana). Estos estudios no sugieren un potencial cancerígeno de ribavirina en humanos.

La ribavirina es mutagénica en algunos ensayos de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

Hemólisis/anemia: En los estudios clínicos se observó una reducción a <10 g/dl en las concentraciones de hemoglobina hasta en el 14% de los pacientes tratados con REBETOL* en combinación con solución de interferón alfa-2b. Aunque la ribavirina no tuvo efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con las cápsulas REBETOL* puede causar un deterioro de la función cardíaca o exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria, o ambos tipos de efectos. Por consiguiente, REBETOL* debe administrarse con cautela en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b a pacientes con enfermedad cardíaca previa (ver CONTRAINDICACIONES). Debe evaluarse la situación cardíaca del paciente antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse clínicamente durante el mismo; en caso de ocurrir cualquier deterioro, el tratamiento debe suspenderse (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

Hipersensibilidad aguda: Si se observa una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis), debe suspenderse inmediatamente la administración de REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa 2-b o de interferón alfa-2b e instituirse el tratamiento médico apropiado. Las erupciones cutáneas pasajeras no necesitan la interrupción del tratamiento.

Función hepática: En raros casos se observó hepatotoxicidad, con inclusión de muertes, con la administración de interferón alfa-2b. Cualquier paciente que exhiba anomalías significativas de la función hepática durante el tratamiento debe vigilarse estrechamente. El tratamiento debe suspenderse si los signos y síntomas progresan. La combinación de REBETOL* con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b está contraindicada en presencia de trastornos hepáticos severos o de enfermedad hepática descompensada (ver CONTRAINDICACIONES).

Función renal: Antes de iniciarse la administración de REBETOL* debe evaluarse la función renal de todos los pacientes (ver CONTRAINDICACIONES y POSOLOGIA Y ADMINISTRACION para obtener directivas específicas.)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central (SNC):

Pacientes con la existencia o historia de condiciones psiquiátricas severas: Si el tratamiento de la combinación con Cápsulas de REBETOL* y peg-interferón alfa-2b o interferón alfa-2b se juzga necesario en pacientes adultos con la existencia o historia de condiciones psiquiátricas severas, esto debe ser iniciado sólo después que se aseguró el diagnóstico individualizado apropiado, y la administración terapéutica de la condición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

psiquiátrica.

Si se observan efectos neuropsiquiátricos graves, particularmente depresión, REBETOL* cápsulas en combinación con peg interferon alfa 2b o interferon alfa 2b, debe discontinuarse. Efectos graves sobre el sistema nervioso central (SNC) particularmente depresión, ideas suicidas, suicidio e intento de suicidio, se han observado durante el tratamiento con la combinación de REBETOL* y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Otros efectos sobre el SNC, entre ellos comportamiento agresivo, a veces dirigido a otros, psicosis incluyendo alucinaciones, confusión y alteraciones del estado mental, también se observaron.

Si los pacientes exhiben trastornos psiquiátricos o del SNC, incluso depresión clínica, se recomienda una vigilancia cuidadosa del médico que prescribe durante el tratamiento y en el periodo de los 6 meses siguientes. Si se observan dichos síntomas, el médico de cabecera debe tener en cuenta la gravedad de estos efectos indeseables. Si los síntomas persisten o empeoran, o se identifican ideas suicidas o comportamiento agresivo hacia otros, se recomienda que el tratamiento combinado con REBETOL* sea suspendido y el paciente seguido con intervención psiquiátrica apropiada.

Cardiovascular: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o corrientes, deben ser vigilados estrechamente. Deben tomarse electrocardiogramas de los pacientes con anomalías cardíacas previas, antes y durante el curso de tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional pero pueden necesitar la suspensión del tratamiento. (Ver también PRECAUCIONES: Hemólisis/anemia).

Pacientes coinfectados con HIV/HCV: Aquellos pacientes que requieren asociar ribavirina e interferon alfa-2b o peginterferon alfa-2b, pueden estar expuestos a un mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática. Por favor refiérase también a la información del producto relevante para medicamentos antivirales.

Aquellos pacientes coinfectados y con cirrosis avanzada que estén recibiendo terapia antiretroviral están expuestos a un mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición de alfa interferons, ya sea como medicamento único o asociado a ribavirina, aumenta el riesgo en este subgrupo de pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

En pacientes coinfectados con VHC/VIH con recuento de CD4 por debajo de 200 células/microlitro, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25). Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con bajo recuento de CD4.

Consulte el Folleto de Información del Producto de los medicamentos antirretrovirales que se administren en combinación con el tratamiento frente a VHC con el fin de conocer y manejar los efectos tóxicos específicos de cada producto y por la posibilidad de que se solapen efectos tóxicos que sean comunes para Rebetol y peginterferón alfa-2b.

Molestias Dentales y periodontales: Se ha informado casos de pacientes que habiendo recibido interferon y ribavirina han presentado enfermedades dentales y periodontales. Además, la sequedad de la boca puede provocar efectos dañinos en la mucosa bucal y en los dientes, especialmente cuando se utiliza durante períodos prolongados. Los pacientes deben lavarse los dientes 2 veces por día y concurrir regularmente para efectuarse exámenes dentales. Además, algunos pacientes pueden presentar vómitos; si esto ocurre se recomienda que se enjuaguen la boca cuidadosamente.

Pruebas de laboratorio: Antes de iniciarse el tratamiento deben efectuarse pruebas hemáticas y análisis de sangre normales (recuento sanguíneo completo [RSC] y diferencial, recuento de plaquetas, electrólitos, creatinina sérica, pruebas de la función hepática, ácido úrico) y una prueba de la función tiroidea en todos los pacientes. Los valores basales aceptables, que pueden considerarse como una guía antes de iniciar REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b son:

- o Hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres) ≥ 13 g/dl (hombres)
- o Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- o Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- o Concentraciones de HET deben estar dentro de los límites normales

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Estas evaluaciones de laboratorio deben realizarse antes y a las semanas 2 y 4 de tratamiento, así como periódicamente después, cuando sea clínicamente apropiado.

Para mujeres con potencial de gestar: Las pacientes mujeres deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores. Las parejas mujeres de pacientes hombres

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**REBETOL CÁPSULAS 200 MG**

deben someterse a una prueba rutinaria de embarazo mensualmente durante el tratamiento y por los seis meses posteriores (ver **Precauciones**).

El ácido úrico puede aumentar con REBETOL* debido a la hemólisis; por consiguiente, el potencial para desarrollar gota debe vigilarse cuidadosamente en los pacientes predispuestos.

CONDUCCION DE VEHICULOS Y OPERACION DE MAQUINARIAS: Los pacientes que desarrollen fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b, deben ser advertidos en el sentido de evitar conducir vehículos u operar maquinarias.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: La ribavirina fue embriotóxica y/o teratógena en estudios convencionales de la embriotoxicidad/mutagénesis en ratas y conejos, a posologías bien inferiores a las propuestas para el uso clínico. Se registraron deformaciones del cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratógenos aumentó al aumentarse la dosis del fármaco. La supervivencia de fetos y crías se redujo. Las anomalías fetales ocurrieron a dosis de ribavirina de tan sólo 0,3 mg/kg/día en ratas y conejos. La ribavirina no ejerció efectos sobre la fertilidad ni sobre el comportamiento reproductivo peri o postnatal.

Pacientes mujeres: Las cápsulas REBETOL* no deben ser usadas por mujeres embarazadas (ver **Contraindicaciones y Precauciones**). Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en las pacientes mujeres. El tratamiento con cápsulas REBETOL* no debe iniciarse hasta tanto contar con un informe de resultados negativos de prueba de embarazo, obtenidos inmediatamente antes de iniciarse la administración. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas deben usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por los seis meses posteriores a su conclusión; deben realizarse pruebas rutinarias de embarazo mensualmente durante este período (ver **Precauciones**). Si ocurre el embarazo durante el tratamiento o dentro de los seis meses después de suspenderlo, la paciente debe ser advertida acerca del riesgo teratógeno significativo de la ribavirina para el feto.

Pacientes hombres y sus parejas mujeres: Se debe tener sumo cuidado de evitar el embarazo en parejas de pacientes hombres tratados con las cápsulas REBETOL*. La ribavirina se acumula intracelularmente y es depurada muy lentamente del cuerpo. En estudios en animales, la ribavirina causó cambios en el semen a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REBETOL CÁPSULAS 200 MG

dosis inferiores a la dosis clínica. No se sabe si la ribavirina contenida en el semen ejercerá sus conocidos efectos teratógenos al fertilizar el óvulo. Los pacientes hombres y sus parejas mujeres en edad de gestar deben, por lo tanto, ser aconsejados en el sentido de usar, cada uno, un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cápsulas REBETOL* así como durante los seis meses después de habérselo suspendido.

El uso de REBETOL* en mujeres fértiles solamente se recomienda cuando la mujer está usando una anticoncepción eficaz durante el período de tratamiento.

Lactancia: No se sabe si cualquiera de los componentes de la combinación de REBETOL* y solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas en los bebés lactantes, la alimentación al pecho debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento.

INFORMACION PARA SOBREDOSIS: En los estudios clínicos efectuados con las cápsulas REBETOL* en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b, la sobredosis máxima informada fue una dosis total de 10 g de cápsulas REBETOL* (50 cápsulas de 200 mg) y 39 millones de unidades de interferón alfa-2b en solución inyectable (13 inyecciones subcutáneas de 3 millones de UI cada una) tomadas en un día por un paciente que intentó el suicidio. El paciente fue observado durante dos días en la sala de emergencia, durante cuyo intervalo no se notó acontecimiento alguno debido a la sobredosis.

PRESENTACION: Estuches por 84 cápsulas.

ALMACENAMIENTO: No almacenar a temperatura superior a 30°C

© 10/98, 12/99, 04/00, 06/01, 6/04, 10/04, 1/05, 1/06, 2/06, 08/06, 10/06, 2/07, 3/07, 10/07, 5/08, 07/08
Schering-Plough Corporation
Kenilworth, NJ EE.UU.
Derechos reservados.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL