

PROSPECTO

REBETOL®
Cápsulas
RIBAVIRINA
200 mg

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene 200 mg de ribavirina más ingredientes inactivos.

INDICACIONES:

REBETOL (ribavirina) cápsula, está indicado, en combinación con PEGINTRON inyección, (peginterferón alfa-2b) o INTRON-A® (interferón alfa-2br), para el tratamiento de la hepatitis crónica C, en pacientes mayores o igual a 18 años de edad, con enfermedad hepática compensada, previamente no tratados con interferón alfa o quienes hayan recaído luego de la terapia con interferón.

DOSIFICACIÓN:

El REBETOL (ribavirina) cápsula no debe ser administrado como monoterapia, ya que bajo ese esquema la ribavirina no es efectiva en el tratamiento de la hepatitis a virus C. El REBETOL (ribavirina) cápsula, debe ser administrada en combinación con peginterferón alfa-2b (1.5 microgramos/kg/semanal) o interferón alfa-2b (3 millones de unidades 3 veces por semana). La escogencia del régimen combinado está basado en las características individuales del paciente. REBETOL en combinación con PEGINTRON inyección, (peginterferón alfa-2b): La dosis de REBETOL se basa en el peso corporal. REBETOL cápsulas, debe ser administrado vía oral, diariamente, en dos dosis divididas y junto a las comidas (mañana y tarde). REBETOL en combinación con INTRON-A® (interferón alfa-2b): REBETOL cápsulas, se administra por vía oral a dosis de 1.000 – 1.200 mg diarios, divididos en dos dosis (mañana y tarde), en combinación con INTRON-A® (interferón alfa-2br) solución inyectable, administrado por vía subcutánea, 3 millones de unidades Internacionales, 3 veces por semana (días alternos). La dosis recomendada de REBETOL cápsula, depende del peso corporal del paciente. Los pacientes con peso \leq 75 kg, deben recibir 1.000 mg diarios (2 cápsulas de 200 mg en la mañana y 3 cápsulas de 200 mg en la tarde). Los pacientes con peso \geq de 75 kg, deben recibir 1.200 mg diarios (3 cápsula de 200 mg en la mañana y 3 cápsulas de 200 mg en la tarde).

Modificación de la dosis para todos los pacientes: Si se desarrollan reacciones adversas severas o anomalías en los exámenes de laboratorio durante la terapia combinada REBETOL / PEGINTRON inyección® (peginterferón alfa-2b) o INTRON-A® (interferón alfa-2br), la dosis de cada producto debe modificarse, si es apropiado, hasta la desaparición del evento adverso. Si el evento persiste después de ajustar la dosis, la suspensión de la terapia puede estar indicada. Uso en disfunción hepática: No parece existir interacción farmacocinética entre ribavirina y la función hepática. Por esa causa, en base a la actividad farmacocinética, no se requiere ajuste de la dosis de REBETOL cápsula, en combinación con PEGINTRON inyección® (peginterferón alfa-2b) o INTRON-A® (interferón alfa-2br) en pacientes con disfunción hepática. REBETOL cápsula, en combinación con PEGINTRON inyección® (peginterferón alfa-2b) o INTRON-A® (interferón alfa-2br) está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada o con severa disfunción hepática. Uso en insuficiencia renal: La actividad farmacocinética de la ribavirina es alterada en pacientes con insuficiencia renal debido a la reducción aparente de su depuración. Por tal motivo, es recomendable que la función renal sea evaluada en todos los pacientes antes del inicio de REBETOL. Los pacientes con depuración de creatinina $<$ 50 ml/minuto, no deben ser tratados con REBETOL (ver CONTRAINDICACIONES). Los pacientes con deterioro de la función renal deben ser estrechamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia. Si los niveles séricos de creatinina se incrementan a $>$ 2mg/dl (REBETOL en combinación con PEGINTRON inyección® (peginterferón alfa-2b) o INTRON-A® (interferón alfa-2br) deben ser discontinuados. Uso en paciente menores de 18 años de edad: La seguridad y efectividad en este grupo etario no ha sido establecida. Por tal motivo, su uso en niños y adolescentes por debajo de los 18 años de edad no es recomendada. Uso en pacientes ancianos: No parece existir variaciones significantes relacionadas con la edad, desde el punto de vista de la farmacocinética de la ribavirina.

CONTRAINDICACIONES:

Se contraindica en pacientes con historia de hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquiera de los componentes del REBETOL cápsula. También se contraindica en pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca severa, incluyendo enfermedad cardíaca inestable o no controlada; en los seis meses previos, en embarazo (la terapia combinada con REBETOL no debe ser iniciada hasta obtener el reporte negativo de la prueba de embarazo, realizado inmediatamente previo al inicio del tratamiento), en hombres donde su cónyuge esté embarazada, durante la lactancia, en hemoglobinopatías (por ej. talasemia, anemia falciforme) o condiciones médicas severas y debilitantes; incluyendo pacientes con insuficiencia renal crónica o con depuración de creatinina < 50 ml/min. También, se contraindica en pacientes con cuadro clínico existente o antecedentes de condición psiquiátrica severa; particularmente depresión, idea suicida o intento suicida, también en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis hepática descompensada, hepatitis autoinmune o enfermedad autoinmune.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos indeseables reportados entre un 5 % y 10 % en el grupo de tratamiento que recibió la dosis recomendada de REBETOL + peginterferón alfa-2b fueron: incremento de la sudoración, dolor torácico, dolor en el cuadrante superior derecho, parestesia, hipotiroidismo, constipación, dispepsia, constipación, taquicardia, agitación, nerviosismo, menorragia, desorden menstrual, tos no productiva, rinitis, trastorno del sabor y visión borrosa. Los efectos indeseables reportados entre 2 % y 5 % en el grupo bajo tratamiento que recibió la dosis recomendada de REBETOL + peginterferón alfa-2b fueron: dolor en el sitio de inyección, rubor, hipotensión, desorden de la glándula lagrimal, eritema, malestar, hipertensión, síncope, confusión, hiperestesia, hipertensión, disminución de la lívido, temblor, vértigo, hipertiroidismo, flatulencia, sangrado gingival, glositis, evacuaciones líquidas, estomatitis, estomatitis ulcerativa, trastorno o pérdida de la audición, tinnitus, palpitación, sed, trombocitopenia, comportamiento agresivo, somnolencia, herpes simple, infección micótica, amenorrea, prostatitis, otitis media, bronquitis, congestión nasal, desorden respiratorio, rinorrea, sinusitis, eccema, anormalidad en la textura de la piel, reacción de fotosensibilidad, rash eritematoso, migraña, conjuntivitis y linfadenopatía. Una reducción en la concentración de hemoglobina (> de 4 g/dl) fue observado en el 30 % de los pacientes tratados con REBETOL y peginterferón alfa-2b, y en el 37 % de los pacientes tratados con REBETOL e interferón alfa-2b. Los niveles de hemoglobina habían caído por debajo de 10 g/dl en el 14 % de los pacientes tratados con REBETOL en combinación, tanto con peginterferón alfa-2b como con el interferón alfa-2b. La mayoría de los casos de anemia y trombocitopenia fueron leves (OMS - grado 1 ó 2). Hubo algunos casos de severa neutropenia en pacientes tratados con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b (OMS – grado 3; 39 de 186 (21 %), y – OMS grado 4; 13 de 186 (7 %)). En un trabajo clínico, aproximadamente el 1.2 % de los pacientes tratados con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, reportaron eventos psiquiátricos que amenazaban la vida durante el período de tratamiento. Estos eventos incluían ideas suicidas, comportamiento agresivo; algunas veces dirigidos a otros e intentos suicida. Pancreatitis ha sido reportada durante el tratamiento combinado con REBETOL e interferón alfa-2b. Anemia aplásica, eritema multiforme, síndrome de Stevens Jonson y necrólisis epidermal tóxica, muy raramente pueden estar asociadas con la combinación REBETOL e interferón alfa-2b o peginterferón alfa 2b. Un incremento en los valores de ácido úrico y bilirrubina indirecta asociada a hemólisis, fue observada en algunos pacientes tratados con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, (trabajos clínicos), sin embargo, los valores plasmáticos retornaron a niveles basales a las 4 semanas después de finalizada la terapia. Dentro de los pacientes con elevados niveles de ácido úrico, muy pocos pacientes tratados con la combinación desarrollaron manifestaciones clínicas de gota, ninguno requirió modificación o discontinuación de la terapia.

PRECAUCIONES:

En base a los resultados de los estudios clínicos, el uso de la ribavirina como monoterapia no es efectivo y REBETOL cápsula no debe ser utilizado como monoterapia. La seguridad y eficacia de la terapia combinada ha sido solo establecida utilizando REBETOL cápsula junto a peginterferón alfa-2b, solución para inyección. Solo peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución para inyección, deben ser utilizados en combinación con REBETOL cápsulas. La terapia con REBETOL no debe iniciarse hasta que no se haya obtenido un reporte negativo de prueba de embarazo, inmediatamente previo a la iniciación de la terapia. Las mujeres con

potencialidad gestacional y sus parejas, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia con ribavirina y los 6 meses posteriores a su culminación. Se deben practicar durante ese tiempo, pruebas de embarazos rutinarias mensuales. (Ver uso durante el embarazo y la lactancia). Pacientes masculinos y sus parejas femeninas: extremos cuidados deben ser tomadas para evitar el embarazo de parejas femeninas en pacientes bajo terapia con REBETOL. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil, deben ser aconsejadas sobre el uso de un adecuado método anticonceptivo durante el tratamiento con ribavirina y por los 6 meses después de finalizado el tratamiento. **Hemólisis/ Anemia:** En estudios clínicos se observaron disminución en los niveles de hemoglobina a < 10 g/dl en hasta un 14% de los pacientes tratados con la combinación REBETOL / interferón alfa-2b solución.

Hipersensibilidad aguda: Si se desarrolla una reacción aguda de hipersensibilidad (por ej. urticaria, broncospasmo, angioedema, anafilaxis), la terapia de REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución, debe suspenderse inmediatamente e instituirse la terapia médica apropiada. Las erupciones transitorias no ameritan la interrupción del tratamiento.

Sistema Nervioso Central (SNC) y Psiquiátrico: Pacientes con cuadro existente o antecedentes de condiciones psiquiátricas severas: Si el tratamiento combinado de REBETOL cápsula y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b se juzga necesario en pacientes adultos con cuadro existente o antecedente de enfermedad psiquiátrica severa, se deberá iniciar, solo si se está seguro del apropiado diagnóstico y del manejo de la condición psiquiátrica. Si se observan severos efectos neuropsiquiátricos, particularmente depresión, REBETOL cápsula en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b deben ser discontinuados. Severos efectos sobre el SNC, particularmente depresión, ideas suicidas, suicidios e intento de suicidio, han sido observados en algunos pacientes durante la terapia combinada con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. Pacientes co-infectados y cirrosis avanzada que reciben terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), pueden incrementar el riesgo de descompensación hepática y muerte.

Trastornos dentales y periodontales: Trastornos dentales y periodontales han sido reportados en pacientes bajo tratamiento combinado con ribavirina e interferón o peginterferón. Además, la sequedad bucal puede tener efectos dañinos sobre la dentadura y las membranas de la mucosa durante períodos prolongados de tratamiento con la combinación de REBETOL e interferón alfa-2b o interferón pegilado alfa-2b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y someterse a evaluación odontológica regular. Además, algunos pacientes pueden presentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, los pacientes deben ser instruidos para limpieza oral a fondo.

Exámenes de laboratorio: Antes de iniciarse la terapia combinada se deben practicar, en todos los pacientes, los exámenes hematológicos estándar, las determinaciones de química sanguínea (contaje de células sanguíneas total y diferencial, contaje plaquetario, electrolitos, creatinina sérica, pruebas de función hepática, ácido úrico) y las pruebas de función tiroidea. Los valores basales que pueden considerarse aceptables antes de iniciar el tratamiento de REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución son: hemoglobina ≥ 12 g/dl (mujeres) y ≥ 13 g/dl (hombres), plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, contaje de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y niveles de TSH dentro de los límites normales. Estas evaluaciones de laboratorio se deben realizar durante la etapa de pretratamiento y a las semanas 2da y 4ta de la terapia y en forma periódica, cuando sea clínicamente apropiado. El ácido úrico puede incrementarse con el uso de REBETOL debido a hemólisis, por ese motivo, el potencial de desarrollarse gota en pacientes predispuestos, debe ser cuidadosamente monitorizado. Manejo y operación de maquinaria: Los pacientes que presenten fatiga, somnolencia, o confusión durante el tratamiento con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución, deben tomar precauciones en relación a evitar manejar o manipular maquinaria.

INTERACCIONES:

Resultados de estudios "*in vitro*" utilizando preparados microsomaes hepáticos, tanto humanos como de rata, indican que la ribavirina no tiene un metabolismo mediado por el citocromo P450. No existen evidencias de estudios de toxicidad que sugieran que la ribavirina induce las enzimas hepáticas. Por lo tanto, hay un mínimo potencial para la interacción, basado en la enzima P450. No se han conducido estudios de interacción con REBETOL cápsulas y otros productos medicinales, excepto con peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2br y antiácidos. Peginterferón e Interferón alfa-2b: No se han observado interacciones farmacocinéticas entre REBETOL y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2br, en estudios farmacocinéticos de múltiples dosis. La coadministración de ribavirina y didanosina no es recomendada. Reportes

de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunas fatales, han sido reportadas. Pacientes coinfectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que reciben terapia anti-retroviral de alta actividad (TRAA) pueden tener riesgos de desarrollar acidosis láctica. Se deben tomar precauciones cuando se indican tratamientos con REBETOL cápsula, en combinación con TRAA. Cualquier riesgo potencial de interacción puede persistir hasta por 2 meses (5 media vidas para ribavirina) después de retirar el tratamiento con REBETOL, debido a su prolongada media vida.

CONSERVACIÓN:

REBETOL cápsulas puede ser guardado a temperaturas entre 2 y 30°C. Evítese congelación.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En estudios clínicos con REBETOL cápsula, en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución, la dosis máxima reportada fue una dosis total de 10 g de REBETOL cápsula (50 cápsulas por 200 mg) y 39 millones de unidades de interferón alfa-2b solución para inyección (13 inyecciones subcutáneas de 3 millones de UI cada una) administradas en un día a un paciente con intento suicida. El paciente se mantuvo en observación por 2 días en la unidad de emergencia, durante el cual no se presentó ningún evento adverso como resultado de la sobredosis.

PROPIETARIO DEL PRODUCTO:

Schering Corporation U.S.A.