



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 3 9**

BUENOS AIRES, **22 DICIEMBRE 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014072-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REBETOL / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, RIBAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 49.804.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº **8639**

Que a fojas 403 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada REBETOL / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, RIBAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 49.804 y Disposición Nº 4172/01, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 270 a 359, para los prospectos y de fojas 167 a 184, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4172/01 los prospectos autorizados por las fojas 270 a 299 y la información para el paciente autorizada por las fojas 167 a 172, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 3 9**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.804 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014072-13-4

DISPOSICIÓN Nº

**8 6 3 9**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

**ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8 6 3 9** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.804 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REBETOL / RIBAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, RIBAVIRINA 200 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4172/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004283-01-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0125/07.	Prospectos de fs. 270 a 359, corresponde desglosar de fs. 270 a 299. Información para el paciente de fs. 167 a 184, corresponde desglosar de fs. 167 a 172.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización



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

Nº 49.804 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del  
mes de.....

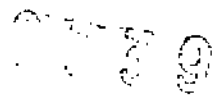
**22 DIC 2014**

Expediente Nº 1-0047-0000-014072-13-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs **8 6 3 9**

**Ing. ROGELIO LÓPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

**REBETOL®**  
**RIBAVIRINA 200 mg**  
 Cápsulas duras

Vía de administración oral

**VENTA BAJO RECETA**

**FÓRMULA:**

Cada cápsula dura contiene:

<b>RIBAVIRINA</b>	<b>200,0 mg</b>
Celulosa microcristalina	50,0 mg
Lactosa monohidratada	40,0 mg
Croscarmellosa sódica	6,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg

**ACCIÓN TERAPEUTICA:**

Agente antiviral.

**INDICACIONES:**

Las cápsulas de REBETOL, en combinación con boceprevir, peginterferón alfa-2 o interferón alfa-2b, están indicadas:

*Tratamiento triple:*

REBETOL en combinación con boceprevir y peginterferón alfa-2b está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

*Tratamiento doble:*

REBETOL está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica en adultos, y en pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg y sólo debe ser utilizado como parte de un régimen combinado con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b. **No debe utilizarse REBETOL en monoterapia.**

No hay información de seguridad ni de eficacia sobre la utilización de REBETOL con otras formas de interferón (es decir, diferentes del interferón alfa-2b).

Pacientes no tratados previamente

*Pacientes adultos (a partir de 18 años de edad):*

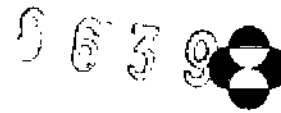
REBETOL está indicado en:

- Tratamiento triple: en combinación con peginterferón alfa-2b y boceprevir para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada.

Jose Nelson  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
 Co-Directora Técnica  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



- Tratamiento doble: en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, con elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), que sean positivos para el ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C sérico (ARN del VHC).
- Tratamiento doble: para el tratamiento de la infección CHC en combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes con cirrosis compensada y/o coinfección por VIH clínicamente estable (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

*Pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg:*

REBETOL está indicado en régimen de combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, en el tratamiento de pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento. La reversión de la inhibición del crecimiento no está clara. La decisión de llevar a cabo el tratamiento en estas circunstancias, deberá ser tomada por su médico especialista y analizada caso a caso (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Pacientes previamente tratados

*Pacientes adultos (a partir de 18 años de edad):*

REBETOL está indicado en:

- Tratamiento triple: en combinación con peginterferón alfa-2b y boceprevir para el tratamiento de la infección CHC de genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada.
- Tratamiento doble: en combinación con peginterferón alfa-2b, para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes que han fracasado al tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) en monoterapia o en combinación con ribavirina.
- Tratamiento doble: en asociación con interferón alfa-2b, para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica que hayan respondido previamente (con normalización de la ALT al finalizar el tratamiento) a interferón alfa en monoterapia pero que hayan recaído después.

**ACCION FARMACOLÓGICA:**

La ribavirina es un análogo nucleósido sintético, que ha demostrado actividad *in vitro* frente a ciertos virus ARN y ADN. En diversos ensayos clínicos, se investigaron formulaciones orales de ribavirina administrada como monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Los resultados de estas investigaciones evidenciaron que la monoterapia con ribavirina no tuvo efecto sobre la eliminación del virus de la hepatitis (VHG-ARN) o sobre la mejoría de la histología hepática, después de 6 a 12 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento. Sin embargo, los ensayos clínicos en los que se combinó la administración de ribavirina con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, demostraron un aumento en el porcentaje de respuesta en relación a los pacientes tratados con peginterferón o

Jose Melone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



interferón alfa-2b solo. Se desconoce el mecanismo por el cual la ribavirina, en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, ejerce sus efectos contra el virus de la hepatitis C (VHG).

**FARMACOCINÉTICA:**

Luego de la administración oral de una dosis única, la ribavirina se absorbe rápidamente ( $T_{max}$  medio = 1,5 horas); esto es seguido por una fase de distribución rápida y una fase de eliminación prolongada (tras la administración de una dosis única, las vidas medias de absorción, distribución y eliminación son de 0,05; 3,73 y 79 horas, respectivamente). La absorción es amplia, excretándose en las heces aproximadamente el 10 % de una dosis radiomarcada. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 45% - 65%, lo que parece deberse a un metabolismo de primer paso. Con posterioridad a la administración de dosis únicas de 200 mg -1.200 mg de ribavirina se observa una relación lineal entre la dosis y el  $AUC_{0-\infty}$ .

El volumen de distribución es de aproximadamente 5.000 litros. La ribavirina no se une a las proteínas plasmáticas.

Se ha observado que, luego de la administración de dosis orales únicas, la ribavirina presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual (variabilidad intraindividual de aproximadamente 30% para AUC y  $C_{max}$ ), que puede deberse a un amplio metabolismo de primer paso y a su transferencia dentro y fuera del compartimiento sanguíneo.

El transporte de la ribavirina en los compartimientos no plasmáticos ha sido extensamente estudiado en los glóbulos rojos, y se ha identificado que fundamentalmente tiene lugar a través de un transportador de nucleósido equilibrador de tipo  $e_s$ . Este tipo de transportador se encuentra presente en virtualmente todos los tipos celulares y podría dar cuenta del elevado volumen de distribución de la droga.

La relación entre la concentración de ribavirina en sangre entera y la concentración de la droga en plasma es de aproximadamente 60:1; el exceso de ribavirina en sangre entera se encuentra en forma de nucleótidos de ribavirina secuestrados en los eritrocitos.

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

Tras la administración repetida, la ribavirina se acumula ampliamente en el plasma, con una relación entre el  $AUC_{12hs}$ , de las dosis múltiples y el de la dosis única igual a 6. Luego de la administración oral de 600 mg dos veces por día, el estado de equilibrio se alcanzó aproximadamente a las 4 semanas, siendo las concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio de alrededor de 2.200 ng/ml. La vida media posterior a la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente 298 horas, lo que probablemente refleja una lenta eliminación a partir de los compartimientos no plasmáticos.

**Transferencia a través del líquido seminal:** Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado que la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

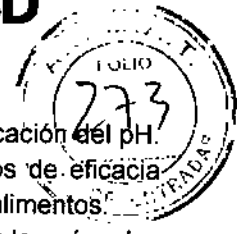
**Efecto sobre los alimentos:** La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la administración concomitante de una comida rica en grasas ( $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$  aumentaron en un 70%). Es posible que el incremento de la

Jose Merone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.





biodisponibilidad ocurrido en este estudio se deba a un retraso en el tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de este estudio de dosis única. En los ensayos de eficacia clínica, no se instruyó a los pacientes acerca de cuándo tomar la medicación en relación al consumo de alimentos. No obstante, para alcanzar la concentración plasmática de ribavirina óptima, se recomienda administrar las cápsulas de REBETOL con los alimentos.

**Función renal:** La farmacocinética de la ribavirina, posterior a la administración de dosis únicas, se alteró (aumento de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{máx}$ ) en los pacientes con disfunción renal en comparación con los sujetos control (aclaramiento de creatinina > 90 ml/minuto). Esto parece deberse a una reducción del aclaramiento aparente en dichos pacientes. Las concentraciones de ribavirina permanecen esencialmente invariables tras la hemodiálisis.

**Función hepática:** La farmacocinética de la ribavirina, posterior a la administración de dosis únicas, es similar en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada a grave (Clasificación A, B o C de Child-Pugh) a la de los controles sanos.

**Pacientes de edad avanzada** ( $\geq 65$  años de edad): No se han efectuado evaluaciones farmacocinéticas específicas en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en un estudio de farmacocinética poblacional, la edad no fue un factor clave en la cinética de la ribavirina; el factor determinante es la función renal.

**Pacientes menores de 18 años:** La farmacocinética de REBETOL cápsulas en pacientes pediátricos (5 a 16 años) con hepatitis C crónica, es similar a aquella observada en pacientes adultos.

Se llevó a cabo un **análisis farmacocinético poblacional** empleando muestras dispersas de los valores de concentración sérica provenientes de cuatro ensayos clínicos controlados. El modelo de aclaramiento desarrollado demostró que las principales covariantes fueron: peso corporal, sexo, edad y creatinina sérica. En los hombres, el aclaramiento fue aproximadamente un 20 % mayor que en las mujeres. El aclaramiento aumentó en función del peso corporal y disminuyó por encima de los 40 años. Los efectos de estas covariantes sobre el aclaramiento de la ribavirina parecieron poseer una limitada significación clínica, dada la sustancial variabilidad residual no explicada por el modelo.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

REBETOL Cápsulas no debe utilizarse solo porque la ribavirina no es efectiva como monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C.

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

REBETOL Cápsulas debe utilizarse en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b (tratamiento doble) o en combinación con peginterferón alfa-2b y boceprevir (tratamiento triple) en pacientes adultos con infección del virus de la hepatitis C crónica de genotipo 1.

*Por favor consultar el prospecto de boceprevir, peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b para información concreta sobre prescripción de ese producto.*



  
Jose Nejone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** **Confidencial**

  
Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**REBETOL Cápsulas en combinación con peginterferón alfa-2b y/o boceprevir**

La dosis de REBETOL se basa en el peso corporal del paciente (TABLA 1). Las cápsulas de REBETOL se administran diariamente por vía oral, divididas en dos tomas con los alimentos (mañana y noche).

Pacientes adultos

REBETOL debe utilizarse en asociación con peginterferón alfa-2b (1,5 microgramos/kg/semana) o interferón alfa-2b (3 millones de unidades internacionales (MUI) tres veces a la semana). La elección de la posología se basa en las características del paciente. La posología debe basarse en la eficacia y seguridad previstas para el tratamiento combinado en ese paciente en concreto.

Consultar el prospecto de boceprevir para mayor información sobre cómo debe administrarse boceprevir en tratamiento triple.

TABLA 1. Dosis de REBETOL (en combinación con peginterferón alfa-2b)		
Dosis de REBETOL en base al peso corporal para adultos		
Peso corporal	Dosis diaria de REBETOL	N° de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65-80	1000 mg	5 <sup>b</sup>
> 81-105	1200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1400 mg	7 <sup>d</sup>

- a: 2 por la mañana, 2 por la noche.
- b: 2 por la mañana, 3 por la noche.
- c: 3 por la mañana, 3 por la noche.
- d: 3 por la mañana, 4 por la noche.

**Duración del tratamiento**

*Tratamiento doble con peginterferón alfa-2b:*

*Predictibilidad de la respuesta virológica sostenida:* Es altamente improbable que los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no alcanzaron una respuesta virológica en la semana 12, se vuelvan respondedores con una respuesta virológica sostenida y debe evaluarse la suspensión del tratamiento en estos pacientes.

**Genotipo 1:**

- En los pacientes que presentan una respuesta virológica en la semana 12, el tratamiento debe continuarse durante otro período de 9 meses (es decir, por un total de 48 semanas).
- En los pacientes del subgrupo infectado con virus del genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml), que se vuelven ARN-VHC negativos en la semana 4 del tratamiento y se mantienen ARN-VHC negativos en la semana 24, la terapia puede interrumpirse después de este curso de tratamiento de 24 semanas, o continuarse durante 24 semanas adicionales (es decir, una duración total del tratamiento de 48 semanas). No obstante, una duración total del tratamiento de 24 semanas se puede asociar con un mayor riesgo de recaída que una duración del tratamiento de 48 semanas.

  
Jose Merone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



- Los pacientes con niveles detectables de ARN-VHC pero con disminución  $\geq 2$  log desde la visita basal a la semana 12 de tratamiento, se deberá volver a evaluar a la semana 24 de tratamiento y, si los niveles de ARN-VHC son indetectables, deberán continuar con el curso completo de la terapia (es decir, un total de 48 semanas). Sin embargo, si los niveles de ARN-VHC son todavía detectables a la semana 24 de tratamiento, deberá considerarse la suspensión de la terapia.
- **Genotipos 2 ó 3:** Se recomienda que todos los pacientes sean tratados con tratamiento doble durante 24 semanas, excepto los pacientes coinfectados con VHC/VIH que deben recibir 48 semanas de tratamiento.
- **Genotipo 4:** En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran más difíciles de tratar y los datos de estudios limitados (n=66) indican que los mismos son compatibles con una duración del tratamiento con tratamiento doble como la del genotipo 1.

### Duración del tratamiento

*Pacientes coinfectados con VHC/VIH no tratados previamente - Tratamiento doble*

La duración recomendada del tratamiento con REBETOL basado en el peso corporal (Tabla 1) en pacientes coinfectados con VHC/VIH es de 48 semanas con tratamiento doble, con independencia del genotipo.

*Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en coinfección VHC/VIH no tratada previamente:*

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 %. Se observó un valor predictivo positivo del 50 % en pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron tratamiento doble.

Todos los pacientes, independientemente de su genotipo, que han demostrado ARN –VHC sérico por debajo de los límites de detección en la semana 12 deben recibir 48 semanas de tratamiento doble. Es poco probable que los pacientes con repetición del tratamiento que no han alcanzado la respuesta virológica en la semana 12 (es decir, niveles de ARN-VHC por debajo de los límites de detección) tengan una respuesta virológica sostenida después de 48 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado una repetición del tratamiento de más de 48 semanas con la terapia de combinación de interferón alfa-2b pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores con genotipo 1.

### Duración del tratamiento - Tratamiento triple

- Pacientes no tratados previamente
- Pacientes con repetición del tratamiento

Consultar la información de prescripción de boceprevir y peginterferón alfa-2b.

### REBETOL Cápsulas en combinación con interferón alfa-2b

REBETOL Cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de 1.000 mg ó 1.200 mg diarios, divididos en dos tomas (mañana y noche), en combinación con la solución inyectable de interferón alfa-2b, administrada por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones UI tres veces por semana (en días alternos).

Jose Merone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

639



La dosis recomendada **para adultos** de REBETOL Cápsulas en combinación con la solución inyectable de interferón alfa-2b depende del peso corporal del paciente:

- Los pacientes con un peso ≤ 75 kg deben recibir 1.000 mg/día, en forma de dos cápsulas de 200 mg por la mañana y tres cápsulas de 200 mg por la noche.
- Los pacientes con un peso > 75 kg deben recibir 1.200 mg/día, en forma de tres cápsulas de 200 mg por la mañana y tres cápsulas de 200 mg por la noche.

Pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg

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

*Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con peginterferón alfa-2b en pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg:*

La dosis recomendada de peginterferón alfa-2b es 60 µg/m<sup>2</sup>/semana por vía subcutánea en combinación con 15 mg/kg/día de REBETOL (Tabla 2).

*Dosis a administrar en el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b en pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg:*

En los estudios clínicos llevados a cabo en esta población, para REBETOL se utilizó una dosis de 15 mg/kg/día e interferón alfa-2b 3 millones de unidades internacionales (MUI)/m<sup>2</sup> tres veces a la semana respectivamente (Tabla 2).

**TABLA 2. Dosis de REBETOL Cápsulas en base al peso corporal**  
**Pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg**

Tratamiento doble		
Peso corporal (kg)	Dosis diaria de REBETOL	Número de cápsulas de REBETOL 200 mg
47-49	600 mg	3 <sup>b</sup>
50-65	800 mg	4 <sup>c</sup>
>65	Referirse a la tabla de dosis para pacientes adultos (TABLA 1)	
a: 1 por la mañana, 1 por la noche b: 1 por la mañana, 2 por la noche c: 2 por la mañana, 2 por la noche		

**Duración del tratamiento - Adultos**

*Predictibilidad de la respuesta virológica sostenida:* En base a los resultados de los ensayos clínicos, se recomienda tratar a los pacientes durante por lo menos 6 meses. La duración del tratamiento debe ser individualizada de acuerdo con las características basales de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la tolerancia al régimen. En aquellos ensayos clínicos en los que los enfermos fueron tratados durante un año, los pacientes que no mostraron una respuesta virológica después de seis meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección)



Jose Berone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Secilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



difícilmente llegaron a tener una respuesta virológica sostenida (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de suspendida la terapia).

- **Genotipo 1:** El tratamiento deberá continuarse durante otro periodo de 6 meses (es decir, un total de un año) en los pacientes que presenten ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento.
- **Genotipos distintos al 1:** La decisión de ampliar la terapia a un año en los pacientes con ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá basarse en otros factores pronóstico (por ejemplo, edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

**Duración del tratamiento – Pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg**

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

**Modificación de la dosis para todos los pacientes:**

Si durante la terapia con REBETOL y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, o con REBETOL y peginterferón alfa-2b y boceprevir se presentan anomalías en los valores de laboratorio o reacciones adversas graves, se debe modificar la dosis de cada producto, si corresponde, hasta que las mismas desaparezcan. Si la intolerancia persiste después del ajuste posológico, puede estar indicada la suspensión del tratamiento. En los ensayos clínicos se han desarrollado pautas para modificar la dosis (ver TABLA 3, Pautas para la modificación de la Dosis). No se dispone de evidencias que señalen que la transferencia a otro interferón alfa disminuirá la intolerancia.

**TABLA 3. PAUTAS PARA LA MODIFICACIÓN DE LA DOSIS  
basadas en los parámetros de laboratorio**

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis de la dosis de REBETOL Cápsulas*, si:	Reducir solamente la dosis de peginterferón alfa-2b o la de interferón alfa-2b**, si:	Suspender el tratamiento combinado si se obtienen los siguientes valores de laboratorio ***:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en antecedentes de	Disminución de la hemoglobina 2 g/dl en cualquier periodo de 4 semanas durante la terapia (reducción permanente de la dosis)		< 12 g/dl después de 4 semanas con la dosis reducida

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

8 6 3 9



**MSD**



92

cardiopatía estable Niños y adolescentes: no procede			
Glóbulos blancos	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Plaquetas	-	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l (adultos) < 70 x 10 <sup>9</sup> /l (niños y adolescentes)	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l (adultos) < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (niños y adolescentes)
Bilirrubina Directa	-	-	2,5 x LSN****
Bilirrubina Indirecta	> 5 mg/dl	-	Adultos: > 4 mg/dl (durante > 4 semanas) Niños y adolescentes tratados con interferón alfa- 2b: > 5 mg/dl (durante > 4 semanas) Niños y adolescentes tratados con peginterferón alfa-2b: † > 4 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Interrumpir el tratamiento con REBETOL si el aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto
ALT/AST (TGP/TGO)	-	-	valor basal x 2 y > 10 x LSN****

\* En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de REBETOL es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de REBETOL de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes en los que la dosis de REBETOL se reduzca a 600 mg diarios deben recibir una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche.

En niños y adolescentes de peso superior a 47 kg tratados con REBETOL más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de dosis de REBETOL es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de REBETOL es hasta 8 mg/kg/día.

En niños y adolescentes de peso superior a 47 kg tratados con REBETOL más interferón alfa-2b, se debe reducir la dosis de REBETOL hasta 7,5 mg/kg/día.

\*\* En pacientes adultos tratados con REBETOL más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es hasta 1 µg/kg/semana. Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de peginterferón alfa-2b hasta 0,5 µg/kg/semana.

En niños y adolescentes tratados con REBETOL más peginterferón alfa-2b, la primera reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es hasta 40 µg/m2/semana, la segunda reducción de dosis de peginterferón alfa-2b es hasta 20 µg/m2/semana.

En pacientes adultos y niños y adolescentes tratados con REBETOL más interferón alfa-2b, reducir la dosis de interferón alfa-2b a la mitad.

Jose Berone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



\*\*\* Consultar el prospecto de interferón alfa-2b pegilado e interferón alfa-2b para la modificación y suspensión de la dosis.

\*\*\*\* Límite superior normal.

Dada la posibilidad reconocida de hemólisis asociada al tratamiento con ribavirina, se incluyen lineamientos particulares para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En estos pacientes, es necesario instaurar una reducción permanente de la dosis si la hemoglobina disminuye en  $\geq 2$  g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas. Además, si la hemoglobina permanece  $< 12$  g/dl después de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida, se debe suspender la administración de REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa 2b-solución (ver TABLA 3).

### Poblaciones especiales

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se han evidenciado interacciones farmacocinéticas entre la ribavirina y la función hepática. Por lo tanto, 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 los pacientes con alteración hepática. REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada o disfunción grave (ver CONTRAINDICACIONES y Pautas para la Modificación de la Dosis).

**Pacientes con insuficiencia renal:** La actividad farmacocinética de la ribavirina se encuentra alterada en los enfermos con disfunción renal, como consecuencia de una reducción de la depuración de creatinina aparente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar la administración de REBETOL. Aquellos enfermos que posean una depuración de creatinina  $< 50$  ml/minuto no deben ser tratados con REBETOL (ver CONTRAINDICACIONES).

Los sujetos con deterioro de la función renal deben ser más cuidadosamente controlados en lo que respecta al desarrollo de anemia. Si la creatinina sérica aumenta a  $>2$  mg/dl (ver Pautas para la Modificación de la Dosis), debe interrumpirse la administración de REBETOL en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b.

**Pacientes menores de 18 años:** REBETOL puede utilizarse en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en pacientes menores de 18 años y peso superior a 47 kg. La elección de la formulación se basa en las características individuales del paciente. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de REBETOL con otras formas de interferón (por ejemplo, no alfa-2b) en estos pacientes. (ver INDICACIONES).

**Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad):** No parece haber un efecto significativo sobre la farmacocinética de la ribavirina vinculado con la edad. No obstante, al igual que en los pacientes más jóvenes, antes de comenzar con la administración de REBETOL se debe evaluar la función renal.

(Para información adicional acerca de la administración de la solución consultar el prospecto interno de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b).

Jose Berone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**CONTRAINDICACIONES:**

*(Para contraindicaciones adicionales, consultar el prospecto interno de boceprevir, peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b).*

- Antecedentes de hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquiera de los componentes de REBETOL Cápsulas.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca preexiste grave, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada, en los seis meses previos (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).
- Mujeres embarazadas (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS). El tratamiento combinado con REBETOL no debe iniciarse hasta que se haya recibido un informe negativo de una prueba de embarazo, obtenida inmediatamente antes de comenzar la terapia.
- Hombres cuyas parejas femeninas se encuentran embarazadas.
- Mujeres durante el periodo de lactancia.
- Hemoglobinopatías (por ej., talasemia, anemia de células falciformes).
- Estados patológicos debilitantes graves, incluidos los pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina < 50 ml/minuto.
- Disfunción hepática severa o cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.
- El inicio de tratamiento con peginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6.

**Niños y adolescentes**

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, pensamientos suicidas o intento de suicidio.

Debido a la coadministración con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b

- Hepatitis autoinmune
- Antecedentes de enfermedad autoinmune

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

*(Para precauciones y advertencias adicionales, consultar el prospecto interno de boceprevir, peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b).*

De acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, el empleo de ribavirina como monoterapia no es eficaz, por lo que REBETOL Cápsulas no debe utilizarse solo. La seguridad y la eficacia del tratamiento combinado se ha establecido solamente con el uso de REBETOL Cápsulas conjuntamente con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b Solución Inyectable. Existen variaciones en la dosis, vías de administración y reacciones adversas entre las diferentes marcas de interferón. Por lo tanto, únicamente peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b Solución Inyectable pueden ser utilizados en combinación con REBETOL Cápsulas.

**Riesgo teratogénico:** *Datos preclínicos:* La ribavirina ha demostrado potencial teratogénico y/o embriocida significativo en todas las especies de animales en las que se llevaron a cabo estudios adecuados. Estos efectos se observaron con la administración de dosis tan bajas como la décima a vigésima parte de la dosis recomendada en humanos. Se observaron malformaciones en cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénico se incrementó al elevarse la dosis de ribavirina.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.





Hubo una reducción en la supervivencia de los fetos y de las crías. En los estudios realizados en animales, la ribavirina produjo alteraciones en el espermatozoides a dosis inferiores a la dosis clínica.

**Pacientes de sexo femenino:** El tratamiento con ribavirina no debe ser utilizado por mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). Se recomienda extrema precaución para evitar el embarazo en las pacientes mujeres. La terapia con REBETOL no debe iniciarse hasta que se haya recibido un informe negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas deben utilizar un agente anticonceptivo eficaz cada uno durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar mensualmente pruebas de embarazo de rutina (ver Embarazo y Lactancia). En caso de producirse la gestación durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo, se debe advertir a la paciente acerca del riesgo teratogénico significativo que representa la ribavirina para el feto.

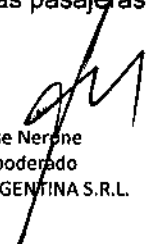
**Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas:** Se recomienda extremo cuidado para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén recibiendo tratamiento con REBETOL. La ribavirina se acumula en el interior de las células y se depura del organismo muy lentamente. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides ejercerá sus conocidos efectos teratogénicos al fertilizar el ovulo. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas femeninas en edad fértil que utilicen cada uno un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ribavirina y durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Se debe indicar a los hombres cuyas parejas estén embarazadas que utilicen condón a fin de reducir al máximo la llegada de ribavirina a la pareja.

**Carcinogénesis y Mutagénesis:** Los estudios convencionales de carcinogenicidad en roedores expuestos a dosis bajas en comparación con la exposición de humanos en condiciones terapéuticas (factor 0,1 en ratas y 1 en ratones) no revelaron tumorigenicidad relacionada con la ribavirina. Adicionalmente, en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas utilizando el modelo de ratones heterocigotos p53 (+/-), la ribavirina no produjo tumores a la dosis máxima tolerada de 300 mg/kg (factor de exposición en plasma de aproximadamente 2,5 comparado con la exposición humana). Estos estudios sugieren que el potencial carcinogénico de la ribavirina en humanos es improbable.

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

**Hemólisis / Anemia:** En los ensayos clínicos se observó una disminución de los niveles de hemoglobina a <10 g/dl en hasta el 14 % de los pacientes tratados con REBETOL en combinación con interferón alfa-2b solución. Aunque la ribavirina no ejerce efectos cardiovasculares directos, la anemia asociada con REBETOL Cápsulas podría dar lugar a un deterioro de la función cardíaca y/o a una exacerbación de los síntomas de enfermedad coronaria. Por lo tanto, REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o con interferón alfa-2b solución debe administrarse con cautela a los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente (ver CONTRAINDICACIONES). El estado cardíaco se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento y vigilarse clínicamente durante el mismo; en caso de que se produzca algún deterioro, se debe interrumpir la terapia (ver POSOLOGIA y ADMINISTRACION).

**Hipersensibilidad aguda:** En caso de que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), debe suspenderse de inmediato la administración de REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b solución e instituirse la terapéutica médica adecuada. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren la interrupción del tratamiento.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Función hepática:** Raramente se ha observado hepato toxicidad, incluyendo casos fatales, con la administración de interferón alfa-2b. Cualquier paciente que desarrolle anomalías significativas de la función hepática durante el tratamiento debe ser cuidadosamente vigilado. Suspender la medicación en caso de que los síntomas y signos progresen. REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b está contraindicado en presencia de disfunción hepática severa o de enfermedad hepática descompensada (ver CONTRAINDICACIONES).

**Función renal:** Se debe evaluar la Función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con REBETOL (ver CONTRAINDICACIONES y POSOLOGIA y ADMINISTRACION para obtener pautas específicas).

**Psiquiátricas y del Sistema Nervioso Central (SNC):** Durante la terapia con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en algunos pacientes se han observado efectos graves sobre el SNC, particularmente depresión, ideas de suicidio, suicidio o intentos de suicidio, e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el período de seguimiento de 6 meses. En niños y adolescentes tratados con REBETOL en conjunto con interferón alfa-2b se observaron pensamientos suicidas o intentos de suicidas más frecuentemente que en adultos. Adultos, niños y adolescentes han experimentado otras reacciones adversas psiquiátricas, como depresión, labilidad emocional y somnolencia. Otros efectos sobre el SNC observados incluyen comportamiento agresivo (en ocasiones dirigido hacia los demás) trastorno bipolar, psicosis incluyendo alucinaciones, confusión y alteraciones del estado mental.

Si se observan efectos neuropsiquiátricos graves, particularmente depresión, el tratamiento con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b debe interrumpirse.

Si un paciente desarrolla enfermedades psiquiátricas o problemas sobre el SNC, incluida depresión clínica, se recomienda que el mismo sea cuidadosamente vigilado por el médico tratante, durante el tratamiento y en el período de seguimiento de 6 meses. Si aparecen síntomas de este tipo, el médico tratante debe tener presente la potencial gravedad de estos efectos indeseables. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se detecta ideación suicida u homicida o comportamiento agresivo hacia los demás, se debe interrumpir la terapia combinada con REBETOL y continuar la observación del paciente con la participación de un psiquiatra según corresponda.

*Pacientes que tienen o han tenido afecciones psiquiátricas graves:* Si se considera necesario el tratamiento combinado con REBETOL Cápsulas y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b en pacientes adultos que tienen o han tenido afecciones psiquiátricas graves, el mismo solamente debe iniciarse cuando se haya asegurado un diagnóstico y manejo terapéutico individual apropiado del desorden psiquiátrico.

*Pacientes con uso/abuso de sustancias:* Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

**Cardiovascular:** Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales deben ser observados cuidadosamente. En los pacientes con anomalías

  
 Jose Méroze  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
 Cecilia Zelada  
 Co-Directora Técnica  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



**PROYECTO DE PROSPECTO**



cardiacas preexistentes se recomienda obtener electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardiacas (principalmente supraventriculares), por lo general responden al tratamiento convencional, pero pueden requerir la suspensión de la terapia (ver también PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS: Hemólisis / Anemia). No hay datos de niños o adolescentes con enfermedad cardíaca.

**Crecimiento y desarrollo:** Durante el tratamiento con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b y REBETOL con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver REACCIONES ADVERSAS).

Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también sugieren un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años.

*Evaluación del beneficio/riesgo en niños:*

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos.

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

**Pacientes coinfectados con VIH/VHC:** Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI) en asociación con ribavirina e interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b pueden presentar mayor riesgo de desarrollar toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y descompensación hepática. Por favor, consulte también la información pertinente al producto de los agentes medicinales antivirales.

En los pacientes VIH positivos tratados con estos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, deben controlarse los marcadores de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica cuando se administra REBETOL. En particular:

- No está recomendada la administración conjunta de REBETOL y didanosina, debido al riesgo de toxicidad mitocondrial.
- Debe evitarse la administración concomitante de REBETOL y estavudina para limitar el riesgo de empeorar la toxicidad mitocondrial.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciben Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa (HAART) pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición de alfa interferones solos o combinados con ribavirina puede incrementar el riesgo en esta subpoblación de pacientes. Otras variables basales que pueden asociarse con un mayor riesgo de descompensación hepática incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones elevadas de bilirrubina sérica.

Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser cuidadosamente controlados y se deberá evaluar su índice Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que



Jose Néron  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**PROYECTO DE PROSPECTO**



• Niveles de TSH\* dentro del límite normal

Estos exámenes de laboratorio deben realizarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse en las semanas 2 y 4 del mismo y, luego en forma periódica, según sea clínicamente apropiado. Los niveles de ARN-VHC deben medirse periódicamente durante el tratamiento.

\* En niños y adolescentes deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con REBETOL e interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea.

*Mujeres en edad fértil:* Las pacientes de sexo femenino deben realizar mensualmente una prueba de embarazo de rutina durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo. Las parejas de sexo femenino de pacientes varones deben llevar a cabo mensualmente a una prueba de embarazo de rutina durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a la suspensión del mismo (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Los niveles de ácido úrico pueden aumentar con el uso de REBETOL como consecuencia de la hemólisis; por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes predispuestos, por el posible desarrollo de un cuadro de gota.

**Empleo en pacientes con trastornos hereditarios raros:** Cada cápsula de REBETOL contiene 40 mg de lactosa. No deberán tomar este medicamento los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, lapones con insuficiencia de lactasa o con malabsorción de glucosagalactosa.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

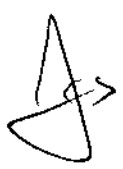
Los resultados de estudios *in vitro* que utilizaron preparaciones de microsomas hepáticos humanos y de rata indicaron que la ribavirina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450. La ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450. En los estudios de toxicidad no existen evidencias que indiquen que la ribavirina induce las enzimas hepáticas. Por consiguiente, el potencial para la ocurrencia de interacciones basadas en las enzimas del citocromo P450 es mínimo.

La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenada, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de interferones alfa pegilados y ribavirina concomitantemente con azatioprina.

No se han realizado estudios de interacciones con REBETOL Cápsulas y otros medicamentos, con excepción del peginterferón alfa-2b o el interferón alfa-2b y los antiácidos.

*Peginterferón alfa-2b e Interferón alfa-2b:* En un estudio farmacocinético con dosis múltiples no se detectaron interacciones farmacocinéticas *entre* REBETOL y peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.

*Antiácidos:* La biodisponibilidad de 600 mg de ribavirina disminuyó al administrarse concomitantemente con un antiácido que contenía aluminio, magnesio y simeticona; el AUC<sub>0-12</sub> disminuyó un 14 %. Es posible que la reducción de



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** **Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



la biodisponibilidad en este estudio se deba a un retraso en el tránsito de la ribavirina o a la modificación del pH. Esta interacción no se considera clínicamente pertinente.

*Análogos de los nucleósidos:* La ribavirina ha demostrado inhibir *in vitro* la fosforilación de la zidovudina y la estavudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* incrementan la posibilidad de que el uso concomitante de REBETOL Cápsulas con Zidovudina o con estavudina pueda dar lugar a un aumento de la viremia plasmática VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Por lo tanto, se recomienda vigilar estrechamente los niveles plasmáticos de VIH-ARN en los pacientes tratados con REBETOL Cápsulas en combinación con alguno de estos dos agentes. Si los niveles de VIH-ARN aumentan, debe revisarse el empleo concomitante de REBETOL Cápsulas con inhibidores de la transcriptasa reversa.

El uso de análogos de nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha dado lugar a acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina incrementa los metabolitos fosforilados de los nucleósidos de purina *in vitro*. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica inducido por los análogos de nucleósidos purínicos (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. Se han comunicado casos de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales resultaron fatales.

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia.

Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si éste ya está instaurado. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina.

Los pacientes co-infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que reciben Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa (HAART) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se recomienda precaución cuando se incorpore REBETOL en Terapia Combinada a la HAART.

No existen evidencias de que la ribavirina interactúe con los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa o con los inhibidores de la proteasa.

El potencial para la ocurrencia de interacciones puede extenderse hasta dos meses (5 vidas medias de ribavirina) después de interrumpido el tratamiento con REBETOL, debido a la prolongada vida media de la droga.

Algunos datos parecen indicar que los pacientes coinfectados con VIH/VHC que reciben abacavir como parte del tratamiento antirretroviral, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando se administran ambos medicamentos conjuntamente.

*(Para interacciones medicamentosas adicionales, consultar el prospecto interno de peginterferón alfa-2b, de interferón alfa-2b o boceprevir).*

Jose Negrone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE PROSPECTO


**MSD**


### EMBARAZO Y LACTANCIA

#### Uso durante el embarazo

*Datos preclínicos:* La ribavirina ha demostrado ser embriotóxica y/o teratogénica en los estudios convencionales de embriotoxicidad / mutagenicidad realizados en ratas y conejos a niveles de dosis muy por debajo de los propuestos para uso clínico. Se han observado malformaciones en cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénicos se incrementó al elevarse la dosis de ribavirina.

Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías. Las anomalías fetales ocurrieron a dosis de ribavirina de tan solo 0,3 mg/kg/día en ratas y conejos. La ribavirina no ejerció efectos sobre la fertilidad ni sobre el comportamiento reproductivo perinatal o posnatal.

*Pacientes de sexo femenino:* REBETOL Cápsulas no debe ser utilizado por mujeres embarazadas, debido a los efectos genotóxicos y teratogénicos de ribavirina (ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se recomienda extrema precaución para evitar el embarazo en las pacientes mujeres. La terapia con REBETOL no debe iniciarse hasta que se haya recibido un informe negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres con potencial de gestar y sus parejas masculinas deben utilizar un agente anticonceptivo eficaz cada uno durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar mensualmente pruebas de embarazo de rutina (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS). En caso de producirse la gestación durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo, se debe advertir a la paciente acerca del riesgo teratogénico significativo que representa la ribavirina para el feto.

*Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas:* Se recomienda extremo cuidado para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén recibiendo tratamiento con REBETOL Cápsulas (ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). La ribavirina se acumula en el interior de las células y se depura del organismo muy lentamente. En los estudios realizados en animales, la ribavirina produjo cambios en el esperma a dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el esperma ejercerá sus conocidos efectos teratogénicos al fertilizar el óvulo. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas femeninas en edad fértil que utilicen cada uno un agente anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REBETOL Cápsulas y durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Se debe indicar a los hombres cuyas parejas estén embarazadas que utilicen condón a fin de reducir al máximo la llegada de ribavirina a la pareja.

El empleo de REBETOL en mujeres fértiles únicamente se recomienda cuando la mujer está utilizando un método de anticoncepción eficaz durante el período de tratamiento.

#### Uso durante la lactancia

Se desconoce si cualquiera de los componentes de la combinación de REBETOL con la solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b se excreta en la leche humana. Dado el potencial de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

Jose Merode  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias**

Se debe advertir a los pacientes que desarrollen fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b Solución que eviten manejar vehículos u operar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS:**

(Para reacciones adversas adicionales, consultar el prospecto interno de boceprevir, peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b).

**Pacientes adultos**

La seguridad de REBETOL se evaluó a partir de los datos obtenidos de cuatro estudios clínicos realizados en pacientes sin exposición previa al interferón (pacientes no tratados previamente con interferón): dos ensayos estudiaron REBETOL en combinación con interferón alfa-2b y dos ensayos evaluaron REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b.

Es probable que los pacientes tratados con interferón alfa-2b y ribavirina después de una recidiva posterior al tratamiento con interferón, o los que reciben tratamiento durante un periodo corto, presenten un perfil de seguridad mejor que el que se describe a continuación.

La **TABLA 4** resume los regímenes terapéuticos y la exposición del paciente a partir de la experiencia del estudio clínico de un año de tratamiento en pacientes que no tuvieron exposición previa al interferón. Los efectos indeseables más comunes comunicados para cada uno de estos grupos de tratamiento se presentan en la **TABLA 7**.

<b>TABLA 4. REGIMENES Y EXPOSICION DEL PACIENTE</b>		
<b>Tratamiento</b>	<b>Régimen</b>	<b>Nº de pacientes tratados durante un año</b>
REBETOL + peginterferón alfa- 2b	REBETOL (>10,6 mg/kg/día) + peginterferón alfa 2b (1,5 mcg/kg/semana)	188
REBETOL + interferón alfa- 2b	REBETOL (1000/1200 mg/día) + interferón alfa 2b (3 MUI tres veces por día)	505

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 5** se basan en la experiencia obtenida en ensayos clínicos en pacientes adultos tratados durante 1 año que no habían sido tratados previamente y en la utilización post-comercialización. También se enumeran algunas reacciones adversas, generalmente atribuidas a la terapia con interferón, pero que han sido notificadas en el contexto de la terapia de la Hepatitis C (en combinación con ribavirina). Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de REBETOL con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	

Jose Neyrone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** **Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MSD**



53

Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección bacteriana (que incluye sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Raras:	Neumonía*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia
Muy raras:	Anemia aplásica*
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco
Raros:	Sarcoidosis*, artritis reumatoide (nueva o empeorada)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, reacciones de hipersensibilidad aguda como urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, deshidratación, aumento del apetito
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de REBETOL con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuentes:	Ideación suicida, psicosis, comportamiento agresivo, confusión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, alteración del sueño, disminución de la libido, apatía, sueños anormales, llanto,
Poco frecuentes:	Intentos de suicidio, crisis de angustia, alucinación
Raros:	Trastorno bipolar*
Muy raros:	Suicidio*
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida*, manía*, cambio del estado mental

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

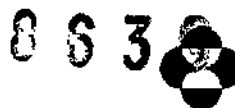


<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo, sequedad de boca, disminución de la concentración
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, parestesia, disfonía, pérdida del gusto, hipoestesia, hiperestesia, hipertonía, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raros:	Ataque (convulsiones)*
Muy raros:	Hemorragia cerebrovascular*, isquemia cerebrovascular*, encefalopatía*, polineuropatía*
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, conjuntivitis, irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal, ojo seco
Raros:	Hemorragias retinianas*, retinopatías (que incluyen edema macular)*, oclusión arterial retiniana*, oclusión venosa retiniana*, neuritis óptica*, papiledema*, pérdida de la agudeza visual o del campo visual*, exudados retinianos*
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo, audición alterada/perdida, tinnitus, dolor de oídos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Palpitación, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raros:	Cardiomiopatía, arritmia*
Muy raros:	Isquemia cardíaca*
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico*, pericarditis*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raros:	Vasculitis
Muy raros:	Isquemia periférica*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Disnea, tos
<b>Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de REBETOL con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Frecuentes:	Epistaxis, trastornos respiratorios, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo, tos no productiva
Muy raros:	Infiltraciones pulmonares*, neumonitis*, neumonitis intersticial*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

Jose Nazario  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Muy frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes:	Estomatitis ulcerativa, estomatitis, ulceración de la boca, colitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, reflujo gastroesofágico*, glositis, queilitis, distensión abdominal, sangrado gingival, gingivitis, deposiciones blandas, trastorno de diente, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raros:	Colitis isquémica
Muy raros:	Colitis ulcerativa*
Frecuencia no conocida:	Trastornos periodontales, trastornos dentales
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Hepatomegalia, ictericia, hiperbilirrubinemia*
Muy raros:	Hepatotoxicidad (incluyendo víctimas mortales)*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito, sequedad cutánea, rash
Frecuentes:	Psoriasis, empeoramiento de la psoriasis, eczema, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, erupción eritematosa, sudores nocturnos, hiperhidrosis, dermatitis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, trastorno cutáneo, cardenal, aumento de la sudoración, textura del pelo anormal, trastorno de las uñas*
Raros:	Sarcoidosis cutánea
Muy raros:	Síndrome de Stevens Johnson*, necrosis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raros:	Rabdomiólisis*, miositis*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raros:	Fallo renal, insuficiencia renal*
Muy raros:	Síndrome nefrótico*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Femenino: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, dismenorrea, dolor en las mamas, trastornos ováricos, trastornos vaginales. Masculino: impotencia, prostatitis, disfunción eréctil. Disfunción sexual (no especificada)*
<b>Tabla 5 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos o tras la comercialización de REBETOL con interferón pegilado alfa-2b o interferón alfa-2b</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

8 6 3 9

**MSD**

Muy frecuentes:	Inflamación de la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, enfermedad de tipo gripal, astenia, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, edema periférico, malestar general, dolor en el punto de inyección, sensación anormal, sed
Poco frecuentes:	Edema facial
Raros:	Necrosis en la zona de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Frecuentes:	Soplos cardíacos

\* Como REBETOL se prescribe siempre con un medicamento con interferón alfa, no es posible cuantificar de manera exacta la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la experiencia post-comercialización, la frecuencia notificada que se muestra en la tabla de arriba proviene de los ensayos clínicos que utilizan ribavirina en combinación con interferón alfa-2b (pegilado o no pegilado).

**Pacientes coinfectados con VHC/VIH:**

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b, otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los ensayos con una frecuencia > 5 % fueron: candidiasis oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), disminución de linfocitos CD4 (8 %), disminución del apetito (8 %), aumento de gamma-glutamilttransferasa (9 %), dolor de espalda (5 %), aumento de amilasa sanguínea (6 %), aumento del ácido láctico sanguíneo (5 %), hepatitis citolítica (6 %), aumento de lipasa (6 %) y dolor en las extremidades (6 %).

**Toxicidad mitocondrial:**

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa asociados con ribavirina para la coinfección por VHC (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

**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.

Las alteraciones hematológicas se notificaron más frecuentemente en pacientes que recibieron REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b en comparación con los pacientes que recibieron REBETOL en combinación con interferón alfa-2b. En el Estudio 1 se observó una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 4 % (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> 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.

**Disminución de linfocitos CD4:**

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.

Jose Nerón  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



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/ $\mu$ l.

Consultar los prospectos 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.

**Pacientes pediátricos (niños y adolescentes) en tratamiento doble**

*En combinación con peginterferón alfa-2b*

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de peginterferón alfa-2b y REBETOL, se requirieron modificaciones de dosis en el 25 % de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación hasta 48 semanas con interferón alfa-2b pegilado y REBETOL, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3er percentil en el 70 % de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 3 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20 % de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3er percentil). En base a los datos provisionales de la fase de seguimiento a largo plazo de este ensayo, el 22 % (16/74) de los niños presentaron una disminución en el percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 3 (4 %) niños presentaron una disminución > de 30 percentiles a pesar de no haber recibido tratamiento durante más de 1 año. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

En este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80 %), dolor de cabeza, (62 %), neutropenia (33 %), fatiga (30 %), anorexia (29 %) y erupción en el área de inyección (29 %). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una severidad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7 % (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en el sitio de inyección (1 %), dolor en las extremidades (1 %), dolor de cabeza (1 %), neutropenia (1 %), y pirexia (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

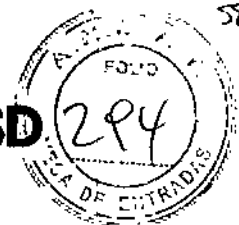
*En combinación con interferón alfa-2b*

En ensayos clínicos de 118 niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad tratados con la terapia de combinación de interferón alfa-2b y REBETOL, el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del

Jose Noronhe  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Durante el tratamiento de combinación con interferón alfa-2b y REBETOL hasta 48 semanas, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita basal hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otras reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS). Además, se presentaron más frecuentemente, en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas notificadas, enumeradas en la **Tabla 6**, se basan en la experiencia de dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes utilizando REBETOL con interferón alfa 2-b o peginterferón alfa 2-b.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por frecuencias utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

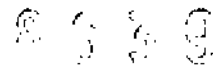
<b>Tabla 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con REBETOL en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Infección viral, faringitis
Frecuentes:	Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, nasofaringitis, faringitis estreptocócica, otitis media, sinusitis, absceso dental, influenza, herpes oral, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis
Poco frecuentes:	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes:	Neoplasia no especificada
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy frecuentes:	Hipotiroidismo
Frecuentes:	Hipertiroidismo, virilismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito aumentado, apetito disminuido

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

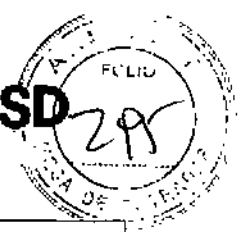
**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MSD**



Frecuentes:	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes:	Depresión, insomnio, labilidad emocional

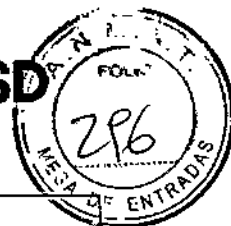
**Tabla 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con REBETOL en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuentes:	Ideación suicida, agresión, confusión, labilidad afectiva, trastornos del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, alteración del sueño, problemas para dormir, apatía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, problemas de concentración, somnolencia, alteración de la atención, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, hiperactividad psicomotora
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lacrimal
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Palidez, rubor
Poco frecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Color abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, diarrea, náuseas
Frecuentes:	Ulceración en la boca, estomatitis ulcerativa, estomatitis, estomatitis aftosa, dispepsia, queilosis, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dolor dental, trastornos dentales, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Gingivitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	

Jose Nercio  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidencial**

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Frecuentes:	Función hepática anormal
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Alopecia, rash
Frecuentes:	Prurito, reacción de fotosensibilidad, rash maculopapular, eczema, hiperhidrosis, acné, trastorno cutáneo, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, sequedad de la piel, eritema, cardenal
Poco frecuentes:	Trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, exfoliación de la piel
<p><b>Tabla 6 Reacciones adversas notificadas muy frecuentemente, frecuentemente y poco frecuentemente durante ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con REBETOL en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b</b></p>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Dolor en una extremidad, dolor de espalda, contractura muscular
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Enuresis, trastornos en la micción, incontinencia urinaria, proteinuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Femenino: amenorrea, menorragia, alteración menstrual, trastorno vaginal. Masculino: dolor testicular
Poco frecuentes:	Femenino: dismenorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, eritema en la zona de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, astenia, malestar, irritabilidad
Frecuentes:	Dolor torácico, edema, dolor, prurito en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, sequedad en el lugar de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Malestar torácico, dolor facial, induración de la zona de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes:	Disminución en la tasa de crecimiento (altura y/o peso reducido para la edad)
Frecuentes:	Tirotrópina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes:	Laceración de la piel
Poco frecuentes:	Contusión

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con REBETOL/peginterferón alfa-2b fueron de leves a moderados. Una disminución en hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en

Jose Néron  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial

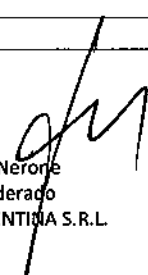
Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente de la terapia (Ver POSOLOGÍA ADMINISTRACIÓN). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con REBETOL empleado en combinación con peginterferón alfa-2b en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final de la terapia.

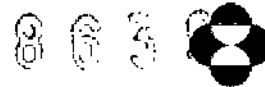
**TABLA 7: EFECTOS ADVERSOS COMUNICADOS EN UN ENSAYO CLINICO**

Sistema orgánico	PEGATRON® Terapia Combinada	Interferón alfa-2b + ribavirina
<b>Trastornos en el sitio de aplicación</b>		
Inflamación en el sitio de inyección	20%	17%
Reacción en el sitio de inyección	54%	36%
<b>Generales</b>		
Cefalea	58%	57%
Fatiga	56%	59%
Escalofríos	42%	40%
Fiebre	39%	32%
Síntomas de tipo gripal	21%	23%
Astenia	28%	17%
Pérdida de peso	30%	19%
<b>Gastrointestinal</b>		
Nauseas	43%	31%
Anorexia	35%	26%
Diarrea	20%	13%
Dolor abdominal	12%	9%
Vómitos	16%	10%
<b>Osteomuscular</b>		
Mialgia	49%	49%
Artralgia	31%	26%
Dolor osteomuscular	15%	11%
<b>Psiquiátrico</b>		
Depresión	34%	32%
Irritabilidad	32%	34%
Insomnio	37%	41%
Ansiedad	14%	14%
Menoscabo de la concentración	18%	21%
Labilidad emocional	11%	10%
<b>Piel y apéndices cutáneos</b>		
Alopecia	45%	32%
Prurito	27%	27%
Sequedad cutánea	23%	21%
Erupción cutánea	21%	21%
<b>Sistema respiratorio</b>		
Faringitis	10%	7%
Tos	14%	11%
Disnea	26%	22%
<b>Otros</b>		
Mareos	17%	16%
Infección viral	10%	5%
Boca seca	10%	8%

  
 Jose Néron  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

  
 Cecilia Zelada  
 Co-Directora Técnica  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Los efectos indeseables informados por el 5 a 10% de los pacientes del grupo tratado con la dosis recomendada de REBETOL + peginterferón alfa-2b fueron aumento de la sudación, dolor en el pecho, dolor en el cuadrante superior derecho, parestesias, hipotiroidismo, constipación, dispepsia, taquicardia, agitación, nerviosismo, menorragia, trastorno menstrual, tos seca, rinitis, alteración del sentido del gusto y visión borrosa.

Los efectos indeseables informados por el 2 a 5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de REBETOL + peginterferón alfa-2b fueron dolor en el sitio de la inyección, ruboración, hipotensión, trastorno de las glándulas lagrimales, eritema, malestar, hipertensión, síncope, confusión, hiperestesia, hipoestesia, hipertonía, reducción de la libido, temblor, vértigo, hipertiroidismo, flatulencia, hemorragia gingival, glositis, heces blandas, estomatitis, estomatitis ulcerativa, alteración / 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 > 4g/dl en las concentraciones de hemoglobina en el 30% de los pacientes tratados con REBETOL + peginterferón alfa-2b y en el 37% de los tratados con REBETOL + interferón alfa-2b. Las concentraciones de hemoglobina disminuyeron por debajo de 10 g/dl en hasta 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 y trombocitopenia fueron leves (grados 1 a 2 de la OMS). Hubo algunos casos de 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 ensayo clínico aproximadamente el 1,2% de los pacientes tratados con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b informaron efectos adversos psiquiátricos potencialmente fatales durante el tratamiento. Estos eventos incluyeron ideas suicidas, comportamiento agresivo, a veces dirigida hacia los demás e intentos de suicidio.

Se ha comunicado la ocurrencia de pancreatitis con la combinación de REBETOL e interferón alfa-2b.

En muy raros casos la combinación de REBETOL con interferones alfa, incluidos INTRON A®-HSA F e INTRON-A® PEG, puede asociarse con anemia aplásica o aplasia pura de células rojas. También se han reportado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica con REBETOL Cápsulas en combinación con peginterferón alfa-2b.

Se observó una elevación en los valores de ácido úrico y de bilirrubina indirecta asociada con hemólisis en algunos pacientes de los ensayos clínicos tratados con REBETOL en combinación con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, pero las cifras retornaron a los valores basales cuatro semanas después de finalizado el tratamiento. De los pacientes que presentaron concentraciones elevadas de ácido úrico, muy pocos tratados con la combinación desarrollaron gota clínica; ninguno de ellos requirió una modificación del tratamiento o debió ser retirado del estudio clínico.

**SOBREDOSIS:**

En los ensayos clínicos realizados con REBETOL Cápsulas en combinación con solución de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b (tratamiento doble), la sobredosis máxima registrada corresponde a una dosis total de 10 g de REBETOL Cápsulas (50 cápsulas de 200 mg) y 39 millones de UI de interferón alfa-2b solución inyectable (13 inyecciones subcutáneas de 3 MUI cada una), recibida por un paciente en un día, en un intento de suicidio. El

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

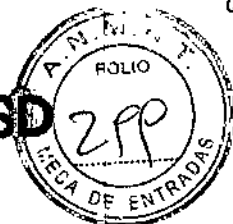
**C** Confidencial

Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**MSD**



paciente permaneció en observación durante dos días en una sala de emergencia, sin que se evidenciaran durante ese tiempo efectos adversos producidos por la sobredosis.

Para información sobre sobredosis en tratamiento triple, por favor consultar el prospecto interno de boceprevir.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 84 cápsulas duras.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLAN DISPONIBLES A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidades Medicinales autorizadas por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.804.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada - Farmacéutica.

Importado y Comercializado por:

**MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4 (B1605AZE)

Munro, Prov. de Buenos Aires – Argentina. Tel.: 6090-7200

[www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Fabricado por:

**Schering-Plough Products**

P.O.K. 1779

Las Piedras, Puerto Rico 00671, Puerto Rico - Estados Unidos


Acondicionado por:

**Sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada,

Pdo. de La Matanza, Prov. de Buenos Aires – Argentina

Última revisión ANMAT:



Jose Verone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Confidencial**

**S-CCDS-MK8908-MTL-082014**



Cecilia Zelada  
Co-Directora Técnica  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE REBETOL®**  
**Ribavirina 200 mg**  
**Cápsulas duras**

**Vía de administración oral**

**Lea cuidadosamente este prospecto antes de comenzar a tomar REBETOL, contiene información importante para usted.**

- Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene preguntas luego de leer este prospecto, por favor consulte con su doctor o farmacéutico.
- Recuerde que esta medicación fue prescrita sólo para usted. No debe darle esta medicina a otras personas ya que puede dañarlos, aún si los síntomas de la enfermedad son iguales o similares a los síntomas que usted presenta.
- Si usted presenta algún efecto secundario, comuníquese a su doctor, farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier efecto secundario posible no listado en este prospecto.
- REBETOL siempre es administrado en conjunto con otros medicamentos. Por favor consultar también la información disponible sobre la medicación que le sea administrada en conjunto con REBETOL.

**¿Qué es REBETOL y para qué sirve?**

REBETOL (Ribavirina) es un agente antiviral que actúa frenando la multiplicación de muchos tipos de virus, incluido el virus de la hepatitis C.

REBETOL debe ser administrado en conjunto con interferón alfa-2b o peginterferón alfa-2b, o peginterferón alfa-2b y boceprevir, por lo que **REBETOL no debe ser utilizado solo**. Asimismo, no se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de otros interferones (es decir, distintos a los interferones alfa-2b).

No existe conocimiento sobre la eficacia y seguridad del uso de REBETOL por un período mayor a un año.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de REBETOL en niños menores a tres años.

El ingrediente activo de REBETOL es **ribavirina**. Los ingredientes inactivos o excipientes son: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidratada, Croscarmellosa sódica, Estearato de magnesio.

REBETOL se encuentra disponible en envases conteniendo 84 cápsulas duras.

**¿Por qué mi doctor me ha prescrito REBETOL?**

Su médico le ha prescrito REBETOL en conjunto con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, o con peginterferón alfa-2b y boceprevir para el tratamiento de hepatitis C crónica.

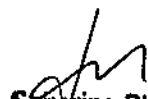
Dependiendo del genotipo del virus de hepatitis C que tenga, su médico puede decidir tratarlo con la combinación de REBETOL con boceprevir y peginterferón alfa-2b (tratamiento triple).

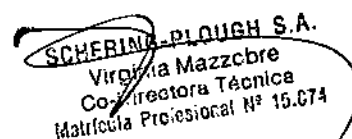
Los pacientes adultos sin genotipo 1 y los pacientes pediátricos (niños mayores a 3 años) sólo pueden utilizar la combinación peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b y REBETOL (tratamiento doble).

Pueden existir algunas limitaciones adicionales de tratamiento, dependiendo si usted ha sido o no previamente tratado para la infección de hepatitis C crónica. Su médico le recomendará la mejor forma de tratamiento.

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



  
Schering Plough S.A.  
José Neron-  
Apoderador 1

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.674

## ¿Qué debo saber antes de comenzar a tomar REBETOL?


- **No tome REBETOL por sí solo para el tratamiento de hepatitis C crónica:** REBETOL debe ser administrado en conjunto con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, o peginterferón alfa-2b y boceprevir para tratar hepatitis C crónica.
- **REBETOL puede causar una disminución significativa en su recuento de glóbulos rojos y causar anemia en algunos casos. La anemia ha sido asociada con el empeoramiento de problemas cardíacos, y en algunos casos raros puede causar paro cardíaco y muerte:** Comuníquese a su médico si alguna vez ha tenido problemas cardíacos. REBETOL puede no ser adecuado para usted. Busque inmediatamente atención médica si experimenta dolores de pecho.
- **REBETOL puede causar defectos de nacimiento o la muerte de su hijo no nacido. No tome REBETOL si usted o su pareja sexual está embarazada o planea hacerlo. No quede embarazada dentro de los 6 meses de haber discontinuado el tratamiento con REBETOL:** Usted y su pareja deben utilizar ambos métodos de anticoncepción durante el tratamiento, y seis meses de terminado el mismo.
  - Las pacientes femeninas deben realizarse un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento con REBETOL, una vez al mes durante el tratamiento, y una vez al mes los seis meses posteriores a la última dosis de REBETOL.
  - Si usted o su pareja sexual femenina queda embarazada durante el tratamiento con REBETOL o dentro de los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento, comuníquese a su médico de manera inmediata.  
Asimismo, por favor comuníquese al **Punto Designado de Contacto (DPOC)** al teléfono: **(011) 6090- 7578**, para informar del embarazo.
- **REBETOL no está recomendado para su uso en pacientes de edad inferior a 3 años:** No se ha establecido la eficacia y seguridad de REBETOL en infantes menores a tres años.
- **Pruebas de laboratorio:** Antes de iniciar el tratamiento y luego rutinariamente, se le realizarán exámenes de sangre estándares, donde se analizará su sangre y funciones renales y hepáticas. En base a estos resultados, su médico podrá cambiar y/o ajustar la dosis administrada, como así también la presentación del medicamento. Asimismo podrá cambiar la duración del tratamiento y/o decidir su suspensión en caso de ser necesario.

## ¿Qué debo comunicarle al médico antes de comenzar el tratamiento con REBETOL?

Antes de comenzar a utilizar REBETOL, usted debe comunicarle a su médico si:

- Recibió tratamiento anterior para la hepatitis C que no fue efectivo para usted.
- Padece problemas respiratorios. REBETOL puede causar o empeorar problemas respiratorios ya existentes. Asimismo debe realizarse un examen ocular previo al tratamiento con REBETOL.
- Posee ciertos desórdenes sanguíneos como anemia (recuento de glóbulos rojos bajo)
- Padece o padeció presión sanguínea elevada, problemas cardíacos, ataque al corazón. Su médico debe chequear su sangre y corazón antes de comenzar el tratamiento con REBETOL.
- Padece problemas de tiroides.
- Posee algún otro problema hepático además de la infección por hepatitis C.
- Padece HIV o cualquier otro problema en el sistema inmunológico.
- Posee problemas relacionados a la salud mental, incluyendo depresión y pensamiento o intención de suicidio.
- Tiene problemas renales y/o está siendo sometido a hemodiálisis.
- Se le realizó un transplante de órganos.
- Padece diabetes. REBETOL puede empeorar su diabetes o complicar su tratamiento.
- Está embarazada o su pareja sexual femenina está embarazada.



  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzcpre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874



- Se encuentra amamantando. No existen conocimientos sobre si REBETOL se excreta en la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomar REBETOL o amamantar.
- Padece cualquier otra condición médica no mencionada en este listado.

Comuníquese a su médico todas las medicinas que toma, ya sean medicamentos prescritos, vitaminas, suplementos herbales o de venta libre. REBETOL puede afectar el funcionamiento de los otros medicamentos.

Indíquese en especial a su profesional de la salud si toma **didanosinas, zidovudina o estavudina** (medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH) o **azatioprina**.

Conozca las medicinas que toma. Tenga siempre una lista de las mismas para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando comienza a tomar una nueva medicación.

### ¿Quiénes no deben tomar REBETOL?

No debe tomar REBETOL si tiene o alguna vez tuvo:

- Reacciones alérgicas a cualquiera de los ingredientes de REBETOL (*Ver ¿Qué es REBETOL y para qué sirve?*).
- Ciertos tipos de hepatitis (hepatitis autoinmune)
- Ciertos desórdenes sanguíneos (hemoglobinopatías)
- Enfermedades hepáticas severas.
- Toma o ha tomado didanosina.
- Si es menor a 3 años de edad.

(Ver *¿Qué debo saber antes de comenzar a tomar REBETOL?*)

### ¿Cómo debo tomar REBETOL?

**Tome REBETOL exactamente como se lo indique su médico**, quien le dirá la dosis adecuada, cuándo debe tomarla y el período de tratamiento. No tome REBETOL fuera del plazo pactado por su médico.

**REBETOL no debe utilizarse solo** porque la ribavirina no es efectiva como monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C.

Tome REBETOL junto con las comidas.

**Las cápsulas de REBETOL deben ser administradas enteras**. No abra, parta, muele o mastique las cápsulas de REBETOL antes de tragarlas. Si usted no puede tragar las cápsulas de REBETOL enteras, comuníquese a su médico.

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

La dosis normal de este medicamento, en función del peso del paciente para adultos, se muestra en la tabla inferior (Tabla 1.):

1. Busque la línea que muestra el peso del adulto.

**Recuerde:** Si el paciente es menor de 3 años, no lo administre.

2. Lea sobre la misma línea para ver cuántas cápsulas debe tomar.

**Recuerde:** Si las instrucciones de su médico son diferentes de la tabla inferior, siga las instrucciones de su médico.



Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional Nº 15.874



**TABLA 1. Dosis de REBETOL (en combinación con peginterferón alfa-2b)**

**Dosis de REBETOL en base al peso corporal para adultos**

Peso corporal	Dosis diaria de REBETOL	N° de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65-85	1000 mg	5 <sup>b</sup>
> 85	1200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1400 mg	7 <sup>d</sup>

- a: 2 por la mañana, 2 por la noche.
- b: 2 por la mañana, 3 por la noche.
- c: 3 por la mañana, 3 por la noche.
- d: 3 por la mañana, 4 por la noche.

La dosis normal de este medicamento, en función del peso del paciente para niños y adolescentes, se muestra en la tabla inferior (Tabla 2.):

1. Busque la línea que muestra el peso del niño o adolescente.

**Recuerde:** Si el niño es menor de 3 años, no lo administre.

2. Lea sobre la misma línea para ver cuántas cápsulas debe tomar.

**Recuerde:** Si las instrucciones de su médico son diferentes de la tabla inferior, siga las instrucciones de su médico.

**TABLA 2. Dosis de REBETOL Cápsulas en base al peso corporal**

**Pacientes Pediátricos**

**Tratamiento doble**

Peso corporal (kg)	Dosis diaria de REBETOL	Número de cápsulas de REBETOL 200 mg
25-36	400 mg	2 <sup>a</sup>
37-49	600 mg	3 <sup>b</sup>
50-65	800 mg	4 <sup>c</sup>
>65	Referirse a la tabla de dosis para pacientes adultos (TABLA 1)	

a: 1 por la mañana, 1 por la noche  
 b: 1 por la mañana, 2 por la noche  
 c: 2 por la mañana, 2 por la noche

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

**¿Qué debo hacer si olvido una dosis?**

Si olvida tomar una dosis de REBETOL, tómela lo antes posible durante el mismo día. No duplique la dosis siguiente. Si tiene preguntas sobre como accionar, por favor hable con su médico.

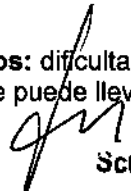
**¿Qué efectos no deseados puede tener REBETOL?**

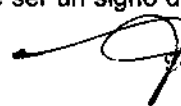
La seguridad y la eficacia del tratamiento combinado se han establecido solamente con el uso de REBETOL Cápsulas conjuntamente con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b, o con peginterferón alfa-2b y boceprevir.

REBETOL puede causar efectos secundarios serios, incluyendo:

- **Inflamación e irritación de páncreas (pancreatitis):** puede tener dolor de estómago, náuseas, diarrea o vómitos.
- **Problemas respiratorios serios:** dificultad para respirar puede ser un signo de una infección en pulmones seria (neumonía) que puede llevar a la muerte.



  
 Schering Plough S.A.  
 José Nerone

  
 SCHERING-PLOUGH S.A.  
 Virginia Mazzobra  
 Co-Directora Técnica  
 Matrícula Profesional N° 15.974



- **Problemas oculares serios:** pueden llevar a la pérdida de visión o ceguera.
- **Problemas dentales:** su boca puede estar muy seca, lo cual puede causar problemas en sus dientes y encías.
- **Depresión severa.**
- **Pensamientos e intentos de suicidio:** los adultos y niños que toman REBETOL, en especial los adolescentes, son más propensos a tener pensamientos de suicidio o intentar lastimarse a sí mismo mientras son tratados con REBETOL. Llame a su médico inmediatamente o vaya al hospital más cercano si usted siente que su depresión empeora o tiene nuevos o en mayor cantidad pensamientos sobre el suicidio o la muerte.
- **Desórdenes sanguíneos severos:** se incrementa el riesgo de los mismos al usarse en combinación con peginterferones alfa y azatioprina.
- **Pérdida de peso y crecimiento retardado en niños.**

Los efectos secundarios más comunes en adultos incluyen:

- Síntomas gripales: sentirse cansado, dolor de cabeza, temblores y alta temperatura corporal (fiebre), náuseas y dolor muscular.
- Cambios de humor, sentirse irritable.

Los efectos secundarios más comunes en niños incluyen:

- Una disminución en las células sanguíneas que luchan contra la infección (neutropenia)
- Pérdida de apetito.
- Dolor estomacal y vómitos.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de REBETOL. Usted puede pedirle a su médico una lista más completa.

Si usted nota algún efecto secundario, por favor indíquesele a su médico o farmacéutico, aunque el mismo no se encuentre mencionado en este prospecto. Si la condición persiste o empeora, busque atención médica inmediata.

*Por favor consultar también los posibles efectos secundarios en la información disponible sobre la medicación que le sea administrada en conjunto con REBETOL.*

**¿Puedo manejar u operar maquinaria luego de tomar REBETOL?**

REBETOL no afecta su capacidad de manejar u operar maquinaria, aunque al ser administrado en conjunto con peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b puede provocar fatiga, somnolencia o confusión. Si esto ocurre, no maneje ni opere máquinas al estar en tratamiento con REBETOL.

**¿Cómo puedo aprender más sobre REBETOL (y la condición para la cual está prescripta)?**

Este prospecto es solo un resumen de cierta información sobre el medicamento. Si tiene alguna pregunta o inquietud sobre REBETOL, hable con su médico.

Información detallada y completa sobre indicaciones, posología, administración, contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas se halla disponible a solicitud del médico.

**¿Qué debo hacer si utilizo más REBETOL del que debería?**

Comuníquesele a su médico o farmacéutico lo antes posible.





8639



ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:  
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:** (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694  
**HOSPITAL A. POSADAS:** (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

**¿Cómo debo almacenar REBETOL?**

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.  
No utilizar REBETOL luego de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?**

Este prospecto fue revisado por última vez el \_\_\_\_\_

S-CCDS-MK8908-MTL-062013

Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional Nº 15.074