

REBETOL[®]

SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Cápsulas

200 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REBETOL[®]

ribavirina

APRESENTAÇÕES

Cápsula de

- 200 mg em embalagem com 140 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

REBETOL[®] 200 mg:

Cada cápsula contém 200 mg de ribavirina.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica e estearato de magnésio. Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício e dióxido de ferro (tinta de impressão).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REBETOL[®] é indicado para uso combinado com alfainterferona 2b para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica que não foram tratados anteriormente com alfainterferona ou em pacientes que apresentaram recidiva após tratamento com alfainterferona.

REBETOL[®] é indicado para uso combinado com alfapeginterferona 2b para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica não tratada anteriormente, ou pacientes com recidiva, ou que não responderam a tratamento anterior.

Essa combinação também é indicada no tratamento de pacientes com hepatite C crônica infectados concomitantemente com HIV clinicamente estáveis.

Deve ser administrado a pacientes com idade igual ou superior a 18 anos e com doença hepática compensada, incluindo aqueles com evidência histológica de cirrose (classificação de Child-Pugh A) e ALT normal ou anormal.

Consultar a bula da alfapeginterferona 2b ou de alfainterferona 2b para obter informações adicionais sobre sua atividade.

REBETOL[®] cápsulas deve ser utilizado apenas em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b injetáveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes sem tratamento prévio tratados com alfapeginterferona 2b em combinação com REBETOL[®]

Um grande estudo clínico randomizado comparou a segurança e eficácia do tratamento por 48 semanas com dois regimes de alfapeginterferona 2b e REBETOL[®] [alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg e 1 mcg/kg por via subcutânea uma vez por semana, ambos em combinação com 800 a 1.400 mg de ribavirina via oral por dia (dividida em duas doses)] e alfapeginterferona 2a 180 mcg por via subcutânea uma vez por semana com 1.000 a 1.200 mg de ribavirina por via oral por dia (dividida em duas doses), em 3.070 pacientes adultos sem tratamento prévio com

hepatite C crônica genótipo 1. A resposta ao tratamento foi definida com HCV-RNA não detectável na Semana 24 após o tratamento (ver Tabela 1).

Tabela 1. Resposta virológica ao final do tratamento, resposta virológica sustentada e taxa de recaída*

	% (número) de pacientes		
Grupo de tratamento	alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg/REBETOL [®]	alfapeginterferona 2b 1 mcg/kg/REBETOL [®]	alfapeginterferona 2a 180 mcg/ribavirina
Resposta ao final do tratamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Resposta virológica sustentada	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)

* teste de HCV-RNA PCR, com um limite de quantificação inferior a 27 UI/mL

Nos três grupos de tratamento, a taxa de resposta virológica sustentada foi similar. Na maioria dos pacientes com fatores diagnósticos precários, o tratamento com alfapeginterferona 2b (1,5 mcg/kg) combinado com REBETOL[®] resultou numa taxa de resposta virológica maior, comparado com alfapeginterferona 2b na dose de 1 mcg/kg. Na dose de 1,5 mcg/kg de alfapeginterferona 2b mais REBETOL[®], as taxas de resposta virológica sustentada foram menores em pacientes com cirrose, nível normal de ALT, carga viral basal > 600.000 UI/mL e maiores de 40 anos. Pacientes caucasianos tiveram uma taxa de resposta virológica sustentada maior comparada com afro-americanos. Entre os pacientes com HCV-RNA não-detectável no final do tratamento, a taxa de recaída foi de 24%. Neste estudo, a falta de resposta virológica sustentada precoce até a Semana 12 de tratamento (HCV-RNA não-detectável ou uma redução $\geq 2 \log_{10}$ a partir dos dados basais), foi o critério para descontinuação do tratamento. Nos pacientes com HCV-RNA não-detectável na Semana 12 que receberam alfapeginterferona 2b (1,5 mcg/kg) e REBETOL[®], a taxa da resposta virológica sustentada foi de 81% (328/407).

Retratamento com alfapeginterferona 2b em combinação com REBETOL[®] em pacientes sem resposta a terapia (recidiva e pacientes não respondedores)

Em um estudo não comparativo, 2.293 pacientes com fibrose moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com a combinação de alfainterferona/ribavirina, foram tratados novamente com alfapeginterferona 2b, 1,5 mcg/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em combinação com ribavirina ajustada ao peso. Todos os pacientes foram tratados por 48 semanas e seguidos por 24 semanas após o tratamento. A resposta ao tratamento foi definida como HCV-RNA não detectável em 24 semanas após o tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Índices de resposta à repetição do tratamento em falhas terapêuticas anteriores

	alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg 1X/semana REBETOL [®] 800 – 1.400 mg 1X dia	Intervalo de confiança 99%
Resposta global ^{1, 2}	21,7% (497/2.293)	19,5; 23,9
Genótipo 1	14,6% (270/2.846)	12,5; 16,7
Genótipo 2	58,7% (44/75)	44,0; 73,3
Genótipo 3	54,5% (159/292)	46,9; 62,0
Genótipo 4	28,4% (19/67)	14,2; 42,5

1. HCV-RNA plasmático é medido com reação de cadeia de polimerase quantitativa baseada em pesquisa realizada por laboratório centralizado.
2. Faltam nove indivíduos/outros genótipos.

Aproximadamente 36% dos indivíduos apresentaram níveis plasmáticos não-detectáveis de HCV-RNA na Semana 12 de tratamento. Nesse subgrupo, houve um índice de resposta virológica sustentada de 56% (463/823). Os fatores de previsão de resposta nesse subgrupo foram os escores de fibrose e o genótipo. Os pacientes com escores de fibrose mais baixos ou com genótipo 2 ou 3 foram mais propensos a apresentar resposta sustentada.

Pacientes com infecção concomitante por HCV/HIV

Foram realizados dois estudos clínicos com pacientes infectados concomitantemente por HIV e HCV. A resposta ao tratamento nos dois estudos é apresentada na Tabela 3. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017) foi randomizado, multicêntrico, que admitiu 412 pacientes adultos não tratados previamente para hepatite C, que foram infectados concomitantemente por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) mais REBETOL[®] (800 mg/dia) ou alfainterferona 2b (3 MUI 3X por semana) mais REBETOL[®] (800 mg/dia) durante 48 semanas, seguidas por um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi randomizado, unicêntrico, que admitiu 95 pacientes adultos não tratados previamente, portadores de hepatite C, que foram infectados concomitantemente por HIV. Os pacientes foram randomizados para receberem alfapecinterferona 2b (100 ou 150 mcg/semana com base no peso) mais REBETOL[®] (800 - 1.200 mg/dia com base no peso) ou alfainterferona 2b (3 MUI 3X por semana) mais REBETOL[®] (800 - 1.200 mg/dia com base no peso). A duração do tratamento foi de 48 semanas, seguidas por um período de acompanhamento de 6 meses, exceto para os pacientes infectados com genótipos 2 ou 3 e carga viral < 800.000 UI/mL (Amplicor) que foram tratados por 24 semanas com período de acompanhamento de 6 meses.

Tabela 3. Resposta virológica sustentada baseada no genótipo após REBETOL[®] em combinação com alfapecinterferona 2b em pacientes infectados concomitantemente por HIV-HCV

	Estudo 1 ¹			Estudo 2 ²		
	alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) mais REBETOL [®] (800 mg/dia)	alfainterferona 2b (3 MUI 3X semana) mais REBETOL [®] (800 mg/dia)	Valor de p ^a	alfapecinterferona 2b (100 ou 150 ^c mcg/semana) mais REBETOL [®] (800 - 1.200 mg/dia) ^d	alfainterferona 2b (3 MUI 3X semana) mais REBETOL [®] (800 - 1.200 mg/dia) ^d	Valor de p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de Unidades Internacionais;

a: valor de p baseado no teste Chi-quadrado Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor de p baseado no teste Chi-quadrado.

c: indivíduos < 75 kg receberam 100 mcg/semana de alfapecinterferona 2b e indivíduos ≥ 75 kg receberam 150 mcg/semana de alfapecinterferona 2b.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para pacientes com < 60 kg, de 1.000 mg para pacientes com peso entre 60 - 75 kg e 1.200 mg para pacientes com > 75 kg.

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

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

Resposta histológica

Foram realizadas biópsias hepáticas antes e depois do tratamento no Estudo 1, que foram avaliáveis em 210 dos 412 indivíduos (51%). Tanto o escore Metavir quanto o grau Ishak diminuíram nos indivíduos tratados com REBETOL[®] em combinação com alfapecinterferona 2b. Essa redução foi significativa entre os respondedores (-0,3 para Metavir e -1,2 para Ishak) e estável (-0,1 para Metavir e -0,2 para Ishak) entre os não respondedores. Em termos de atividade, cerca de um terço dos respondedores mantidos apresentou melhora e nenhum apresentou piora. Houve pouca alteração na fibrose com aproximadamente a mesma

proporção apresentando melhora e piora e a maioria não apresentando nenhuma alteração. A esteatose apresentou melhora significativa nos pacientes infectados por HCV Genótipo 3.

Pacientes sem resposta ao tratamento prévio

Retratamento com alfapeginterferona 2b em combinação com REBETOL® em pacientes sem resposta a terapia (recidiva e pacientes não respondedores)

Em um estudo não comparativo, 2.293 pacientes com fibrose moderada a grave que falharam em tratamento prévio com a combinação de alfainterferona/ribavirina, foram tratados novamente com alfapeginterferona 2b, 1,5 mcg/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em combinação com REBETOL® ajustado ao peso. A falha ao tratamento prévio foi definida como recidiva ou ausência de resposta (HCV-RNA positivo ao final do mínimo de 12 semanas de tratamento).

Os pacientes que foram HCV-RNA negativos na Semana 12 de tratamento continuaram o tratamento até 48 semanas e foram acompanhados por 24 semanas após o tratamento. A resposta ao tratamento foi definida como o nível de HCV-RNA não detectável em 24 semanas após o tratamento (Tabela 4).

Tabela 4. Índices de resposta à repetição do tratamento em falhas a tratamentos prévios

	alfainterferona/ribavirina		alfapeginterferona/ribavirina	
	RVS %(n)	IC 99%	RVS %(n)	IC 99%
Global	24,5 (348/1.423)	21,5, 27,4	17,3 (149/863)	14,0, 20,6
Resposta prévia				
Recidiva	43,3 (130/300)	36,0, 50,7	32,8 (113/344)	26,3, 39,4
Genótipo 1/4	34,3 (74/216)	25,9, 42,6	23,9 (60/251)	17,0 30,8
Genótipo 2/3	66,7 (54/81)	53,2, 80,2	56,5 (52/92)	43,2, 69,8
NR	17,5 (158/903)	14,2, 20,8	6,3 (30/476)	3,4, 9,2
Genótipo 1/4	13,0 (103/790)	10,0, 16,1	4,5 (20/446)	2,0, 7,0
Genótipo 2/3	48,6 (53/109)	36,3, 61,0	35,7 (10/28)	
Genótipo				
1	16,9 (192/1.135)	14,0, 19,8	11,1 (78/704)	8,0, 14,1
2/3	57,9 (139/240)	49,7, 66,1	50,4 (64/127)	39,0, 61,8
4	32,5 (13/40)	13,4, 51,6	22,2 (6/27)	-
METAVIR Escore de Fibrose				
F2	33,6 (141/420)	27,6, 39,5	21,6 (50/232)	14,6, 28,5
F3	24,7 (106/429)	19,3, 30,1	17,0 (41/241)	10,8, 23,2
F4	17,7 (101/572)	13,6, 21,8	14,9 (58/390)	10,2, 19,5
Carga Viral Basal				
HVL (> 600.000 UI/mL)	19,7 (170/864)	16,2, 23,2	12,0 (69/573)	8,5, 15,5
LVL (≤ 600.000 UI/mL)	32,0 (178/557)	26,9, 37,0	27,1(78/288)	20,3, 33,8

RVS = resposta virológica sustentada

NR = não respondedor: definido como HCV/RNA no soro/plasma positivo ao final do mínimo de 12 semanas de tratamento.

HCV/RNA no plasma é medido com reação de cadeia de polimerase quantitativa baseada em pesquisa, realizada por um laboratório central.

De modo global, aproximadamente 36% dos pacientes apresentaram níveis plasmáticos de HCV-RNA não detectáveis na Semana 12 de tratamento, medidos por teste baseado em pesquisa (limite de detecção de 12 UI/mL). Nesse subgrupo, houve 56% (463/823) de índice de resposta virológica sustentada. Para os pacientes com falha anterior ao tratamento com interferona ou peginterferona e negativos na Semana 12, os índices de resposta sustentada foram de 59% e 50%, respectivamente. Para o subgrupo de indivíduos com HCV-RNA não detectável

na Semana 12 de tratamento, os índices de resposta virológica sustentada (RVS) em relação às características basais são apresentados na Tabela 5. Nos pacientes com > 2 log de redução viral, mas com vírus detectável na Semana 12, a RVS estimada é ao todo, cerca de 12%.

Os não respondedores ao tratamento prévio com alfapeginterferona/ribavirina foram menos propensos a responderem ao tratamento do que os não respondedores ao tratamento prévio com alfainterferona/ribavirina (6% versus 18%) (Tabela 4).

Tabela 5. Características basais das falhas ao tratamento prévio com HCV-RNA não detectável na Semana 12 de tratamento e seus respectivos índices de resposta à repetição do tratamento

	%(n) ^a	RVS %(n)
HCV Genótipo		
G1	27,5 (507/1.846)	48,3 (245/507)
G2/3	76,6 (281/367)	69,8 (196/281)
G4	43,3 (29/67)	62,1 (18/29)
Fibrose		
F2	41,5 (271/653)	64,2 (174/271)
F3	36,0 (242/672)	58,7 (142/242)
F4	32,0 (309/966)	47,6 (147/309)
Carga Viral Basal		
HVL (> 600.000 UI/mL)	30,0 (432/1.441)	50,9 (220/432)
LVL (≤ 600.000 UI/mL)	45,6 (389/853)	62,0 (241/389)
Resposta Prévia		
Pacientes com Recidivas	62,6 (404/645)	55,9 (226/404)
Não respondedores	23,0 (318/1.385)	54,4 (173/318)
Tratamento prévio		
alfapeginterferona 2b/ribavirina	30,7 (150/488)	50,7 (76/150)
alfapeginterferona 2a/ribavirina	32,5 (122/375)	50,0 (61/122)
alfainterferona/ribavirina	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549)

RVS = resposta virológica sustentada

^a %/ Número de indivíduos que foram negativos na Semana 12 em toda a população do estudo.

Dados de eficácia de longo prazo

Dois grandes estudos de acompanhamento de longo prazo incluíram 1.071 pacientes e 567 pacientes após tratamento em estudos prévios com alfainterferona 2b (com ou sem ribavirina) e alfapeginterferona 2b (com ou sem ribavirina), respectivamente. Os objetivos dos estudos foram avaliar a durabilidade da resposta virológica sustentada (RVS) e determinar o impacto da negatividade viral continuada nos resultados clínicos. Nos dois estudos foram completados pelo menos 5 anos de acompanhamento de longo prazo após o tratamento em 462 pacientes e 327 pacientes, respectivamente. Nos estudos, 12 de 492 respondedores sustentados e apenas 4 dos

366 respondedores sustentados apresentaram recidiva, respectivamente. A estimativa de Kaplan-Meier para resposta continuada sustentada durante 5 anos é de 97% (IC 95%: 95-99%) para pacientes recebendo alfainterferona 2b (com ou sem ribavirina) e é de 99% (IC 95%: 97-100%) para pacientes recebendo alfapeginterferona 2b (com ou sem ribavirina). A resposta virológica sustentada após o tratamento de HCV crônica com alfainterferona 2b (peguilada e não peguilada, com ou sem REBETOL[®]) resulta em eliminação de longo prazo do vírus proporcionando resolução da infecção hepática e “cura” clínica da HCV crônica. Entretanto, isto não exclui a ocorrência de eventos hepáticos em pacientes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A ribavirina é um análogo nucleosídico sintético para a qual foi demonstrada atividade in vitro contra alguns DNA e RNA virais. Foram realizados vários estudos clínicos com as formulações orais de ribavirina em monoterapia na hepatite C. Os resultados dessas pesquisas mostraram que a ribavirina em monoterapia não apresentou efeitos sobre a eliminação dos vírus da hepatite C (HVC-RNA) nem na melhora da histologia hepática após 6 ou 12 meses de tratamento e 6 meses de acompanhamento. Entretanto, os estudos clínicos nos quais a ribavirina foi utilizada em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b, resultaram em aumento do índice de resposta em relação ao tratamento com peginterferona ou alfainterferona 2b isoladamente. O mecanismo de ação da ribavirina em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b contra o HCV é desconhecido.

Farmacocinética

A ribavirina é absorvida rapidamente após a administração oral de uma dose única (T_{max} médio = 1,5 horas), seguida por rápida distribuição e fases de eliminação prolongada (as meias-vidas de absorção, distribuição e eliminação da dose única são de 0,05, 3,73 e 79 horas, respectivamente). A absorção é extensa, sendo que aproximadamente 10% da dose marcada radioativamente é excretada nas fezes. Entretanto, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 45% a 65%, a qual parece ser devida ao metabolismo de primeira passagem hepática. Existe uma relação linear entre a dose e a AUC (área sob a curva) após doses únicas de 200 a 1.200 mg de ribavirina. O volume de distribuição é de aproximadamente 5.000 L. A ribavirina não se liga às proteínas plasmáticas.

Foi demonstrado que a ribavirina apresenta uma variabilidade farmacocinética elevada entre os indivíduos e no mesmo indivíduo após doses orais únicas (variabilidade no mesmo indivíduo de aproximadamente 30% tanto para a AUC quanto para a C_{max}) que pode ser devida ao extenso metabolismo de primeira passagem e à transferência dentro e fora do compartimento sanguíneo. O transporte da ribavirina nos compartimentos não sanguíneos foi estudado mais extensamente nos eritrócitos e identificou-se que ele ocorre principalmente por meio de um transportador nucleosídeo equilibrador tipo-e_s, que está presente virtualmente em todos os tipos de células e pode contribuir para o elevado volume de distribuição da ribavirina. A proporção das concentrações de ribavirina no sangue total em relação ao plasma é de aproximadamente 60:1; o excesso de ribavirina no sangue total existe como ribavirina nucleótidos sequestrados nos eritrócitos.

A ribavirina apresenta duas vias metabólicas: 1) uma via de fosforilação reversível; 2) uma via de degradação envolvendo derribosilação e hidrólise do amido para formar um metabólito triazol carboxiácido. Tanto a ribavirina quanto seus metabólitos triazolcarboxamida e ácido triazolcarboxílico são também excretados pelos rins.

Com a administração múltipla, a ribavirina se acumula extensamente no plasma com uma proporção de seis vezes a AUC_{12h} da dose múltipla para a dose única. Após administração oral de 600 mg 2X ao dia, o estado de equilíbrio foi atingido em aproximadamente 4 semanas, com concentrações plasmáticas médias no estado de equilíbrio de aproximadamente 2.200 ng/mL. Com a descontinuação da administração, a meia-vida foi de aproximadamente 298 horas, a qual provavelmente reflete a lenta eliminação dos compartimentos não plasmáticos.

Efeito dos alimentos: a biodisponibilidade da dose única oral de ribavirina foi aumentada pela administração concomitante de uma refeição com alto teor de gordura (AUC_{tr} e C_{max} aumentadas em 70%). É possível que a biodisponibilidade aumentada nesse estudo tenha sido devida ao trânsito retardado da ribavirina ou ao pH modificado. A relevância clínica dos resultados desse estudo de dose única é desconhecida. No estudo clínico fundamental sobre eficácia, os pacientes foram instruídos a tomar a ribavirina com alimento para atingir a concentração plasmática máxima da ribavirina no plasma.

Efeito com antiácidos: a administração concomitante de ribavirina com um antiácido contendo magnésio, alumínio e simeticona resultou em uma diminuição de 14% na AUC_{tr} média de ribavirina. A relevância clínica é desconhecida.

Função renal: a farmacocinética da dose única da ribavirina foi alterada (aumento de AUC_{tr} e C_{max}) em pacientes com disfunção renal comparados com indivíduos controle (depuração de creatinina > 90 mL/min). Isso parece ser devido à redução da depuração aparente nesses pacientes. As concentrações de ribavirina essencialmente não se alteram pela hemodiálise.

Função hepática: a farmacocinética da dose única da ribavirina em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Classificação de Child-Pugh A, B ou C) é semelhante àquela dos indivíduos do grupo controle.

Pacientes Idosos (≥ 65 anos de idade): Não foi avaliada a farmacocinética neste grupo de pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Consultar a bula da alfapecinterferona 2b ou de alfainterferona 2b para obter informações adicionais sobre contraindicações.

Este medicamento é contraindicado para uso por

- **Pacientes com histórico de hipersensibilidade à ribavirina ou a qualquer componente de REBETOL[®];**
- **Pacientes com histórico de doença cardíaca pré-existente grave, inclusive doenças cardíacas não controladas ou instáveis, nos últimos 6 meses (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);**
- **Mulheres grávidas. O tratamento combinado com REBETOL[®] não deve ser iniciado até que um teste de gravidez negativo seja obtido imediatamente antes do início do tratamento;**
- **Homens cujas parceiras estejam grávidas;**
- **Mulheres que estejam amamentando;**
- **Pacientes com hemoglobinopatias (por exemplo, talassemia, anemia falciforme);**
- **Pacientes com condições médicas debilitantes, graves, incluindo pacientes com deficiência renal crônica ou depuração de creatinina < 50 mL/minuto;**
- **Pacientes com disfunção hepática grave ou cirrose hepática descompensada;**
- **Pacientes com hepatite autoimune ou história de doença autoimune.**

Categoria X de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Ver a bula da alfapecinterferona 2b e da alfainterferona 2b para precauções adicionais específicas para a peginterferona e interferona.

Com base nos resultados de estudos clínicos, o uso da ribavirina como monoterapia não é eficaz e REBETOL[®] cápsulas não deve ser usado isoladamente. A segurança e a eficácia do tratamento combinado foram estabelecidas apenas usando-se REBETOL[®] cápsulas juntamente com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b injetável. Existem variações de posologia, de vias de administração e de reações adversas entre as diferentes marcas de interferonas. Portanto, somente a alfapecinterferona 2b ou a alfainterferona 2b injetável deve ser usada em combinação

com REBETOL[®] cápsulas.

Risco Teratogênico

Dados pré-clínicos: foi demonstrado significativo potencial teratogênico e/ou embrioletal para a ribavirina em todas as espécies de animais com as quais foram conduzidos estudos adequados; esse efeito ocorreu com doses 1/10 a 1/20 da dose recomendada para humanos. Foram notadas má formações do crânio, palato, olhos, mandíbula, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A gravidade e a incidência dos efeitos teratogênicos aumentaram com o aumento gradativo das doses de ribavirina. A sobrevivência dos fetos e crias foi reduzida. Em estudos em animais, a ribavirina produziu alterações no esperma com doses abaixo da dose utilizada clinicamente.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade: Estudos convencionais de carcinogenicidade em roedores com baixa exposição comparada com a exposição humana em condições terapêuticas (fator 0,1 em ratos e 1 em camundongos) não revelaram tumorigenicidade da ribavirina. Além disso, em um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas utilizando o modelo em camundongos heterozigotos p53 (+/-), a ribavirina não produziu tumores com a dose máxima tolerada de 300 mg/kg (fator de exposição plasmática de aproximadamente 2,5 comparado com a exposição humana). Esses estudos não sugerem um potencial carcinogênico da ribavirina em humanos. A ribavirina se mostrou mutagênica em alguns ensaios de genotoxicidade in vivo e in vitro.

Hemólise/Anemia: Foi observada, nos estudos clínicos, uma diminuição dos níveis de hemoglobina para < 10 g/dL em até 14% dos pacientes tratados com REBETOL[®] em terapia combinada com alfainterferona 2b. Embora a ribavirina não apresente efeito cardiovascular direto, a anemia associada com REBETOL[®] pode resultar em danos à função cardíaca, ou em exacerbação dos sintomas de doença coronariana, ou ambos. Dessa maneira, REBETOL[®] em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b deve ser administrado com cautela em pacientes com doença cardíaca pré-existente (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). As condições cardíacas devem ser avaliadas antes do início do tratamento e monitoradas clinicamente durante o tratamento; se qualquer dano ocorrer, este deverá ser interrompido (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Hipersensibilidade aguda: Se ocorrer alguma reação de hipersensibilidade aguda (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia), o tratamento de REBETOL[®] em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b deverá ser descontinuado e ser substituído imediatamente o tratamento clínico apropriado. Exantemas transitórios não requerem interrupção do tratamento.

Função renal: A função renal deve ser avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com REBETOL[®] (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Função hepática: Raramente foram relatados casos de hepatotoxicidade, incluindo casos fatais, com a administração de alfainterferona 2b. Qualquer paciente que desenvolver anormalidade significativa na função hepática durante o tratamento deverá ser cuidadosamente monitorado. O tratamento deverá ser descontinuado caso os sinais e sintomas persistam. REBETOL[®] em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b é contraindicado na presença de grave disfunção hepática ou doença hepática descompensada (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Sistema Nervoso Central (SNC) e Distúrbios Psiquiátricos: Pacientes com distúrbios psiquiátricos pré-existent ou com histórico de distúrbios psiquiátricos graves: O tratamento com interferonas pode estar associado com a exacerbação dos sintomas de distúrbios psiquiátricos em pacientes infectados por HCV com ocorrência psiquiátrica ou distúrbio por uso de substâncias. Se o tratamento com a combinação de REBETOL[®] com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b for considerado necessário em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos presentes ou com histórico de condições psiquiátricas graves ou distúrbios por uso de substâncias, este apenas deve ser iniciado após garantia de diagnóstico individualizado e conduta terapêutica apropriada da condição psiquiátrica. Se forem observados efeitos neuropsiquiátricos graves, particularmente depressão, o tratamento com REBETOL[®] combinado com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b deve ser descontinuado. Foram observadas reações graves do Sistema Nervoso Central como depressão; intenção e tentativa de suicídio em alguns pacientes durante o tratamento com REBETOL[®] cápsulas em combinação com

alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b. Também foram observadas outras reações, incluindo comportamento agressivo, algumas vezes dirigido a outras pessoas, psicoses incluindo alucinações, confusão e alterações do estado mental.

Se os pacientes desenvolverem problemas psiquiátricos ou do SNC, incluindo depressão clínica, recomenda-se que o paciente seja monitorado cuidadosamente pelo médico prescritor durante o tratamento e durante 6 meses no período de acompanhamento após o término deste. Se tais sintomas aparecerem, a potencial gravidade desses efeitos indesejáveis deve ser considerada pelo médico prescritor. Se os sintomas psiquiátricos persistirem ou piorarem, ou se forem identificadas ideias suicidas ou homicidas ou comportamento agressivo contra outras pessoas, recomenda-se que o tratamento combinado com REBETOL[®] seja descontinuado e que o paciente seja acompanhado com intervenção psiquiátrica conforme necessário.

Cardiovascular: Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e/ou arritmias anteriores ou atuais devem ser monitorados cuidadosamente. Aqueles pacientes que apresentam anormalidades cardíacas pré-existentes devem ser monitorados com eletrocardiograma antes e durante o tratamento. Arritmias cardíacas (principalmente a supraventricular) normalmente respondem ao tratamento convencional, mas pode ser necessária a interrupção do tratamento (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Hemólise/Anemia”).

Pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV: Pacientes recebendo tratamento NRTI em associação com ribavirina e alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b podem apresentar aumento do risco de toxicidade mitocondrial, acidose láctica e descompensação hepática. Favor consultar também as informações para prescrição relevantes de outros produtos farmacêuticos antivirais.

Pacientes infectados concomitantemente com cirrose avançada recebendo Tratamento Antiretroviral Altamente Ativo (HAART) podem apresentar aumento do risco de descompensação hepática e óbito. A adição do tratamento com alfainterferonas isoladamente, ou em combinação com ribavirina, pode aumentar o risco nesse subgrupo de pacientes.

Em pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV, estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança (n = 25) em indivíduos com contagens de CD4 abaixo de 200 células/mcL. Portanto, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com baixas contagens de CD4.

Consultar as respectivas informações nas bulas dos medicamentos antiretrovirais que devem ser ministrados concomitantemente com o tratamento para HCV, com relação ao conhecimento e conduta nas toxicidades específicas de cada produto e o potencial para superposição de toxicidades com REBETOL[®] e alfapeginterferona 2b.

Distúrbios dentários e periodontais: foram relatados distúrbios dentários e periodontais em pacientes recebendo tratamento combinado de ribavirina com interferona ou peginterferona. Além disso, a secura da boca poderia apresentar um efeito prejudicial sobre os dentes e mucosas da boca durante o tratamento de longo prazo com a combinação de REBETOL[®] e alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b. Os pacientes devem escovar os dentes perfeitamente duas vezes ao dia e serem submetidos a exames odontológicos regularmente. Além disso, alguns pacientes podem apresentar vômitos. Se ocorrer essa reação, eles devem ser advertidos a lavar a boca em seguida, completamente.

Uso concomitante de azatioprina: Pancitopenia (diminuição acentuada do número de glóbulos vermelhos, plaquetas e neutrófilos) e supressão da medula óssea têm sido relatadas na literatura. Estas podem ocorrer em 3-7 semanas após a administração concomitante de interferona peguilada/ribavirina e azatioprina. Neste número limitado de pacientes (n = 8), a mielotoxicidade foi revertida 4-6 semanas após a retirada da terapia anti-HCV e da azatioprina, não retornando após a reintrodução de dois tratamentos isoladamente. O uso de alfapeginterferona 2b, ribavirina e azatioprina deve ser interrompido nos casos de pancitopenia e a interferona peguilada/ribavirina não devem ser reintroduzidas quando azatioprina é usada concomitantemente.

Exames laboratoriais: Exames hematológicos padrão e parâmetros bioquímicos do sangue (hemograma completo e contagem diferencial, contagem de plaquetas, eletrólitos, creatinina sérica, testes de função hepática e ácido úrico), e testes de função tiroideana devem ser

realizados em todos os pacientes antes do início do tratamento com REBETOL®. Valores iniciais aceitáveis que podem ser considerados como referência antes do início do tratamento com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b em solução são:

- Hemoglobina ≥ 12 g/dL (mulheres)
 ≥ 13 g/dL (homens)
- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Contagem de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Nível de TSH deve estar dentro dos limites da normalidade

Essas avaliações laboratoriais devem ser realizadas antes do tratamento e nas semanas 2 e 4 após início do tratamento, e, periodicamente quando clinicamente apropriado.

Mulheres com potencial para engravidar: Pacientes do sexo feminino devem fazer teste de gravidez rotineiramente, todos os meses durante o tratamento e durante 6 meses após o seu término (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação”).

O ácido úrico pode aumentar com a presença de REBETOL® devido à hemólise; portanto, o potencial para o desenvolvimento de gota deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com essa predisposição.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou usar máquinas

Pacientes que desenvolverem fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b em solução devem ser orientados a evitar dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Ler a bula de alfapecinterferona 2b e alfainterferona 2b para obter informações adicionais sobre gravidez e lactação específicas para a peginterferona e interferona.

A ribavirina foi embriotóxica e/ou teratogênica em estudos convencionais de embriotoxicidade/mutagenicidade em ratos e coelhos em doses bem abaixo das propostas para uso clínico. Foram notadas malformações do crânio, palato, olhos, mandíbula, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A incidência e a gravidade dos efeitos teratogênicos aumentaram com o aumento gradativo da dose. A sobrevivência de fetos e da prole foi reduzida. Anormalidades fetais ocorreram com doses de ribavirina tão baixas quanto 0,3 mg/kg/dia em ratos e coelhos. A ribavirina não apresentou efeitos na fertilidade ou desempenho reprodutor peri ou pós-natal.

Pacientes do sexo feminino: O tratamento com REBETOL® não deve ser adotado em mulheres grávidas (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Extremo cuidado deve ser adotado nas pacientes para evitar a gravidez. REBETOL® não deve ser iniciado até que se tenha um resultado negativo para o teste de gravidez, imediatamente antes do início do tratamento. Mulheres com potencial de engravidar, em concordância com seus parceiros, devem adotar um método anticoncepcional eficiente durante o tratamento e por até 6 meses após o término deste; testes de gravidez de rotina mensal devem ser realizados durante esse período. Se ocorrer gravidez durante o tratamento ou dentro de 6 meses após o término, a paciente deverá ser advertida a respeito do significativo risco teratogênico da ribavirina para o feto.

Pacientes do sexo masculino e suas parceiras: Extremo cuidado deve ser adotado para evitar a gravidez em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam sendo tratados com REBETOL®. A ribavirina se acumula intracelularmente e é removida lentamente do organismo. Não se sabe se a ribavirina contida no esperma exercerá seus conhecidos efeitos teratogênicos sobre a fertilização do óvulo. Pacientes do sexo masculino e suas parceiras em idade reprodutiva devem, portanto, ser aconselhados a adotar método anticoncepcional eficiente durante o tratamento com REBETOL® e por até 6 meses após o término do tratamento.

REBETOL[®] apenas é recomendado para uso em mulheres em idade reprodutiva quando elas estiverem utilizando método contraceptivo eficiente durante o período de tratamento.

Lactação

Não se sabe se algum componente do REBETOL[®] em combinação com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b é excretada no leite humano. Devido ao potencial para efeitos adversos em lactentes, a amamentação ou o tratamento com REBETOL[®] devem ser descontinuados, levando-se em conta a importância do uso do produto para a mãe.

Uso em idosos (≥ 65 anos de idade)

Não parece haver um efeito relacionado à idade sobre a farmacocinética da ribavirina. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, a função renal de pacientes idosos deve ser determinada antes da administração de REBETOL[®].

Uso em pacientes com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Além disso, o uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade não é recomendado (ver item “1. INDICAÇÕES”).

Uso em pacientes com disfunção hepática

Não houve nenhuma interação farmacocinética entre a ribavirina e a função hepática. Portanto, com base na atividade farmacocinética, não é necessário ajuste de dose no tratamento combinado de REBETOL[®] com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b em pacientes com disfunção hepática. A combinação de REBETOL[®] com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b é contraindicada em pacientes com doença hepática descompensada ou grave disfunção hepática (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Tabela 7”).

Uso em pacientes com disfunção renal

A farmacocinética da ribavirina é alterada em pacientes com disfunção renal devido a uma aparente redução da depuração de creatinina nesses pacientes. Portanto, recomenda-se que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes de iniciar o uso de REBETOL[®]. Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/minuto não devem ser tratados com REBETOL[®] (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Indivíduos com função renal alterada e/ou aqueles com idade acima de 50 anos, devem ser monitorados mais cuidadosamente com relação ao desenvolvimento de anemia. Se a creatinina sérica aumentar para > 2 mg/dL (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Tabela 7”), o uso da combinação de REBETOL[®] com alfapeginterferona 2b ou alfainterferona 2b em solução deve ser descontinuado.

Este medicamento causa malformação ao bebe durante a gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ler a bula da alfapeginterferona 2b e alfainterferona 2b para interações medicamentosas adicionais específicas para a peginterferona e interferona.

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre REBETOL[®] e alfainterferona 2b ou alfapeginterferona 2b em estudos de farmacocinética separados para múltiplas-dose.

Os resultados de estudos in vitro em microsossomos hepáticos de ratos e humanos após a administração de ribavirina não demonstraram alteração do metabolismo mediada pela enzima do citocromo P450. REBETOL[®] não inibe a enzima do citocromo P450. A partir dos estudos de toxicidade, não há evidências de que a ribavirina induz as enzimas hepáticas. Portanto, o potencial de interação de ribavirina com as enzimas P450 é mínimo.

Não foram realizados estudos de interação com REBETOL[®] cápsulas e outros medicamentos, exceto com alfapeginterferona 2b e alfainterferona 2b e antiácidos.

alfapeginterferona 2b e alfainterferona 2b: Nenhuma interação farmacocinética foi relatada entre REBETOL[®] cápsulas e alfapeginterferona 2b e alfainterferona 2b em um estudo

farmacocinético de dose múltipla.

Antiácido: A biodisponibilidade da ribavirina 600 mg foi reduzida pela administração concomitante de um antiácido contendo magnésio, alumínio e simeticona; a AUC_{0-24} diminuiu em 14%. É possível que a biodisponibilidade diminuída nesse estudo tenha sido devida ao atraso no trânsito da ribavirina ou ao pH modificado. Essa interação não é considerada clinicamente relevante.

Análogos de nucleosídeo: Foi demonstrado in vitro que a ribavirina inibe a fosforilação da zidovudina e da estavudina. O significado clínico desses achados é desconhecido. Contudo, esses resultados in vitro aumentam a possibilidade de que o uso concomitante de REBETOL[®] com zidovudina ou estavudina possa acarretar um aumento da viremia plasmática do HIV. Portanto, é recomendado que os níveis de HIV-RNA sejam monitorados cuidadosamente em pacientes em tratamento concomitante com um desses dois medicamentos. Caso haja um aumento dos níveis de HIV-RNA, o uso concomitante de REBETOL[®] com inibidor da transcriptase reversa deve ser reconsiderado.

O uso de análogos de nucleosídeos, isoladamente ou em combinação com outros nucleosídeos, resultou em acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabólitos fosforilados de nucleosídeos da purina in vitro. Essa atividade poderia potencializar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos de nucleosídeos da purina (por exemplo, didanosina ou abacavir). A administração concomitante da ribavirina e didanosina não é recomendada. Foram relatados casos de toxicidade mitocondrial, particularmente acidose láctica e pancreatite, sendo alguns deles fatais.

Pacientes infectados concomitantemente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que estão recebendo Tratamento Antiretroviral Altamente Ativo (HAART) podem apresentar aumento do risco de desenvolver acidose láctica. Recomenda-se cautela ao adicionar Tratamento Combinado incluindo REBETOL[®] ao HAART.

Qualquer potencial para interação pode persistir por até 2 meses (5 meias-vidas da ribavirina) após interrupção do tratamento com REBETOL[®] por causa de sua meia-vida prolongada.

Não há evidências de interação entre a ribavirina e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos ou inibidores da protease.

azatioprina: O uso da ribavirina para o tratamento da hepatite C crônica em pacientes que receberam azatioprina pode induzir a pancitopenia grave e aumentar o risco de mielotoxicidade associada à azatioprina. A inosina monofosfato desidrogenase (IMDH) é necessária para uma das vias metabólicas de azatioprina. A ribavirina é conhecida por inibir a IMDH, levando ao acúmulo de um metabólito da azatioprina, o 6-monofosfato metiltioinosina (6-MTITP), que está associado à mielotoxicidade (neutropenia, trombocitopenia e anemia). Os pacientes recebendo azatioprina com ribavirina devem ter hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, monitorado semanalmente no primeiro mês, duas vezes por mês para o segundo e terceiro meses de tratamento, e mensalmente, ou mais frequentemente, se a alteração de dosagem ou outras mudanças de terapia são necessárias (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente. Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

REBETOL[®] é apresentado em cápsulas de gelatina branca opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de REBETOL[®] devem ser administradas por via oral, com alimentos, diariamente, sendo a dose dividida em duas administrações (pela manhã e à noite).

Considerando que a interferona administrada em combinação com REBETOL[®] pode causar cansaço incomum, se seu paciente estiver fazendo a autoadministração desse medicamento, oriente-o a fazê-lo à noite, na hora de deitar.

Posologia

Consultar a bula da alfapecinterferona 2b e da alfainterferona 2b para informações adicionais sobre posologia e administração da alfapecinterferona e interferona.

REBETOL[®] cápsulas não deve ser utilizado isoladamente porque a ribavirina não é eficaz como monoterapia no tratamento da hepatite C.

REBETOL[®] deve ser utilizado em combinação com alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) ou alfainterferona 2b [3 milhões de unidades internacionais (MUI) três vezes por semana]. A escolha do esquema de combinação se baseia nas características do paciente.

REBETOL[®] cápsulas em combinação com alfapecinterferona 2b:

A dose de REBETOL[®] se baseia no peso do paciente (Tabela 6).

Tabela 6. Doses de REBETOL[®] com base no peso do paciente, em combinação com alfapecinterferona 2b.

Peso do paciente (kg)	Dose diária de REBETOL [®]	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 (2 pela manhã e 2 à noite)
65-80	1.000 mg	5 (2 pela manhã e 3 à noite)
81-105	1.200 mg	6 (3 pela manhã e 3 à noite)
> 105	1.400 mg	7 (3 pela manhã e 4 à noite)

Duração do tratamento – pacientes não tratados previamente

Deve ser levada em consideração a descontinuação de alfapecinterferona 2b em combinação com REBETOL[®] após 12 a 24 semanas de tratamento se o paciente não apresentar resposta virológica precoce, definida como HCV-RNA não detectável ou pela redução de 2 log₁₀ a partir dos dados basais até a Semana 12 da terapia.

Previsibilidade de resposta virológica sustentada: é altamente improvável que pacientes infectados com vírus genótipo 1 que apresentam falha de resposta virológica na Semana 12, se tornem respondedores virológicos sustentados.

- Genótipo 1: para pacientes que apresentam resposta virológica na Semana 12, o tratamento deve continuar por período de mais nove meses (isto é, ao todo 48 semanas). No subgrupo de pacientes com infecção genótipo 1 e baixa carga viral (< 2.000.000 cópias/mL) que se tornaram HCV-RNA negativos na Semana 4 de tratamento e permaneceram HCV-RNA negativos na Semana 24, o tratamento poderia ser interrompido após essas 24 semanas de tratamento ou continuado por 24 semanas adicionais (isto é, durante todo o período de tratamento de 48 semanas). Entretanto, uma duração de tratamento global de 24 semanas pode ser associada com um risco mais elevado de recidiva do que a duração de 48 semanas de tratamento.
- Genótipos 2 ou 3: recomenda-se que todos os pacientes sejam tratados durante 24 semanas, exceto os com infecção concomitante por HIV/HCV, que devem receber tratamento durante 48 semanas.

- Genótipo 4: em geral, pacientes infectados com genótipo 4 são considerados mais difíceis de tratar e dados de um estudo limitado (n = 66) indicam que eles são compatíveis com a duração de tratamento igual à do genótipo 1.

Duração do tratamento – repetição do tratamento em falhas terapêuticas prévias (pacientes com recidiva e não respondedores):

Previsibilidade de resposta virológica sustentada: todos os pacientes com recidiva e não respondedores, independentemente do genótipo, que apresentarem HCV-RNA sérico não detectável na Semana 12 devem receber tratamento durante 48 semanas. É altamente improvável que pacientes submetidos à repetição de tratamento que apresentaram falha para atingir resposta virológica na Semana 12 se tornem respondedores com resposta virológica sustentada (ver item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Infecção por HIV/HCV concomitante:

A duração do tratamento recomendada para pacientes com infecção concomitante por HIV/HCV é de 48 semanas, independentemente do genótipo.

Previsibilidade de resposta e de falha de resposta: foi demonstrado que a resposta virológica precoce por volta da Semana 12, definida como uma redução de 2 log na carga viral ou níveis não detectáveis de HCV-RNA, é prognóstica de resposta sustentada. O valor prognóstico negativo para resposta sustentada em pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b foi de 99% (67/68; Estudo 1) (ver item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Um valor prognóstico positivo de 50% (52/104; Estudo 1) foi observado para pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV recebendo tratamento combinado.

REBETOL® cápsulas em combinação com alfainterferona 2b:

REBETOL® cápsulas é administrado por via oral em doses de 1.000 ou 1.200 mg diariamente em duas doses divididas (de manhã e à noite) em combinação com a alfainterferona 2b administrada por via subcutânea, na dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (dias alternados).

A dose recomendada de REBETOL® em combinação com alfainterferona 2b depende do peso do paciente:

- **Pacientes com peso ≤ 75 kg** devem receber 1.000 mg diariamente, sendo 2 cápsulas de 200 mg pela manhã e 3 cápsulas de 200 mg à noite.
- **Pacientes com peso > 75 kg** devem receber 1.200 mg diariamente, sendo 3 cápsulas de 200 mg pela manhã e 3 cápsulas de 200 mg à noite.

Duração do tratamento:

Previsibilidade de resposta virológica sustentada: a duração de tratamento recomendada é de até um ano. A duração do tratamento deve ser individualizada dependendo das características da doença, resposta à terapia e tolerância ao esquema de tratamento. Após 6 meses de tratamento, a resposta virológica deve ser avaliada. Se não for, a descontinuação do tratamento com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b deve ser considerada.

- Genótipo 1: o tratamento deve ser continuado por mais um período de 6 meses (isto é, o total de um ano) nos pacientes que apresentarem HCV-RNA negativo após 6 meses de tratamento.
- Genótipos diferentes de 1: a decisão de estender o tratamento para um ano nos pacientes com HCV-RNA negativo após seis meses de tratamento deve se basear nos outros fatores de prognóstico (por exemplo, idade > 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

Modificação da dose para todos os pacientes

Se reações adversas graves ou anormalidades laboratoriais se desenvolverem durante o tratamento concomitante de REBETOL® com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b, a

posologia de cada produto deverá ser ajustada apropriadamente até a diminuição das reações adversas. Se a intolerância persistir após o ajuste da dose, pode-se indicar a descontinuação do tratamento. Nos estudos clínicos foram estabelecidas normas para modificação da posologia (Tabela 7). Não há evidência de que a substituição por uma outra alfainterferona resultará em melhora da intolerância.

A redução da dose de alfapecinterferona 2b em pacientes em tratamento com alfapecinterferona 2b combinada com ribavirina foi realizada em 2 etapas a partir da dose inicial de 1,5 mcg/kg/semana, para 1 mcg/kg/semana e então para 0,5 mcg/kg/semana, se necessário. Adultos em tratamento com alfainterferona 2b devem ter a dose reduzida em 50%.

Tabela 7. Orientação para modificação da posologia

Valores laboratoriais	Ajustar apenas a dose diária de REBETOL®. Ver Nota 1 se:	Ajustar apenas a dose de alfapecinterferona 2b (ver Nota 2). REDUZIR alfainterferona 2b para <u>metade da dose</u> , se:	Descontinuação do tratamento combinado, se*:
Hemoglobina	< 10 g/dL	---	< 8,5 g/dL
Hemoglobina em pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Diminuição ≥ 2 g/dL da hemoglobina por um período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)		< 12 g/dL após 4 semanas de redução da dose
Leucócitos	---	$< 1,5 \times 10^9/L$	$< 1,0 \times 10^9/L$
Neutrófilos	---	$< 0,75 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Plaquetas	---	$< 50 \times 10^9/L$	$< 25 \times 10^9/L$
Bilirrubina direta	---	---	2,5 x LSN*
Bilirrubina indireta	> 5 mg/dL	---	> 4 mg/dL (por > 4 semanas)
Creatinina	---	----	> 2,0 mg/dL
ALT/AST	---	---	2x valor basal e > 10x LSN*

* Limite Superior da Normalidade

Nota 1: a primeira redução de dose de REBETOL® é de 200 mg/dia (para pacientes recebendo 1.400 mg, a redução é de 400 mg/dia). Se for necessária uma segunda redução de dose de REBETOL®, esta deve ser de mais 200 mg/dia.

Nota 2: a primeira redução de dose de alfapecinterferona 2b é para 1 mcg/kg/semana e a segunda para 0,5 mcg/kg/semana.

Devido à reconhecida hemólise associada ao tratamento com a ribavirina, orientações especiais são fornecidas aos pacientes com histórico de doença cardiovascular. Nestes recomenda-se redução permanente da dose se a hemoglobina diminuir ≥ 2 g/dL durante um período de 4 semanas. Além disso, se a hemoglobina permanecer < 12 g/dL após 4 semanas com dose reduzida, o paciente deverá descontinuar o tratamento combinado de REBETOL® com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b (Tabela 7).

Uso em pacientes com disfunção hepática: Não houve nenhuma interação farmacocinética entre ribavirina e a função hepática. Portanto, com base na atividade farmacocinética, não é necessário ajuste de dose no tratamento combinado de REBETOL® com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b em pacientes com disfunção hepática. A combinação de REBETOL® com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b é contraindicada em pacientes com doença hepática descompensada ou grave disfunção hepática (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES” e Tabela 7).

Uso em pacientes com disfunção renal: a farmacocinética da ribavirina é alterada em pacientes com disfunção renal devido a uma aparente redução da depuração de creatinina nesses pacientes. Portanto, recomenda-se que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes

de iniciar o uso de REBETOL®. Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/minuto não devem ser tratados com REBETOL® (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Indivíduos com função renal alterada e/ou aqueles com idade acima de 50 anos, devem ser monitorados mais cuidadosamente com relação ao desenvolvimento de anemia. Se a creatinina sérica aumentar para > 2 mg/dL (ver Tabela 7), o uso da combinação de REBETOL® com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b deve ser descontinuado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ler a bula da alfapecinterferona 2b e alfainterferona 2b para reações adversas adicionais específicas para a pecinterferona e interferona.

A segurança de REBETOL® é avaliada a partir dos dados de quatro estudos clínicos em pacientes sem exposição prévia à interferona (pacientes não tratados com interferona anteriormente): dois estudos avaliaram o emprego do REBETOL® em combinação com alfainterferona 2b e dois estudos avaliaram o REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b.

Os pacientes que foram tratados com alfainterferona 2b e ribavirina após recidiva prévia de tratamento com interferona, ou que foram tratados por período mais curto, são propensos a apresentar melhor perfil de segurança do que o que é descrito a seguir.

A Tabela 8 descreve os esquemas de tratamento e a exposição dos pacientes da experiência de estudo de um ano de tratamento em pacientes não tratados com interferona anteriormente. O perfil de segurança para efeitos indesejáveis é similar entre esses estudos. Os efeitos indesejáveis mais comuns são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8. Esquemas de tratamento e exposição dos pacientes

Tratamento	Esquema	Nº de pacientes tratados por um ano
REBETOL® + alfapecinterferona 2b	REBETOL® (> 10,6 mg/kg/dia) + alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana)	188
REBETOL® + alfainterferona 2b	REBETOL® (1.000/1.200 mg/dia) + alfainterferona 2b (3 MUI três vezes por semana)	505
REBETOL® + alfapecinterferona 2b	REBETOL® 800 a 1.400 mg por dia, via oral (dividida em duas doses) em combinação com alfapecinterferona 2b 1,5 mcg/kg ou 1 mcg/kg por via subcutânea uma vez por semana	2035

Tabela 9. Efeitos indesejáveis relatados em estudo clínico (≥ 10% dos pacientes recebendo tratamento de REBETOL® em combinação)

Reações adversas por Órgãos e Sistemas	REBETOL® em tratamento combinado*	alfapecinterferona 2b + REBETOL®
Distúrbio no local de aplicação		
Inflamação no local da aplicação	20%	17%
Reação no local da aplicação	54%	36%
Corpo como um todo		
Cefaleia	58%	57%
Fadiga	67%	59%

Tremores	42%	40%
Febre	39%	32%
Sintomas gripais	21%	23%
Astenia	28%	17%
Redução do peso	30%	19%
Gastrointestinal		
Náusea	43%	31%
Anorexia	35%	26%
Diarreia	20%	13
Dor abdominal	12%	9%
Vômito	16%	10%
Musculoesquelético		
Mialgia	49%	49%
Artralgia	31%	26%
Dor musculoesquelética	15%	11%
Psiquiátrico		
Depressão	34%	32%
Irritabilidade	32%	34%
Insônia	37%	41%
Ansiedade	14%	14%
Alteração da concentração	18%	21%
Labilidade emocional	11%	10%
Pele e anexos		
Alopecia	45%	32%
Prurido	27%	27%
Pele seca	23%	21%
Exantema	29%	21%
Sistema respiratório		
Faringite	10%	7%
Tosse	14%	11%
Dispneia	26%	22%
Outros		
Tontura	17%	16%
Infecção viral	10%	5%
Boca seca	10%	8%

*Incidência maior reportada de dados não agrupados dos estudos clínicos

Os efeitos indesejáveis relatados entre $\geq 5\%$ e $< 10\%$ no grupo de tratamento recebendo a dose recomendada de REBETOL[®] + alfapecinterferona 2b foram: sudorese aumentada, dor torácica, dor no quadrante superior direito, parestesia, hipotiroidismo, constipação, dispepsia, taquicardia, agitação, nervosismo, menorrágia, distúrbio menstrual, tosse não produtiva, rinite, alteração do paladar e visão borrada.

Os efeitos indesejáveis relatados entre 2% e $< 5\%$ no grupo de tratamento recebendo a dose recomendada de REBETOL[®] + alfapecinterferona 2b foram: dor no local da injeção, rubor, hipotensão, distúrbio da glândula lacrimal, eritema, mal-estar geral, hipertensão, síncope, confusão, hiperestesia, hipoestesia, hipertonia, diminuição da libido, tremor, vertigem, hipertiroidismo, flatulência, sangramento gengival, glossite, fezes amolecidas, estomatite, estomatite ulcerativa, alteração/perda da audição, zumbido, palpitação, sede, trombocitopenia, comportamento agressivo, sonolência, herpes simples, infecção fúngica, amenorreia, prostatite, otite média, bronquite, congestão nasal, distúrbio respiratório, rinorreia, sinusite, eczema, textura anormal dos cabelos, reação de fotossensibilidade, erupção eritematosa, erupção maculopapular, enxaqueca, conjuntivite e linfadenopatia.

Foi observada redução nas concentrações de hemoglobina em > 4 g/dL em 30% dos pacientes tratados com REBETOL[®] e alfapecinterferona 2b e 37% dos pacientes tratados com

REBETOL® e alfainterferona 2b. Os níveis de hemoglobina caíram abaixo de 10 g/dL em até 14% dos pacientes tratados com REBETOL® em combinação tanto com alfapecinterferona 2b quanto alfainterferona 2b.

A maioria dos casos de anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia foi leve (grau 1 ou 2 da OMS). Houve alguns casos de neutropenia mais grave nos pacientes tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b [grau 3 da OMS: 39 de 186 (21%) pacientes; e grau 4: 13 de 186 (7%) pacientes].

Em um estudo clínico, aproximadamente 1,2% dos pacientes tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b relataram eventos psiquiátricos que colocaram a vida do paciente em risco durante o tratamento. Esses eventos incluíram ideias suicidas, comportamento agressivo, algumas vezes dirigido a outras pessoas e tentativa de suicídio.

Foi relatada pancreatite com a combinação de REBETOL® e alfainterferona 2b.

Muito raramente, REBETOL® utilizado em combinação com alfainterferonas, incluindo alfainterferona 2b e alfapecinterferona 2b, pode ser associado com anemia aplástica ou aplasia pura de eritrócitos. Com o uso de REBETOL® cápsulas em combinação com alfapecinterferona 2b foram, também, relatados eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Em alguns pacientes tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b em estudos clínicos, foi observado aumento dos valores do ácido úrico e da bilirrubina indireta associada com hemólise, mas que voltaram aos níveis basais em 4 semanas após o término do tratamento. Entre aqueles pacientes com níveis elevados de ácido úrico, muito poucos tratados com a combinação desenvolveram quadro clínico de gota, mas nenhum deles requereu modificação do tratamento ou descontinuação do estudo clínico.

Pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV

O tratamento com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b foi associado com reduções nas contagens absolutas de células CD4+ dentro das primeiras 4 semanas sem uma redução na porcentagem de células CD4+. A diminuição das contagens de células CD4+ foi reversível com a redução da dose ou interrupção do tratamento. O uso de REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b não apresentou impacto negativo observável sobre o controle da viremia do HIV durante o tratamento ou no acompanhamento. Estão disponíveis dados limitados de segurança (n = 25) em pacientes infectados concomitantemente e com contagens de células CD4+ < 200/mcL. Os dados de segurança do REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b para pacientes infectados concomitantemente por HIV e HCV são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Revisão da segurança em estudos clínicos de pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b

	Estudo 1		Estudo 2	
	alfapecinterferona 2b/REBETOL® N = 194	alfainterferona 2b/REBETOL® N = 189	alfapecinterferona 2b/REBETOL® N = 52	alfainterferona 2b/REBETOL® N = 43
Descontinuação do tratamento				
Todas as razões	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
Qualquer evento adverso	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
Modificação da dose				
Qualquer evento adverso	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
Anemia	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
Neutropenia	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)

Trombocitopenia	9 (5%)	1 (< 1%)	2 (4%)	2 (5%)
-----------------	--------	----------	--------	--------

Para pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV recebendo REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b, outros efeitos indesejáveis que foram relatados no estudo maior (Estudo 1) foram: neutropenia (26%), lipodistrofia adquirida (13%), linfócitos CD4 diminuídos (8%), diminuição do apetite (8%), gamaglutamiltransferase aumentada (9%), dor lombar (5%), rinite (5%), amilase sanguínea aumentada (6%), ácido láctico sanguíneo aumentado (5%), hepatite citolítica (6%), parestesia (5%), lipase aumentada (6%).

Exames Laboratoriais para pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV

Embora as toxicidades hematogênicas (neutropenia, trombocitopenia e anemia) tenham ocorrido mais frequentemente nos pacientes infectados concomitantemente por HIV/HCV, a maioria pode ser tratada pela modificação da dose e raramente requereu a descontinuação prematura do tratamento. No estudo maior (Estudo 1), foi observada redução nos níveis da contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ em 4% (8/194) dos pacientes e diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes recebendo REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b. Foi relatada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dL) em 12% (23/194) dos pacientes tratados com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b.

Consultar as respectivas informações para prescrição dos medicamentos antiretrovirais que devem ser administrados concomitantemente com o tratamento para HCV, para conhecimento e conduta nas toxicidades específicas de cada medicamento e o potencial para superposição de toxicidades com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos com REBETOL® em combinação com alfapecinterferona 2b ou alfainterferona 2b, a superdose máxima relatada foi uma dose total de 10 g de REBETOL® (50 cápsulas de 200 mg) e 39 ilhões de unidades (13 injeções subcutâneas de 3 milhões de UI cada) de alfainterferona 2b tomadas em um dia por um paciente em uma tentativa de suicídio. O paciente foi hospitalizado e ficou em observação por 2 dias, durante os quais nenhum efeito adverso da superdose foi observado.

Há uma experiência limitada com superdose. Pacientes que usaram dose maior que a prescrita experimentaram aumento de incidência e gravidade de reações adversas relatadas durante o uso terapêutico de ribavirina.

Nos casos de superdose, tratamento sintomático e observação do paciente são recomendados, Considerar medidas padronizadas para remover qualquer fármaco não absorvido. Se disponível, consultar o centro de intoxicação. Não há antídoto específico para REBETOL®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0180

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 - São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 - Brasil

Central de Relacionamento 0800-0122232

Fabricado por:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Las Piedras, Porto Rico – EUA

Embalado por:

Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Bélgica

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

REBETOL_BU06_082014_VPS



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

[illegible]