МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕБЕТОЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011755/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ребетол®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: рибавирин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ

Действующее вещество: рибавирин 200,0 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 50,0 мг, лактозы моногидрат 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 6,0 мг, магния стеарат 4,0 мг.

Оболочка капсулы: титана диоксид 2,24/2,66 мг*, желатин 74,76/73,34 мг*

Состав чернил для нанесения надписи на оболочку капсул: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид, голубой алюминиевый лак на основе индигокармина.

* — в зависимости от поставщика капсул (Capsugel или Shionogi)

ОПИСАНИЕ

Твердые желатиновые капсулы размера №1, состоящие из корпуса и крышечки матово-белого цвета. На корпусе голубыми чернилами нанесено «200 mg» и голубая полоска, а на крышечке – буквы «SP» и голубая полоска. Капсулы содержат порошок белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

КОД АТХ: J05AB04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Признаков ингибирования ферментов, специфичных для вируса гепатита С (ВГС), или подавления репликации ВГС ни рибавирином, ни внутриклеточными метаболитами рибавирина в физиологических концентрациях не обнаружено. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации

ВГС (РНК вируса гепатита С) или улучшению гистологической характеристики печени после 6–12 месяцев применения препарата и в течение 6 месяцев последующих наблюдений. Применение рибавирина как единственного терапевтического средства при гепатите С, в том числе при хронической форме, неэффективно. Комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b пациентов с гепатитом С более эффективно, чем монотерапия интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b.

Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b проявляет противовирусное действие, в частности, против ВГС, неизвестен.

Фармакокинетика

Всасывание

Рибавирин быстро всасывается после приема внутрь разовой дозы препарата (T_{max}=1,5 ч), после чего быстро распределяется в организме. Выведение рибавирина из организма происходит медленно. Величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05, 3,73 и 79 ч соответственно. Рибавирин всасывается почти полностью; лишь около 10% меченой дозы выделяется через кишечник. Тем не менее, абсолютная биодоступность составляет примерно 45–65%, что, по-видимому, связано с эффектом «первичного прохождения» через печень. Существует линейная зависимость между дозой и площадью под кривой «концентрация – время» (AUC_{tf}) при приеме рибавирина в разовых дозах от 200 до 1200 мг. Объем распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

Распределение

Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно детально для эритроцитов. Было показано, что в основном транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа e_s (нитробензилтиоинозин-чувствительного). Переносчик этого типа присутствует практически во всех типах клеток и может быть основным фактором, влияющим на распределение рибавирина. Соотношение концентраций рибавирина в цельной крови и плазме составляет приблизительно 60 : 1. Высокая концентрация рибавирина в цельной крови обусловлена накоплением рибавирина в эритроцитах.

Метаболизм

Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: 1) обратимым фосфорилированием и 2) гидролитическими реакциями, включающими дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного

метаболита. Рибавирин и его метаболиты (триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота) выводятся из организма почками.

Выведение

При многократном приеме рибавирин накапливается в больших количествах в плазме крови; соотношение $AUC_{12ч}$ при многократном и однократном приеме равно 6 : 1. При приеме внутрь (600 мг 2 раза в сутки) равновесная концентрация рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели и составляла примерно 2200 нг/мл. После прекращения приема период полувыведения рибавирина составлял около 298 ч, что, по-видимому, отражает его замедленное выведение из жидкостей и тканей организма, исключая плазму крови.

Было изучено содержание рибавирина в семенной жидкости. Концентрация рибавирина в семенной жидкости приблизительно в 2 раза выше по сравнению с сывороткой крови. Несмотря на это, системная экспозиция рибавирина у женщины-партнерши после полового акта с пациентом, принимающим рибавирин, была очень низкой по сравнению с терапевтической концентрацией рибавирина в плазме крови.

Биодоступность рибавирина при приеме однократной дозы внутрь повышается при одновременном приеме пищи с высоким содержанием жиров (AUC_{tf} и C_{max} увеличиваются на 70%). Возможно, повышение биодоступности в данном исследовании происходило по причине замедленного кишечного транзита рибавирина или измененного значения pH. Клиническая значимость результатов исследования приема однократной дозы неизвестна. В клиническом исследовании по оценке эффективности для достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме крови пациентам рекомендовали принимать рибавирин одновременно с пищей.

Фармакокинетика рибавирина после приема однократной дозы у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой (клиренс креатинина > 90 мл/мин) изменяется, а именно наблюдается увеличение AUC и максимальной концентрации рибавирина в крови (C_{max}). Данное изменение, скорее всего, обусловлено снижением истинного клиренса у данных пациентов. Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

Фармакокинетика рибавирина при приеме однократной дозы пациентами с легкой, средней или тяжелой степени печеночной недостаточности (классы A, B или C по классификации Чайлд–Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев.

Отдельная оценка фармакокинетических параметров у пожилых пациентов (старше 65 лет) не проводилась. Однако в фармакокинетических исследованиях популяции возраст

не был ключевым фактором, влияющим на фармакокинетику рибавирина. Основным фактором, влияющим на фармакокинетику рибавирина, является функция почек.

Фармакокинетический анализ популяции проводился с использованием случайным образом отобранных значений концентрации рибавирина в сыворотке крови по данным четырех клинических исследований. Разработанная модель клиренса показала, что основными ковариантами являлись масса тела, пол, возраст и концентрация креатинина в сыворотке крови. У мужчин клиренс был на 20% выше, чем у женщин. Клиренс повышался с массой тела и снижался в возрасте старше 40 лет. Влияние данных ковариант на клиренс рибавирина имеет ограниченную клиническую значимость из-за значительной остаточной вариабельности, не учитываемой данной моделью. Фармакокинетические параметры рибавирина у детей от 3 до 18 лет схожи с таковыми у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тройная терапия:

Лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов (18 лет и старше) с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо у пациентов, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

Двойная терапия:

Лечение хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов и детей от 3 до 18 лет только в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. Препарат Ребетол® в качестве монотерапии не применяется.

Пациенты, ранее не получавшие терапию

Взрослые

- тройная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, которые ранее не получали терапию;

- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени и/или с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией.

Дети от 3 до 18 лет

- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с интерфероном альфа-2b (препаратом Интрон® А) или пэгинтерфероном альфа-2b у пациентов детского возраста (от 3 лет), серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

При принятии решения о необходимости лечения педиатрических пациентов важно учитывать, что комбинированная терапия может вызывать задержку роста у некоторых пациентов детского возраста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты, ранее получавшие терапию

Взрослые

- тройная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов, у которых предшествующая терапия интерфероном альфа (пэгилированным или непэгилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном оказалась неэффективной;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов в комбинации с интерфероном альфа-2b, ранее получавших монотерапию интерфероном альфа (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса), у которых впоследствии возник рецидив заболевания.

При назначении комбинированной терапии необходимо также руководствоваться инструкциями по медицинскому применению интерферона альфа, пэгинтерферона альфа-2b и боцепревира.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к рибавирину или любому другому компоненту препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

89746

- детский возраст до 3 лет и масса тела менее 25 кг;
- тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие как минимум в течение 6 месяцев, предшествующих лечению (см. раздел «Особые указания»);
- выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза (только для детей от 3 до 18 лет);
- хроническая почечная недостаточность, клиренс креатинина ниже 50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа;
- тяжелые нарушения функции печени (классы В или С по классификации Чайлд–Пью) или декомпенсированный цирроз печени;
- гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд–Пью ≥6);
- заболевания щитовидной железы, если они не поддаются медикаментозной коррекции;
- аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания;
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- пациенты с тяжелыми изнурительными заболеваниями.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- заболевания сердечно-сосудистой системы (не относящиеся к категориям, указанным в противопоказаниях);
- тяжелые заболевания легких (например, хронические обструктивные заболевания легких);
- сахарный диабет с кетоацидотической комой;
- нарушения, связанные со свертывающей системой крови (например, при тромбофлебите, эмболии легочной артерии) или значительное угнетение кроветворной функции костного мозга;
- комбинированное лечение с использованием ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии) при сопутствующей ВИЧ-инфекции (в связи с токсическим воздействием на митохондриальный аппарат и повышенным риском развития лактат-ацидоза);

- выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза (только для взрослых).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Во время беременности применение препарата Ребетол® противопоказано.

Фертильность

Доклинические данные:

- Фертильность: в исследованиях на животных рибавирин оказывал обратимое влияние на сперматогенез.
- Тератогенность: в проведенных исследованиях значительный тератогенный и/или эмбриоцидный потенциал рибавирина был продемонстрирован у всех видов животных, при этом минимальная доза рибавирина составляла одну двадцатую от рекомендуемой дозы для человека.
- Генотоксичность: рибавирин индуцирует генотоксичность.

Женщины детородного возраста/контрацепция женщин и мужчин

Пациенты женского пола: препарат Ребетол® противопоказан для применения у беременных (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принимать особые меры во избежание наступления беременности у пациенток. Лечение препаратом Ребетол® не должно быть начато до получения отрицательного теста на беременность. Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения терапии; тесты на беременность должны проводиться ежемесячно. Если во время лечения или в течение 4 месяцев после него наступает беременность, то пациентку необходимо предупредить о риске значительного тератогенного воздействия рибавирина на плод.

Пациенты мужского пола и их партнерши-женщины: необходимо принимать особые меры во избежание беременности у партнерш пациентов-мужчин, принимающих препарат Ребетол®. Накопление рибавирина происходит внутриклеточно, при этом он очень медленно выводится из организма. Неизвестно, оказывает ли рибавирин, попадающий в сперму, тератогенные или генотоксичные эффекты на эмбрион/плод человека. По данным приблизительно 300 беременностей, при которых отец ребенка принимал рибавирин, не было установлено повышенного риска развития патологий плода или какого-либо особого вида нарушения внутриутробного развития по сравнению с общей популяцией. Тем не менее, пациенты-мужчины или их партнерши-женщины должны применять эффективную

контрацепцию во время лечения препаратом Ребетол® и в течение 7 месяцев после лечения. Пациентам-мужчинам, чьи партнерши-женщины беременны, необходимо использовать презерватив для минимизации передачи рибавирина партнерше.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли рибавирин с грудным молоком. Из-за возможных нежелательных реакций у младенцев при кормлении грудью перед началом терапии необходимо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Доза препарата Ребетол® рассчитывается на основании массы тела пациента. Капсулы препарата Ребетол® должны приниматься внутрь ежедневно (утром и вечером) во время приема пищи. Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата не требуется.

Лечение должен начинать и затем постоянно контролировать терапевт с опытом лечения хронического гепатита С.

Препарат Ребетол® должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b (двойная терапия) или у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b (тройная терапия).

Информация по применению боцепревира, пэгинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b представлена в инструкциях по применению данных лекарственных препаратов.

Рекомендуемые дозы

Взрослые пациенты

Доза препарата Ребетол® рассчитывается на основании массы тела пациента (Таблица 1).

Препарат Ребетол® должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг/неделя) либо интерфероном альфа-2b (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Выбор комбинированной схемы основывается на особенностях заболевания пациента. Применяемые препараты должны отбираться на основании предполагаемой эффективности и безопасности комбинированной терапии индивидуально для каждого пациента. Информация о применении боцепревира в тройной терапии представлена в инструкции по применению боцепревира.

Таблица 1. Доза препарата Ребетол® на основании массы тела для пациентов только с ВГС или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ любого генотипа

Масса тела пациента (кг)	Ежедневная доза препарата Ребетол®	Количество капсул по 200 мг	Режим дозирования
<65	800 мг	4	2 капсулы утром, 2 капсулы вечером
65–80	1000 мг	5	2 капсулы утром, 3 капсулы вечером
81–105	1200 мг	6	3 капсулы утром, 3 капсулы вечером
>105	1400 мг	7	3 капсулы утром, 4 капсулы вечером

Препарат Ребетол® в капсулах в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b или только с пэгинтерфероном альфа-2b:

Продолжительность лечения. Пациенты, ранее не получавшие терапию

Тройная терапия:

Информация представлена в инструкциях по применению препаратов боцепревира и пэгинтерферона альфа-2b.

Двойная терапия с пэгинтерфероном альфа-2b:

Возможность прогнозирования устойчивого вирусологического ответа: маловероятно, что пациенты, инфицированные вирусом генотипа 1, у которых не удается достичь неопределяемого РНК ВГС в крови или продемонстрировать адекватный вирусологический ответ на 4 или 12 неделе, достигнут устойчивого вирусологического ответа. У данных пациентов должна быть рассмотрена вероятность отмены лечения.

- Генотип 1:
  - У пациентов, у которых РНК ВГС не определяется на 12 неделе лечения, лечение должно продолжаться еще 9 месяцев (т.е. всего 48 недель).
  - У пациентов, с определяемым, но ≥2 $\log_{10}$ снижением РНК ВГС по сравнению с исходным на 12 неделе лечения, должна быть проведена оценка лечения на 24 неделе и, если РНК ВГС не определяется, полный курс терапии должен быть продолжен (т.е. всего 48 недель).

    Если РНК ВГС на 24 неделе лечения все еще определяется, необходимо отменить терапию.
  - У пациентов с ВГС генотипа 1 и низкой вирусной нагрузкой (<600 000 МЕ/мл), у которых на 4 и 24 неделях лечения РНК ВГС не определяется, лечение

должно быть либо прекращено после 24-недельного курса, либо продолжено в течение дополнительных 24 недель (т.е. общая продолжительность курса составит 48 недель). Однако курс продолжительностью 24 недели может быть связан с более высоким риском рецидива, чем курс продолжительностью 48 недель.

- Генотип 2 или 3. Для всех пациентов рекомендуется лечение в виде двойной терапии в течение 24 недель, за исключением пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, для которых курс лечения должен составлять 48 недель.
- Генотип 4. В целом считается, что пациенты, у которых имеется ВГС генотипа 4, сложнее поддаются лечению. Ограниченные данные исследований (n=66) указывают на то, что таким пациентам можно проводить курс терапии, равнозначный курсу для пациентов с ВГС генотипа 1.

Продолжительность лечения. Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, ранее не получавшие терапию

Двойная терапия:

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Ребетол® в дозе, рассчитанной на основании массы тела (см. Таблица 1), у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ составляет 48 недель двойной терапии, независимо от генотипа ВГС.

Возможность прогнозирования ответа и его отсутствия у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, ранее не получавших лечение

Ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как 2 $\log_{10}$ снижение вирусной нагрузки или неопределяемые значения РНК ВГС, является показателем устойчивого ответа. Отрицательный параметр предсказуемости ответа у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, составил 99% (67/68). Положительное значение от предсказуемого ответа в 50% наблюдалось у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, получавших двойную терапию (52/104).

Продолжительность лечения. Пациенты, получающие повторное лечение

Тройная терапия:

См. инструкции по применению лекарственных препаратов боцепревира и пэгинтерферона альфа-2b.

Двойная терапия с пэгинтерфероном альфа-2b:

Возможность прогнозирования устойчивого вирусологического ответа: все пациенты, вне зависимости от генотипа ВГС, у которых значение РНК ВГС в сыворотке было ниже пределов обнаружения на 12 неделе, должны получать курс лечения в течение 48 недель.

Маловероятно, что у пациентов, ранее получавших лечение, у которых не был достигнут вирусологический ответ (т.е. значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения) на 12 неделе, будет достигнут вирусологический ответ на 48 неделе терапии.

Повторное лечение продолжительностью более 48 недель у пациентов с ВГС генотипа 1 без ответа на предыдущую терапию с применением комбинированной терапии пэгилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином не изучалось.

Препарат Ребетол® в капсулах в комбинации с интерфероном альфа-2b (только двойная терапия):

Продолжительность лечения с интерфероном альфа-2b:

На основании результатов клинических исследований пациентам рекомендуется получать двойную терапию в течение не менее 6 месяцев. Во время клинических исследований, продолжавшихся 1 год, для пациентов, у которых не был достигнут вирусологический ответ через 6 месяцев лечения (т.е. значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения), вероятность дальнейшего достижения вирусологического ответа была крайне мала (т.е. значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения через 6 месяцев после отмены лечения).

- Генотип 1. Двойная терапия должна продолжаться еще 6 месяцев (т.е. всего 1 год) у пациентов с отсутствием РНК ВГС через 6 месяцев после лечения.
- Генотипы, отличные от 1. Решение о продлении двойной терапии до 1 года у пациентов с отсутствием РНК ВГС после 6 месяцев лечения должно быть обусловлено другими прогностическими факторами (например, возраст >40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз печени).

Дети от 3 до 18 лет (двойная терапия)

Доза препарата Ребетол® для детей от 3 до 18 лет должна рассчитываться на основании массы тела, доза пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b (препарата Интрон® А) — на основании площади поверхности тела.

Доза для комбинированной терапии с пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет:

Рекомендуемая доза пэгинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м^2/неделю подкожно в комбинации с препаратом Ребетол® 15 мг/кг/сут (Таблица 2).

Доза для комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b (препаратом Интрон® А) у детей от 3 до 18 лет:

В клинических исследованиях, проведенных у данной популяции пациентов, рибавирин и интерферон альфа-2b применялись в дозе 15 мг/кг/сут и 3 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю соответственно (Таблица 2).

Таблица 2. Доза препарата Ребетол® на основании массы тела при применении в виде комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b (препаратом Интрон® А) или пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет

Масса тела пациента (кг)	Ежедневная доза препарата Ребетол®	Количество капсул 200 мг	Режим дозирования
25–36	400 мг	2 капсулы	1 капсула утром, 1 капсула вечером
37–49	600 мг	3 капсулы	1 капсула утром, 2 капсулы вечером
50–65	800 мг	4 капсулы[b]	2 капсулы утром, 2 капсулы вечером
>65	См. таблицу расчета доз для взрослых пациентов (Таблица 1)		

Продолжительность лечения у детей от 3 до 18 лет

- Генотип 1: рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. В клинических исследованиях комбинированной терапии со стандартным интерфероном у детей от 3 до 18 лет (отрицательное предиктивное значение для интерферона альфа-2b/препарата Ребетол® составляет 96%) было установлено, что, если у пациентов на 12 неделе не достигается вирусологический ответ, позднее ответа достигнуто не будет. Поэтому рекомендуется, чтобы у детей от 3 до 18 лет, получающих комбинированную терапию в виде интерферона альфа-2b (пэгилированного или непэгилированного) и препарата Ребетол®, данное лечение было отменено, если на 12 неделе значение РНК ВГС снизилось на $<2 \log_{10}$ по сравнению со значением до лечения или если на 24 неделе лечения у них определяется РНК ВГС.
- Генотип 2 или 3: рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 24 недели.
- Генотип 4: в клиническом исследовании применения пэгинтерферона альфа-2b/препарата Ребетол® принимали участие всего 5 детей от 3 до 18 лет с ВГС генотипа 4. Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. Лечение пэгинтерфероном альфа-2b/препаратом Ребетол® у детей от 3 до 18 лет должно быть прекращено, если значение РНК ВГС на 12 неделе снизилось $<2 \log_{10}$ по сравнению со значением до лечения или если на 24 неделе лечения у них определяется РНК ВГС.

Коррекция режима дозирования для всех пациентов

Комбинированная терапия:

Если при применении комбинированной терапии препаратом Ребетол® и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, или препаратом Ребетол® и пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром наблюдаются серьезные нежелательные реакции или отклонения данных лабораторных анализов, необходимо изменить дозы согласно Таблице 3, при возможности, до полного исчезновения реакций. Уменьшение доз боцепревира не рекомендуется. В клинических исследованиях для модификации дозы были разработаны руководства (Таблица 3). Поскольку четкое соблюдение режима терапии является очень важным для ее результата, доза должна быть как можно ближе к рекомендуемой стандартной дозе. Следует учитывать возможное отрицательное влияние уменьшения дозы рибавирина на эффективность лечения.

Таблица 3. Методические указания по изменению доз комбинированной терапии на основании данных лабораторных показателей

Лабораторные показатели	**Снижение дозы только препарата Ребетол® (см. Примечание 1), если:**	**Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b (см. Примечание 2), если:**	**Прекращение терапии, если*:**
Концентрация гемоглобина	<100 г/л	–	<85 г/л
Взрослые: Концентрация гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в стабильной форме	Концентрация гемоглобина снизилась на ≥20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное применение пониженной дозы)		<120 г/л через 4 недели после снижения дозы
Дети от 3 до 18 лет Концентрация гемоглобина	Не применимо (см. раздел «Особые указания»)		
Число лейкоцитов	–	$<1,5 \times 10^9$/л	$<1,0 \times 10^9$/л
Число нейтрофилов	–	$<0,75 \times 10^9$/л	$<0,5 \times 10^9$/л
Число тромбоцитов	–	Взрослые: $<50 \times 10^9$/л Дети от 3 до 18 лет: $<70 \times 10^9$/л	Взрослые: $<25 \times 10^9$/л Дети от 3 до 18 лет: $<50 \times 10^9$/л
Концентрация связанного билирубина	–	–	2,5 × ВГН**

Лабораторные показатели	**Снижение дозы только препарата Ребетол® (см. Примечание 1), если:**	**Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b (см. Примечание 2), если:**	**Прекращение терапии, если*:**
Концентрация свободного билирубина	> 0,05 г/л	–	в течение >4 недель Взрослые: >0,04 г/л Дети от 3 до 18 лет: при лечении интерфероном альфа-2b > 0,05 г/л при лечении пэгинтерфероном альфа-2b > 0,04 г/л
Концентрация креатинина	–	–	> 0,02 г/л
Клиренс креатинина	–	–	Отменить препарат Ребетол®, если <50 мл/мин
Аланин-аминотрансфераза или Аспартат-аминотрансфераза	–	–	2 х (базовое значение) и >10 × ВГН** или 2 х (базовое значение) и > 10 × ВГН**

* См. критерии изменения доз и отмены лекарственных средств пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b в инструкциях по применению данных лекарственных средств.

** ВГН — верхняя граница нормы.

Примечание 1: у взрослых пациентов первое уменьшение дозы препарата Ребетол® составляет 200 мг/сут (у пациентов, принимающих 1400 мг в сутки, уменьшение дозы должно составлять 400 мг/сут). При необходимости второе уменьшение дозы препарата Ребетол® составляет дополнительные 200 мг/сут. Пациенты, у которых ежедневная доза препарата Ребетол® снижена до 600 мг, принимают одну капсулу 200 мг/сут утром и две капсулы 200 мг вечером.

У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Ребетол® и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы препарата Ребетол® составляет до 12 мг/кг/сут, второе уменьшение дозы препарата Ребетол® составляет до 8 мг/кг/сут. У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Ребетол® и интерферон альфа-2b, доза препарата Ребетол® снижается до 7,5 мг/кг/сут.

Примечание 2: у взрослых пациентов, принимающих препарат Ребетол® и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 1 мкг/кг/неделя. При необходимости, второе уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b – до 0,5 мкг/кг/неделя.

У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Ребетол® и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 40 мкг/м^2/неделя, второе уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 20 мкг/м^2/неделя.

У взрослых и детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Ребетол® и интерферон альфа-2b, следует уменьшить дозу интерферона альфа-2b в 2 раза.

Особые группы пациентов

Применение при нарушении функции почек

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения явного клиренса креатинина у данных пациентов. Таким образом, до начала терапии препаратом Ребетол® рекомендуется оценить функцию почек у всех пациентов. Пациенты с клиренсом креатинина <50 мл/мин не могут принимать препарат Ребетол® (см. раздел «Противопоказания»). Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под более тщательным контролем на предмет развития анемии. Если концентрация креатинина в сыворотке увеличится до >0,02 г/л (Таблица 3), то лечение препаратом Ребетол® и пэгинтерфероном альфа-2b/интерфероном альфа-2b необходимо отменить.

Применение при нарушении функции печени

Между приемом рибавирина и функциями печени не установлено фармакокинетической взаимосвязи. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу препарата Ребетол® у пациентов с нарушением функции печени. Применение рибавирина противопоказано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью или декомпенсированным циррозом печени (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пожилых людей (старше 65 лет)

Не наблюдается значительной зависимости фармакокинетики рибавирина от возраста пациента. Однако, как и у более молодых пациентов, перед началом применения препарата Ребетол® необходимо оценить функцию почек.

Применение у пациентов моложе 18 лет

Препарат Ребетол® может применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Ребетол® в комбинации с другими формами интерферона (т.е. не альфа-2b) у данной категории пациентов не изучались.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

У пациентов, принимающих нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) в комбинации с рибавирином и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b, может наблюдаться повышенный риск развития митохондриальной токсичности, лактат-ацидоза и декомпенсации заболеваний печени (см. раздел «Особые указания»). Необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению данных лекарственных средств.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые пациенты

Тройная терапия

См. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Двойная терапия

Безопасность применения препарата Ребетол® оценивалась по данным четырех клинических исследований у пациентов, которые раньше не принимали интерферон альфа-2b (пациенты, ранее не получавшие терапию интерфероном): в двух исследованиях изучалось применение препарата Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b, в двух – в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

У пациентов, ранее принимавших интерферон альфа-2b и рибавирин или у которых лечение длилось меньше стандартного срока, может наблюдаться улучшенный профиль безопасности в сравнении с описанным ниже.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных клинических исследований у взрослых пациентов, ранее не принимавших интерферон, лечение которых проводилось в течение 1 года, и на основании данных применения препарата в пострегистрационном периоде. Определенное количество нежелательных реакций, обычно приписываемых терапии интерферонами, но также зарегистрированных при терапии гепатита С (в комбинации с рибавирином) также представлены ниже. Данные о нежелательных реакциях, представленные в инструкциях по медицинскому применению пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b, также могут быть применимы к монотерапии интерферонами. Нежелательные реакции представлены по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты в соответствии со следующими категориями: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно. В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Инфекционные заболевания: *очень часто* – вирусные инфекции, фарингит; *часто* – бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковая инфекция, грипп, инфекции дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, ринит, инфекция мочевых путей; *нечасто* – инфекции в месте введения, инфекция нижних дыхательных путей; *редко* – пневмония*.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): *часто* – неуточненные новообразования.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: *очень часто* – анемия, нейтропения; *часто* — гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения; *очень редко* — апластическая анемия*; *неизвестно* — истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы: *нечасто* — повышенная чувствительность; *редко* — саркоидоз*; ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение состояния), *неизвестно* — синдром Фогта-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, васкулит, реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию.

Со стороны эндокринной системы: *часто* — гипотиреоз, гипертиреоз;

Со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* — анорексия; *часто* — гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита; *нечасто* — сахарный диабет, гипертриглицеридемия*.

Со стороны психики: *очень часто* — депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность; *часто* — суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, ажитация, гнев, смена настроения, патологическое поведение, нервозность, нарушения сна, снижение либидо, апатия, тревожные сновидения, плаксивость; *нечасто* — суицидальные попытки, паническая атака, галлюцинации, *редко* — биполярное расстройство*; *очень редко* — суицид*; *неизвестно* — гомицидальные мысли*, мания*, изменение психического статуса.

Со стороны нервной системы: *очень часто* — головная боль, головокружение, сухость во рту, нарушения концентрации внимания; *часто* — амнезия, ухудшение памяти, обморок, мигрень, атаксия, парестезии, дисфония, потеря вкуса, гипестезия, гиперестезия, гипертонус, сонливость, нарушение внимания, тремор, извращения вкуса; *нечасто* — нейропатия, периферическая нейропатия, *редко* — судорожные припадки (судороги)*, *очень редко* — кровоизлияние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*; *неизвестно* — паралич лицевого нерва, мононейропатии.

Со стороны органа зрения: *часто* — нарушение зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, искажение зрительного восприятия, патология слезных желез, сухость глаз; *редко* — кровоизлияния в сетчатку*, ретинопатии (включая отек желтого пятна)*, тромбоз артерий сетчатки*, тромбоз вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отек диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения или выпадение полей зрения*, экссудат в сетчатке.

Со стороны органов слуха и равновесия: *часто* — вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах.

Со стороны сердца: *часто* — ощущение сердцебиения, тахикардия; *нечасто* — инфаркт миокарда; *редко* — кардиомиопатия, аритмия*; *очень редко* — ишемия сердца*; *неизвестно* — перикардиальный выпот*, перикардит*.

Со стороны сосудов: *часто* — понижение артериального давления, повышение артериального давления, «приливы»; *редко* — васкулит; *очень редко* — ишемия периферических тканей*.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *очень часто* — одышка, кашель; *часто* — носовое кровотечение, респираторные нарушения, заложенность дыхательных путей, синусит, отек слизистой оболочки носа, ринорея, увеличение секреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, боль в горле, непродуктивный кашель; *очень редко* — легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* — диарея, рвота, тошнота, боль в животе; *часто* — язвенный стоматит, стоматит, язвы в ротовой полости, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, глоссит, хейлит, вздутие живота, кровоточивость десен, гингивит, частый жидкий стул, поражения зубов, запор, метеоризм; *нечасто* — панкреатит, боль в полости рта; *редко* — ишемический колит; *очень редко* — язвенный колит*; *неизвестно* — нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов, пигментация языка.

Со стороны гепатобилиарной системы: *часто* — гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия*; *очень редко* — гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)*.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *очень часто* — алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь; *часто* — псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, ночная потливость, гипергидроз, дерматит, акне, фурункулез, эритема, крапивница, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос,

нарушения со стороны ногтей*; *редко* — саркоидоз кожи; *очень редко* — синдром Стивенса–Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная экссудативная эритема*.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *очень часто* — артралгия, миалгия, боли в мышцах и костях; *часто* — артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечности; *нечасто* — боль в костях, мышечная слабость, *редко* — рабдомиолиз*, миозит*.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: *часто* — частое мочеиспускание, полиурия, нарушение показателей мочи; *редко* — нарушение функции почек, почечная недостаточность*; *очень редко* — нефротический синдром*.

Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез: *часто* — женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища; мужчины: импотенция, простатит, эректильная дисфункция, нарушения половой функции (без указания точного диагноза)*.

Со стороны организма в целом, а также реакции в месте введения: *очень часто* — воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность; *часто* — боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, боль в месте инъекции, нарушение ощущений, жажда; *нечасто* — отек лица; *редко* — некроз места инъекции.

Лабораторно-инструментальные данные: *очень часто* — снижение массы тела; *часто* — сердечный шум.

* Поскольку рибавирин всегда назначается в комбинации с интерфероном альфа, а перечисленные нежелательные реакции зарегистрированы в пострегистрационном периоде, частоту реакций определить невозможно. Частота, указанная выше, основана на данных клинических исследований применения рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b (пэгилированным или непэгилированным).

У 30% пациентов, принимавших препарат Ребетол® и пэгинтерферон альфа-2b, и у 37% пациентов, принимавших препарат Ребетол® и интерферон альфа-2b, наблюдалось снижение концентраций гемоглобина более чем на 4 г/дл.

У 14% взрослых пациентов и у 7% детей от 3 до 18 лет, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, концентрации гемоглобина снизились до 10 г/дл и ниже.

В большинстве случаев были зарегистрированы легкие степени анемии, нейтропении и тромбоцитопении (1 или 2 степени по шкале ВОЗ). Были зарегистрированы некоторые случаи тяжелой нейтропении у пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (шкала ВОЗ, 3 степень: 39 из 186 [21%]; и шкала ВОЗ, 4 степень: 13 из 186 [7%]); лейкопения 3 степени по шкале ВОЗ была зарегистрирована у 7% пациентов из данной группы.

Увеличение концентраций мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанное с гемолизом, наблюдалось у некоторых пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях, но через 4 недели после окончания лечения концентрации возвращались к исходным значениям. В нескольких случаях среди пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты была зарегистрирована подагра, но никому из них не потребовалось изменение лечения, и никто не был исключен из клинических исследований.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимающих препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, другими нежелательными реакциями (не наблюдавшимися у пациентов только с гепатитом С), частота которых составила >5%, являлись: кандидоз полости рта (14%), приобретенная липодистрофия (13%), снижение концентрации лимфоцитов CD4 (8%), снижение аппетита (8%), увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы (9%), боль в спине (5%), повышение активности амилазы в крови (6%), повышение концентрации молочной кислоты в крови (5%), цитолитический гепатит (6%), повышение активности липазы (6%) и боль в конечностях (6%).

Митохондриальная токсичность

Митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз были зарегистрированы у ВИЧ-положительных пациентов, принимающих НИОТ и рибавирин для лечения гепатита С (см. раздел «Особые указания»).

Лабораторные значения у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Хотя гематологические нарушения в виде нейтропении, тромбоцитопении и анемии чаще возникали у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, большинство данных реакций поддавались коррекции путем изменения дозы и редко требовали отмены терапии (см. раздел «Особые указания»). Гематологические нарушения чаще регистрировались у пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, чем у пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b. По данным исследования снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже

500 клеток/мм^3, а также снижение количества тромбоцитов ниже 50000 /мм^3 наблюдалось у 4% (8/194) пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. Анемия (гемоглобин <9,4 г/дл) была зарегистрирована у 12% (23/194) пациентов, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

Снижение количества лимфоцитов CD4

Лечение препаратом Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b было связано со снижением абсолютного количества клеток CD4+ в течение первых 4 недель без уменьшения процентного соотношения клеток CD4+. Снижение количества клеток CD4+ было обратимым после уменьшения дозы или прекращения терапии. Применение препарата Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b не оказывало значительного отрицательного влияния на контроль виремии ВИЧ во время лечения или после. Данные по безопасности для пациентов с ко-инфекцией с количеством клеток CD4+ <200 / мкл ограничены (n=25) (см. раздел «Особые указания»).

При совместном приеме антиретровирусных препаратов и препаратов для лечения ВГС для выявления специфической токсичности каждого препарата и развития перекрестной токсичности препарата Ребетол® и пэгинтерферона альфа-2b следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению каждого из применяемых препаратов.

Дети от 3 до 18 лет (только двойная терапия):

В комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b

В клиническом исследовании у 107 детей (от 3 до 18 лет), получавших комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и препаратом Ребетол®, изменение доз потребовалось в 25% случаях, большей частью из-за анемии, нейтропении и снижения массы тела. В целом, профиль нежелательных реакций у детей соответствовал профилю, наблюдаемому у взрослых, хотя присутствовала возможность задержки роста. Во время комбинированной терапии пэгилированным интерфероном альфа-2b и препаратом Ребетол® продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому, что рост некоторых пациентов был ниже нормы (см. раздел «Особые указания»). Снижение массы тела и задержка роста являлись очень частыми явлениями во время лечения (по окончании лечения среднее снижение от исходного значения массы тела и роста составило 15 и 8 процентилей соответственно); также уменьшалась скорость роста (<3-го процентиля у 70% пациентов).

В конце 24 недели контроля после окончания лечения среднее снижение от исходного значения массы тела и роста составило 3 и 7 процентилей соответственно, и у 20% детей наблюдалось уменьшение скорости роста (<3-го процентиля). 94 из 107 детей участвовали

в пятилетнем долгосрочном исследовании с последующим наблюдением. Воздействие препарата на рост было ниже у детей, лечившихся в течение 24 недель, по сравнению с детьми, получавшими лечение в течение 48 недель. От момента, предшествующего началу лечения, до конца наблюдения процентиль роста у детей, получавших лечение в течение 24 и 48 недель, снижался на 1,3 и 9,0 процентилей соответственно. Уменьшение роста у 24% детей (11/46), получавших лечение в течение 24 недель, и 40% детей (19/48), получавших лечение в течение 48 недель, достигало более 15 процентилей с момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением по сравнению с исходным значением. У 11% детей (5/46), получавших терапию в течение 24 недель и у 13% детей (6 из 48), получавших терапию в течение 48 недель, наблюдалось снижение роста относительно базовой линии более чем на 30 процентилей соотношения роста-возраста с момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением. С момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением снижение массы тела составляло 1,3 процентиля у детей, получавших лечение в течение 24 недель, и 5,5 процентилей у детей, получавших лечение в течение 48 недель. Индекс массы тела уменьшался на 1,8 и 7,5 процентилей соответственно.

В данном исследовании наиболее распространенными реакциями у всех пациентов были лихорадка (80%), головная боль (62%), нейтропения (33%), усталость (30%), анорексия (29%) и покраснение в месте инъекции (29%). Только у 1 пациента лечение было прекращено в результате развития нежелательной реакции (тромбоцитопении). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных в данном исследовании, было легкой или средней степени тяжести. Тяжелые нежелательные реакции были зарегистрированы в 7% (8/107) случаях и включали боль в месте инъекции (1%), боль в конечностях (1%), головную боль (1%), нейтропению (1%) и лихорадку (4%). Существенными нежелательными реакциями в данной популяции пациентов были нервозность (8%), агрессия (3%), гнев (2%), депрессия/подавленное настроение (4%) и гипофункция щитовидной железы (3%). Пять пациентов принимали левотироксин по поводу гипофункции щитовидной железы/повышенной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ).

В комбинации с интерфероном альфа-2b

В клинических исследованиях 118 детей от 3 до 16 лет, получавших комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и препаратом Ребетол®, у 6% лечение было прекращено из-за нежелательных реакций. В целом профиль нежелательных реакций в ограниченной популяции детей от 3 до 18 лет был схож с профилем, наблюдаемым у взрослых, однако в

детской популяции возникали опасения в отношении задержки роста, поскольку во время лечения наблюдалось уменьшение скорости роста (среднее снижение роста 9 процентилей) и массы тела (среднее снижение массы тела 13 процентилей). В течение 5 лет последующего наблюдения средний рост детей составил 44 процентиля, что было ниже среднего значения у нормальной популяции и меньше их среднего изначального роста (48 процентилей). Двадцать (21%) из 97 детей имели >15 процентилей снижения роста, из которых 10 из 20 детей имели >30 процентилей снижения роста с момента начала лечения до конца долгосрочного наблюдения (до 5 лет). Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (10–12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста (более 15 процентилей). В течение комбинированной терапии интерфероном альфа-2b и препаратом Ребетол® продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому, что рост некоторых пациентов к достижению взрослого возраста был ниже нормы. Снижение среднего процентиля роста по сравнению с исходным значением в конце долгосрочного периода наблюдения преобладало у детей препубертатного возраста (см. раздел «Особые указания»).

Более того, в данной группе пациентов суицидальные мысли и попытки суицида наблюдались чаще, чем у взрослых (2,4% по сравнению с 1%) во время лечения и в течение 6 месяцев последующего наблюдения. Как и у взрослых пациентов, у детей от 3 до 18 лет также развивались другие нарушения психической сферы (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость) (см. раздел «Особые указания»). Кроме того, поражения места инъекции, лихорадка, анорексия, рвота и эмоциональная лабильность встречались более часто у детей от 3 до 18 лет по сравнению со взрослыми пациентами. Изменение доз потребовалось в 30% случаях, в основном из-за анемии и нейтропении.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных двух многоцентровых клинических исследований применения препарата Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет.

Нежелательные реакции представлены по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты, в соответствии со следующими категориями: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до < 1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Инфекционные заболевания: *очень часто* — вирусная инфекция, фарингит; *часто* — грибковая инфекция, бактериальная инфекция, инфекции легких, назофарингит, стрептококковый фарингит, средний отит, синусит, абсцесс зуба, грипп, герпес полости рта, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, инфекции мочевыводящих путей,

вагинит, гастроэнтерит; *нечасто* — пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): *часто* — неуточненные новообразования.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: *очень часто* — анемия, нейтропения; *часто* — тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Со стороны эндокринной системы: *очень часто* — гипотиреоз; часто — гипертиреоз, вирилизм.

Со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* — анорексия, снижение аппетита, повышение аппетита; *часто* — гипертриглицеридемия, гиперурикемия.

Со стороны психики: *очень часто* — депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность; *часто* — суицидальные мысли, агрессивное поведение, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, поведенческое расстройство, ажитация, сомнамбулизм, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, нарушение сна, патологические сновидения, апатия; *нечасто* — нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, тревожные сновидения.

Со стороны нервной системы: *очень часто* — головная боль, головокружение; *часто* — гиперкинезы, тремор, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, нарушения концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна; *нечасто* — невралгия, летаргия, психомоторное возбуждение.

Со стороны органа зрения: *часто* — конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, нарушения со стороны слезных желез; *нечасто* — кровоизлияния в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечеткость зрения, фотофобия.

Со стороны органов слуха и равновесия: *часто* — вертиго.

Со стороны сердца: *часто* — тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов: *часто* — бледность кожных покровов, «приливы»; *нечасто* — понижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* — одышка, учащенное дыхание, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, раздражение в носу, ринорея, чихание, боль в глотке; *нечасто* — свистящее дыхание, дискомфорт в носу.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* — боль в животе, боль в верхних отделах живота, рвота, диарея, тошнота; *часто* — язвы в ротовой полости, язвенный стоматит, стоматит, афтозный стоматит, диспепсия, хейлоз, глоссит, гастроэзофагиальный рефлюкс, нарушения со стороны прямой кишки, запор, жидкий стул, зубная боль,

нарушения со стороны зубов, дискомфорт в желудке, боль в ротовой полости; *нечасто* — гингивит.

Со стороны гепатобилиарной системы: *часто* — нарушение функции печени; *нечасто* — гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *очень часто* — алопеция, сыпь; *часто* — зуд, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, экзема, потливость, акне, заболевания кожи, нарушения структуры ногтей, обесцвечивание кожи, сухость кожи, эритема, гематома; *нечасто* — патологическая пигментация, атопический дерматит, шелушение кожи.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *очень часто* — артралгия, миалгия, мышечные боли; *часто* — боль в конечности, боль в спине, мышечные контрактуры.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: *часто* — энурез, расстройства мочеиспускания, недержание мочи, протеинурия.

Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез: *часто* — женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушения со стороны влагалища, мужчины: боль в яичке; *нечасто* — женщины: дисменорея.

Со стороны организма в целом: *очень часто* — воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, усталость, утомляемость, лихорадка, озноб, гриппоподобные симптомы, астения, недомогание, раздражительность; *часто* — боль в грудной клетке, отеки, зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, сухость места инъекции, чувство холода; *нечасто* — дискомфорт в грудной клетке, боль в области лица, уплотнение места инъекции.

Лабораторно-инструментальные данные: *очень часто* — снижение скорости роста (уменьшение роста и/или массы тела на данный возраст); *часто* — повышение концентрации ТТГ, повышение концентрации тиреоглобулина; *нечасто* — положительные антитела к щитовидной железе.

Травмы и отравления: *часто* — повреждения кожи; *нечасто* — контузия.

Большинство изменений лабораторных показателей в клинических исследованиях применения препарата Ребетол®/пэгинтерферона альфа-2b были легкими или средними. Снижение концентрации гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и увеличение билирубина может потребовать уменьшения дозы или отмены терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Хотя в клинических исследованиях при лечении препаратом Ребетол®/пэгинтерфероном альфа-2b наблюдались изменения лабораторных

значений, через несколько недель после окончания терапии они приходили к нормальным показателям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Тройная терапия

Информация представлена в инструкции по применению лекарственного средства боцепревир.

Двойная терапия

Известная максимальная принятая доза препарата Ребетол® составила 10 г рибавирина в капсулах (50 капсул по 200 мг) и 39 млн МЕ интерферона альфа-2b в виде раствора для инъекций (13 подкожных инъекций по 3 млн МЕ). Эти количества ввел себе один пациент в течение одного дня с целью самоубийства. Пациент находился в течение 2 дней в отделении неотложной терапии; за это время никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой, не наблюдалось.

Антидот неизвестен, гемодиализ и перитонеальный диализы неэффективны, лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Изучение взаимодействия с другими лекарственными средствами проводилось только с участием взрослых пациентов.

Согласно результатам исследований *in vitro*, проведенных на микросомальных препаратах печени человека и крысы, не было установлено метаболизма рибавирина, обусловленного изоферментами цитохрома Р450. Рибавирин не ингибирует изоферменты цитохрома Р450. Данные токсических исследований не свидетельствуют о том, что рибавирин индуцирует ферменты печени. Таким образом, существует лишь минимальная возможность взаимодействий, связанных с изоферментами цитохрома Р450.

Рибавирин, оказывая ингибирующий эффект на инозинмонофосфатдегидрогеназу, может нарушать метаболизм азатиоприна, приводя к накоплению 6-метилтиоинозин монофосфата, что способствует появлению миелотоксичности у пациентов, принимающих азатиоприн. Необходимо избегать одновременного применения пэгилированных интерферонов альфа и рибавирина с азатиоприном. В отдельных случаях, когда польза от одновременного применения рибавирина и азатиоприна превышает потенциальный риск, рекомендуется проводить тщательный контроль показателей крови для выявления признаков миелотоксичности. Если таковые присутствуют, то лечение данными препаратами должно быть прекращено (см. раздел «Особые указания»).

Исследований взаимодействия препарата Ребетол® и других лекарственных средств, за исключением пэгинтерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b и антацидов, не проводилось.

Интерферон альфа-2b: в фармакокинетическом исследовании с применением многократных доз не было выявлено фармакокинетических взаимодействий между рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b.

Антациды: при одновременном применении антацида, содержащего магний, алюминий или симетикон, биодоступность рибавирина 600 мг снижалась; AUC_{tf} снижалась на 14%. Возможно, что уменьшение биодоступности рибавирина в данном исследовании было вызвано задержкой транспорта рибавирина или изменением pH. Данное взаимодействие не признано клинически значимым.

Аналоги нуклеозидов: применение аналогов нуклеозидов отдельно или в комбинации с другими нуклеозидами приводило к развитию лактат-ацидоза. Рибавирин увеличивает количество фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов *in vitro*. Данная активность может повышать риск развития лактат-ацидоза, вызванного аналогами пуриновых нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром). Одновременное применение рибавирина и диданозина не рекомендуется. Были зарегистрированы случаи митохондриальной токсичности, в частности, лактат-ацидоза и панкреатита, причем некоторые имели летальный исход.

При включении зидовудина в схему лечения ВИЧ прием рибавирина вызывал, хотя точный механизм данного явления не известен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии (см. раздел «Особые указания»). Необходимо рассмотреть возможность замены зидовудина в комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), если таковая уже была назначена. Это особенно важно для пациентов с анамнезом анемии, вызванной применением зидовудина.

Возможность взаимодействий может сохраняться до 2 месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) после прекращения терапии рибавирином из-за длинного периода полувыведения.

Нет данных о том, что рибавирин взаимодействует с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеазы.

В литературе представлены противоречивые данные об одновременном применении абакавира и рибавирина. Некоторые данные свидетельствуют о том, что пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, получающие АРТ, содержащую абакавир, могут находиться в группе риска развития более слабого ответа на терапию пэгилированным

интерфероном/рибавирином. При одновременном применении данных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На основании результатов клинических исследований можно утверждать, что применение рибавирина в виде монотерапии не является эффективным и препарат Ребетол® не может применяться в виде монотерапии. Безопасность и эффективность были установлены только для комбинированной терапии рибавирином и растворами для инъекций пэгинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b.

У всех пациентов, включенных в исследования хронического гепатита С, была проведена биопсия печени перед включением в исследование, но в определенных случаях (например, у пациентов с ВГС 2 и 3 генотипа) лечение может проводиться без гистологических данных. Решение о необходимости проведения биопсии печени до начала лечения должно быть основано на рекомендациях текущих методических указаний.

Нарушения психики и нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)

При проведении комбинированной терапии с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b и даже в течение 6 месяцев после отмены лечения у некоторых пациентов наблюдались тяжелые нарушения со стороны ЦНС, в частности, депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида. У детей от 3 до 18 лет, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b, суицидальные мысли или попытки суицида наблюдались более часто, чем у взрослых (2,4% по сравнению с 1%) во время лечения и в течение последующего 6-месячного периода наблюдения. Как и у взрослых, у детей от 3 до 18 лет наблюдались другие нежелательные психические реакции (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость). Другие эффекты со стороны ЦНС, включающие в себя агрессивное поведение (иногда направленное против других, например, гомицидальные мысли), биполярное расстройство, манию, спутанность и изменение сознания, также наблюдались при применении интерферонов альфа. У пациентов должен проводиться тщательный контроль признаков или симптомов психических заболеваний. Если подобные симптомы появляются, лечащий врач должен учитывать потенциальную опасность данных нежелательных эффектов и подобрать соответствующую лекарственную терапию. Если данное состояние не проходит или становится более тяжелым и выявляются суицидальные мысли или гомицидальные мысли, рекомендуется отменить лечение препаратом Ребетол® и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b и назначить соответствующее психиатрическое лечение.

Наличие или анамнез тяжелых психических заболеваний

Если лечение препаратом Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b является необходимым у взрослых пациентов с наличием или имеющихся в анамнезе тяжелых психических заболеваний, оно должно быть начато только после соответствующей диагностики и лечения психических заболеваний.

Применение препарата Ребетол® и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b у детей от 3 до 18 лет с наличием или анамнезом тяжелых психических заболеваний противопоказано.

Пациенты с расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ

При лечении интерфероном альфа пациенты с гепатитом С, страдающие расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ (алкоголь, марихуана и т.д.), входят в группу пациентов с повышенным риском развития психических заболеваний или ухудшением уже существующих. Если лечение интерфероном альфа для данных пациентов является необходимым, то наличие сопутствующих психических заболеваний и возможное злоупотребление психоактивными веществами должны быть тщательно оценены перед началом терапии. Для оценки, лечения и наблюдения за пациентами могут быть привлечены специалисты других направлений, включая психиатра или нарколога. Во время проведения лечения и после его прекращения пациент должен находиться под наблюдением специалиста. При повторном возникновении или развитии психических заболеваний или зависимостей рекомендуется раннее вмешательство.

Рост и развитие (дети от 3 до 18 лет)

При проведении курса терапии интерферона (непэгилированного и пэгилированного) и рибавирина продолжительностью до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 18 лет часто наблюдались снижение массы тела и уменьшение скорости роста. Анализ данных долгосрочной комбинированной терапии пэгилированным интерфероном и рибавирином показал существенную задержку роста. У 32% пациентов (30/94) наблюдали уменьшение роста относительно возраста на >15 процентилей спустя 5 лет после завершения терапии.

Данные длительного наблюдения за детьми, получавшими комбинированную терапию интерфероном и рибавирином, также указывали на существенную задержку роста (снижение скорости роста более чем на 15 процентилей по сравнению с исходным значением) у 21% пациентов детского возраста (n=20), несмотря на то, что лечение было прекращено более 5 лет назад. Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (через 10–12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста более 15 процентилей, включая двух пациентов, у которых рост составил 3,7 и 4,6 процентилей.

Оценка соотношения риска/пользы у детей:

Соотношение пользы и риска от лечения должно быть тщательно оценено на основании данных по безопасности применения препарата в клинических исследованиях у детей от 3 до 18 лет (см. раздел «Побочное действие»).

- Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, которая у некоторых пациентов приводила к уменьшению роста. Обратимость данного эффекта достоверно не установлена.
- Следует оценить данный риск с учетом особенностей течения заболевания у ребенка, таких как признаки прогрессирования заболевания (особенно, фиброз), наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогрессирование заболевания (например, ко-инфекция ВИЧ), а также факторы, влияющие на прогноз ответа на терапию (генотип ВГС, вирусная нагрузка).

По возможности лечение у детей необходимо начинать после скачка роста в пубертатном периоде для уменьшения риска задержки роста. Данные об отдаленном влиянии на половое созревание отсутствуют.

Гемолиз

По данным клинических исследований уменьшение концентрации гемоглобина <10 г/дл наблюдалось у 14% взрослых пациентов и 7% детей, принимавших препарат Ребетол® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и интерфероном альфа-2b. Хотя рибавирин не оказывает прямого действия на сердечно-сосудистую систему, анемия, обусловленная применением рибавирина, может привести к ухудшению функции сердца или обострению сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, препарат Ребетол® должен с осторожностью применяться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Противопоказания»). Перед началом терапии необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы, а во время терапии необходимо проводить контроль ее состояния. При появлении признаков ухудшения необходимо прекратить лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сердечно-сосудистая система

Взрослые пациенты с хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и/или предыдущими или текущими нарушениями ритма сердца должны находиться под наблюдением. Перед началом лечения и во время курса терапии у пациентов с имеющимися нарушениями функции сердца необходимо снимать электрокардиограммы. Сердечные аритмии (в особенности наджелудочковые) обычно лечатся стандартно, но при этом может потребоваться отмена терапии. Отсутствуют

данные о применении препарата у детей от 3 до 18 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Гиперчувствительность немедленного типа

Если развивается реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, крапивница, отек Квинке, бронхоконстрикция, анафилактический шок), то препарат Ребетол® должен быть немедленно отменен и должна быть назначена соответствующая терапия. Кратковременные явления сыпи не требуют отмены лечения.

Изменения зрения

В редких случаях применения рибавирина в комбинации с интерферонами альфа была зарегистрирована ретинопатия, включая кровоизлияние в сетчатку, выпот в сетчатку, отек диска зрительного нерва, зрительную нейропатию и окклюзию артерии или вены сетчатки, что может привести к потере зрения. Все пациенты в начале лечения должны пройти осмотр офтальмолога. Пациент с жалобами на снижение или потерю зрения должен незамедлительно получить помощь офтальмолога. Пациенты с имеющимися нарушениями зрения (например, диабетической или гипертонической ретинопатией) должны проходить периодические осмотры у офтальмолога во время комбинированной терапии с интерферонами альфа. Комбинированная терапия с интерферонами альфа должна быть отменена при появлении нарушения или ухудшении зрения у пациентов.

Функция печени

Любой пациент со значительными нарушениями функции печени должен находиться под контролем врача. У пациентов с увеличенными параметрами свертывания, свидетельствующими о декомпенсации заболевания печени, терапия должна быть немедленно отменена.

Возможность повышения иммуносупрессии

По литературным данным в течение от 3 до 7 недель применения пэгинтерферона и рибавирина в комбинации с азатиоприном у пациентов развивалась панцитопения и наблюдалось подавление функции костного мозга. Миелотоксичность была обратимой в течение 4–6 недель после отмены противовирусной терапии гепатита С и азатиоприна и не возникала повторно при применении данных лекарственных средств по отдельности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контроль функции щитовидной железы у детей от 3 до 18 лет

У детей (приблизительно от 12 до 21%), принимавших препарат Ребетол® и интерферон альфа-2b (пэгилированный и непэгилированный), наблюдалось снижение концентрации ТТГ. Еще у 4% наблюдалось временное снижение ниже предела нормы. До начала терапии интерфероном альфа-2b концентрация ТТГ должна быть оценена и любое

нарушение функции щитовидной железы должно быть подвергнуто лечению. Терапия интерфероном альфа-2b (пэгилированным и непэгилированным) может быть начата, если концентрация ТТГ поддерживается на уровне нормы с помощью лекарственных препаратов. При применении препарата Ребетол® и интерферона альфа-2b и препарата Ребетол® и пэгинтерферона альфа-2b наблюдалось нарушение функции щитовидной железы. Если выявляется нарушение функции щитовидной железы, то у пациента необходимо оценить наличие дисфункции щитовидной железы и применить соответствующие методы лечения. У детей от 3 до 18 лет функция щитовидной железы (например, ТТГ) должна оцениваться каждые 3 месяца.

Ко-инфекция ВГС/ВИЧ

Митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз

Необходимо с осторожностью применять терапию интерфероном альфа-2b/рибавирином у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимающих НИОТ (в особенности, диданозин и ставудин). У ВИЧ-положительных пациентов, принимающих НИОТ, необходимо проводить тщательный контроль маркеров митохондриальной токсичности и лактат-ацидоза при применении рибавирина. В частности:

- одновременное применение препарата Ребетол® и диданозина не рекомендуется из-за риска развития митохондриальной токсичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- одновременного применения препарата Ребетол® и ставудина необходимо избегать для снижения риска перекрестной митохондриальной токсичности.

Декомпенсированные заболевания печени у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Пациенты с прогрессирующим циррозом печени, получающие ВААРТ, могут находиться в группе риска развития декомпенсации функции печени и смерти. Терапия интерферонами альфа отдельно или в комбинации с рибавирином может повысить этот риск у данной группы пациентов. Другие факторы у подобных пациентов, связанные с более высоким риском развития декомпенсации функции печени, включают в себя лечение диданозином и повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.

Пациенты, получающие как АРТ, так и терапию по поводу гепатита, должны находиться под контролем врача, задачей которого является оценка состояния печени по шкале Чайлд–Пью. У пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью терапия гепатита должна быть немедленно прекращена и терапия антиретровирусными препаратами должна быть пересмотрена.

Гематологические нарушения у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимающие пэгинтерферон альфа-2b/рибавирин и ВААРТ, могут находиться в группе повышенного риска развития гематологических нарушений (таких как нейтропения, тромбоцитопения и анемия) по сравнению с пациентами, только с гепатитом С. Хотя большинство данных явлений может быть скорректировано с помощью снижения дозы, необходимо проводить тщательный контроль гематологических параметров в данной популяции (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Пациенты, принимающие рибавирин и зидовудин, находятся в группе повышенного риска развития анемии. Таким образом, одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с низким значением CD4

Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности (n=25) терапии у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и значением CD4 менее 200 клеток/мкл. Таким образом, при лечении пациентов с низким значением CD4 необходимо соблюдать осторожность.

Информация о токсических свойствах каждого препарата и вероятности возникновения перекрестной токсичности препарата Ребетол® и пэгинтерферона альфа-2b представлена в инструкции по медицинскому применению антиретровирусных препаратов.

Болезни зубов и периодонта

У пациентов, принимавших препарат Ребетол® и пэгинтерферон альфа-2b или интерферон альфа-2b, были зарегистрированы заболевания зубов и периодонта, которые могут привести к потере зубов. В дополнение, сухость во рту может оказывать отрицательное влияние на зубы и слизистые оболочки рта при длительном лечении препаратом Ребетол® и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. Пациенты должны чистить зубы дважды в день и проходить регулярные осмотры у стоматолога. Кроме того, у некоторых пациентов может быть рвота. Если данная реакция возникает, необходимо тщательно полоскать рот после приступа.

Лабораторные анализы

У всех пациентов до начала терапии должны быть сделаны стандартные анализы крови (клинический анализ крови и лейкограмма, число тромбоцитов, содержание электролитов, конентрация креатинина в сыворотке, показатели печеночной функции, концентрация мочевой кислоты и т.д.).

Нормальными значениями, при которых можно начинать терапию препаратом Ребетол®, являются следующие: гемоглобин — ≥120 г/л (женщины), ≥130 г/л (мужчины), ≥110 г/л (девочки), ≥120 г/л (мальчики); тромбоциты — ≥100000/мм^3; нейтрофилы — ≥1500/мм^3.

Лабораторные анализы должны проводиться на 2 и 4 неделе терапии и затем периодически в соответствии с клинической картиной. Во время лечения должно регулярно определяться значение РНК ВГС.

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста во время лечения и в течение 4 месяцев после него должны проводить тесты на беременность ежемесячно.

Женщины, чьи партнеры мужчины принимают терапию препаратом Ребетол®, должны проводить тесты на беременность ежемесячно во время лечения препаратом Ребетол® и в течение 7 месяцев после лечения.

Препарат Ребетол® может повышать концентрацию мочевой кислоты из-за гемолиза. Пациентов с предрасположенностью к подагре необходимо тщательно контролировать.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями

Каждая капсула препарата Ребетол® содержит 40 мг лактозы. Пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности галактозы, дефицитом лактозы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы прием данного препарата противопоказан.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Ребетол® не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Несмотря на это, в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b данный эффект возможен. Таким образом, пациенты, ощущающие усталость, сонливость или спутанность сознания, во время лечения должны воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 200 мг. По 20 капсул в блистере, изготовленном из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Интернэшнл ГмбХ (Пуэрто-Рико Бранч) ЛЛС, Пуэрто-Рико

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Puerto Rico

Выпускающий контроль качества:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

Schering-Plough Labo N.V.,

Industriepark 30, B-2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Назарова С.Б.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ * МОСКВА *

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

89746