

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕБЕТОЛ[®]
(REBETOL[®])

Склад:

діюча речовина: ribavirin;

1 капсула тверда містить 200 мг рибавіріну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат;

склад оболонки капсули: титану діоксид (E 171), желатин;

склад блакитних фармацевтичних чорнил для нанесення надписів на капсули: шелак, етанол безводний, спирт ізопропіловий, спирт бутиловий, пропіленгліколь, амонію гідроксид, FD&C алюмінієвий лак (E 132).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: №1, непрозорі, білого кольору, тверді желатинові капсули, які містять порошок білого кольору. На корпусі блакитними чорнилами нанесено «200 mg» і блакитна смужка, на кришечці – S-P лого і блакитна смужка.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди і нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Код АТХ J05A B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

РЕБЕТОЛ[®] (рибавірін) є синтетичним аналогом нуклеозидів, активний *in vitro* відносно деяких РНК- і ДНК-вірусів. Механізм, завдяки якому рибавірін у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b впливає на вірус гепатиту С, невідомий. Монотерапія рибавіріном хронічного гепатиту С не призводить до елімінації вірусу (РНК-вірусу гепатиту С) або покращання гістологічної картини печінки після 6-12 місяців терапії та протягом 6 місяців періоду подальшого спостереження. Однак комбінація рибавіріну з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b у клінічних випробуваннях призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

Фармакокінетика.

Рибавірін легко всмоктується після прийому внутрішньо разової дози ($T_{max}=1,5$ години) і швидко розподіляється по організму. Фаза виведення з організму досить тривала. Напівперіоди всмоктування, розподілу та виведення разової дози становлять 0,05; 3,73 та 79 годин відповідно. Рибавірін всмоктується інтенсивно; лише близько 10 % міченої дози виводиться з фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45-65 %, що, можливо, пов'язано з метаболізмом першого проходження. Існує лінійна залежність між дозою та показником біодоступності (AUC_{0-t}) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1 200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 5 000 л. Рибавірін не зв'язується з білками плазми крові.

Перенос рибавіріну неплазмовим шляхом був досліджений особливо детально щодо еритроцитів; було показано, що загалом транспорт відбувається за участю зрівноважуючого нуклеозидного переносника типу e_s . Цей вид переносника присутній практично в усіх типах клітин і може бути фактором, який зумовлює великий об'єм розподілу рибавіріну. Співвідношення концентрації рибавіріну цільна кров : плазма становить приблизно 60:1; надлишок рибавіріну у цільній крові існує у вигляді нуклеотидів рибавіріну, ізольованих в еритроцитах.

Рибавірін метаболізується двома шляхами: 1) оборотне фосфорилування та 2) деградаційне перетворення, куди входять дерибозилування та амідний гідроліз з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту. Сам рибавірін та його метаболіти – триазолкарбоксамід і триазолкарбонова кислота – виводяться з організму із сечею.

Була продемонстрована висока фармакокінетична мінливість рибавіріну після його одноразового перорального застосування як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин AUC і C_{max} у одного пацієнта становить приблизно 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого проходження і значним переносом у кровоносному руслі та за його межами. При багаторазовому застосуванні рибавірін екстенсивно акумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності (AUC_{12h}) при багаторазовому та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на день) стаціонарна концентрація рибавіріну у плазмі крові досягалася до кінця 4-го тижня; при цьому вона становила приблизно 2,200 нг/мл. Після припинення прийому період напіввиведення становив приблизно 298 годин, що, можливо, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур.

Здатність проникати в сім'яну рідину. Вивчалася здатність рибавіріну проникати в сім'яну рідину. Концентрації рибавіріну в сім'яній рідині приблизно в 2 рази вищі, ніж в сироватці крові. Проте системна експозиція рибавіріну у жінки після статевого контакту із чоловіком, який отримує лікування, залишається надзвичайно обмеженою порівняно з терапевтичними концентраціями рибавіріну в плазмі крові.

Вплив їжі. Біодоступність одноразової пероральної дози рибавіріну підвищується при одночасному вживанні їжі з високим вмістом жирів (обидва показники AUC_{0-12h} і C_{max} збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності у цьому дослідженні відбувалося за рахунок повільного транзиту або змінений рН. Клінічна значущість результатів цього дослідження невідома. У головному клінічному дослідженні з ефективності для досягнення максимальної плазмової концентрації рибавіріну пацієнтам було запропоновано приймати рибавірін разом із їжею.

Функція нирок. У хворих із порушенням функції печінки фармакокінетика рибавіріну при одноразовому прийомі змінюється (показники AUC_{0-12h} і C_{max} збільшуються) порівняно з контролем (кліренс креатиніну \square 90 мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації рибавіріну не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

Функція печінки. Фармакокінетика одноразової дози рибавіріну у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого, середнього або тяжкого ступеня тяжкості (клас А, В або С за класифікацією Чайлд-П'ю) аналогічна фармакокінетиці рибавіріну у здорових добровольців контрольної групи.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років). Спеціального фармакокінетичного аналізу для пацієнтів літнього віку не проводили. Проте у популяційному фармакокінетичному дослідженні вік не був одним із основних факторів, які впливають на кінетику рибавіріну; основним таким фактором є функція нирок.

Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили з використанням даних 4-х контрольованих клінічних дослідження щодо рівнів концентрації у сироватці крові (при періодичному заборі зразків). Розроблена модель кліренсу показала, що основними коваріатами є вага тіла, стать, вік і рівень креатиніну у сироватці крові. У чоловіків кліренс виявився приблизно на 20 % вищим, ніж у жінок. Кліренс збільшувався залежно від маси тіла та зменшувався у людей віком від 40 років. Через існування значної варіабельності величин, яка не враховувалася у цій моделі, вплив цих коваріатів на кліренс рибавіріну має невелике клінічне значення.

Діти та підлітки.

РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b

Фармакокінетичні властивості препарату РЕБЕТОЛ® і пегінтерферону альфа-2b при багаторазовому застосуванні оцінювали протягом клінічного дослідження у дітей та підлітків із хронічним гепатитом С. За розрахунками, у дітей та підлітків, яким вводять пегінтерферон альфа-2b у дозі 60 мкг/м² на тиждень, коригованій за площею поверхні тіла, логарифмічно трансформоване співвідношення системної дії протягом інтервалу між введеннями на 58 % (90-% довірчий інтервал: 141-177 %) перевищує величину, яка спостерігалась у дорослих пацієнтів при дозі 1,5 мкг/кг на тиждень. У цьому дослідженні фармакокінетика препарату РЕБЕТОЛ® (нормалізована за дозою) не відрізнялася від даних, отриманих у попередньому дослідженні при застосуванні РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b як для дітей та підлітків, так і для дорослих пацієнтів.

РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b

Фармакокінетика РЕБЕТОЛ® та інтерферону альфа-2b (нормалізована за дозою) не розрізнялася у дорослих та дітей або підлітків віком від 5 до 16 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Терапія трьома препаратами.

РЕБЕТОЛ® у комбінації з боцепревіром і пегінтерфероном альфа-2b показаний для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів (у віці 18 років і старше) з компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували лікування або якщо попереднє лікування було неефективним.

Слід ознайомитися з інструкціями для застосування пегінтерферону альфа-2b і боцепревіру, якщо препарат РЕБЕТОЛ® застосовують в комбінації з такими препаратами.

Терапія двома препаратами.

РЕБЕТОЛ® показаний для лікування хронічного гепатиту С у дорослих, підлітків та дітей у віці 3 років і старше; препарат слід застосовувати тільки у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. Препарат РЕБЕТОЛ® не можна застосовувати як монотерапію.

Слід ознайомитися з інструкціями для застосування пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b, якщо препарат РЕБЕТОЛ® застосовують у комбінації з такими препаратами.

Інформації про безпеку або ефективність застосування РЕБЕТОЛ® з іншими формами інтерферону (тобто крім альфа-2b) не існує.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування.

Дорослі (у віці 18 років і старше).

РЕБЕТОЛ® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном альфа-2b або пегінтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування (при відсутності декомпенсації функції печінки, при підвищенні рівня АЛТ і при позитивному тесті на РНК вірусу гепатиту С (РНК-ВГС);
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів із компенсованим цирозом і/або клінічно стабільною супутньою ВІЛ-інфекцією.

Терапія двома препаратами.

Діти у віці 3 років і старше, підлітки.

РЕБЕТОЛ® показаний у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у дітей у віці 3 років і старше, а також підлітків, які раніше не отримували лікування, за відсутності декомпенсації функції печінки і при наявності РНК вірусу гепатиту С.

Якщо розглядається питання щодо відкладання лікування до досягнення дорослого віку, слід пам'ятати, що комбінована терапія індукує затримку росту, що може мати необоротний характер у деяких пацієнтів.

Рішення про лікування слід приймати індивідуально для кожного пацієнта.

Пацієнти, які раніше отримували лікування.

Дорослі.

РЕБЕТОЛ® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попереднє лікування тільки інтерфероном альфа (пегільованим або непегільованим) або його комбінацією з рибавірином було неефективним;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попередня монотерапія інтерфероном альфа спочатку була ефективною (нормалізація АЛТ до моменту закінчення курсу лікування), але згодом виник рецидив.

Протипоказання.

Гіперчутливість до рибавірину або до будь-якого компонента препарату.

Вагітність. Терапію не слід розпочинати, поки безпосередньо перед початком лікування не будуть отримані дані про негативний результат тесту на вагітність.

Чоловіки, жінки яких є вагітними.

Період годування груддю.

Тяжкі захворювання серця, включаючи нестабільні та неконтрольовані форми, які спостерігаються протягом 6 місяців до початку лікування.

Тяжкі виснажливі захворювання.

Хронічна ниркова недостатність або кліренс креатиніну < 50 мл/хв та/або стани, що потребують проведення гемодіалізу.

Тяжкі порушення функції печінки (ступінь В або С за класифікацією Чайлд-П'ю) або декомпенсований цироз печінки.

Гемоглобінопатії (наприклад таласемія, серпоподібно-клітинна анемія).

Призначення пегінтерферону альфа-2b протипоказано пацієнтам, коінфікованим вірусом гепатиту С /ВІЛ із цирозом печінки та порушенням функції печінки ≥ 6 балів за класифікацією Чайлд-П'ю.

Наявність анамнестичних або клінічних даних про тяжкий психічний розлад, зокрема тяжку депресію, суїцидальні думки або спробу самогубства у дітей та підлітків.

Аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі (у зв'язку з комбінацією з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися за участю тільки дорослих пацієнтів.

За результатами досліджень *in vitro* на мікросомальних препаратах печінки людини, ферменти цитохрому P450 не беруть участі у метаболічних перетвореннях рибавірину. Рибавірин не пригнічує ферменти цитохрому P450. Токсикологічні випробовування не дають підстави вважати, що рибавірин стимулює ферментативну активність печінки. Тому існує мінімальна ймовірність для взаємодії з цитохромом P450. Рибавірин, інгібуючи інозин монофосфат дегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіопрену із подальшим накопиченням 6-метилінозину монофосфату, який асоційований із мієлотоксичністю у пацієнтів, які отримують лікування азатіоприном. Слід уникати застосування пегільованого альфа інтерферону і рибавірину одночасно з азатіоприном. У індивідуальних випадках, коли перевага застосування рибавірину одночасно з азатіоприном перевищує потенційний ризик, рекомендовано часто контролювати гематологічні показники в період одночасного застосування азатіопрену, щоб ідентифікувати ознаки мієлотоксичності, а при їх наявності – застосування цих препаратів слід припинити. Не проводилося дослідження взаємодії препарату РЕБЕТОЛ® з іншими лікарськими засобами, крім пегінтерферону альфа-2b, інтерферону альфа-2b та антацидів.

Інтерферон альфа-2b. У фармакокінетичних дослідженнях із застосуванням багатократних доз не спостерігалось фармакокінетичних взаємодій між препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

Антациди. Біодоступність рибавірину у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містив сполуки магнію та алюмінію або симетикон; показник AUC₀₋₂₄ зменшився на 14 %. Можливо, зниження біодоступності у цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавірину або зміною рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

Аналоги нуклеозидів. Застосування нуклеозидних аналогів окремо або у комбінації з іншими нуклеозидами може призвести до розвитку лактоацидозу. Рибавірин *in vitro* підвищує вміст фосфорильованих метаболітів пуринових нуклеозидів. Цей ефект може потенціювати ризик виникнення лактоацидозу, спричиненого пуриновими аналогами нуклеозидів (наприклад диданозином або абакавіром). Не рекомендовано одночасне застосування препарату РЕБЕТОЛ® і диданозину. Зафіксовано випадки мітохондріальної токсичності (лактоацидоз і панкреатит), деякі з них були летальними. Повідомлялося про загострення анемії, спричиненої рибавірином, коли зидовудин застосовувався як частина схеми лікування ВІЛ, хоча точний механізм ще не вивчений. Через підвищений ризик розвитку анемії рибавірин не рекомендується застосовувати разом із зидовудином. Слід переглянути схему сумісного прийому зидовудину та препарату РЕБЕТОЛ® на фоні ВААРТ, якщо спостерігається анемія. Це особливо важливо для пацієнтів, у яких уже виникала анемія при застосуванні зидовудину.

Можливість взаємодії з препаратом РЕБЕТОЛ® зберігається протягом 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавірину) після припинення застосування у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Не спостерігалось взаємодії рибавірину з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази або інгібіторами протеази.

Опубліковано суперечливі дані щодо одночасного застосування абакавіру і рибавірину. Деякі дані вказують на ризик меншої відповіді на лікування пегільованим інтерфероном/рибавірином у пацієнтів з коінфекцією вірусу гепатиту С і ВІЛ, які отримують абакавір при антиретровірусній терапії. Слід вжити запобіжних заходів при одночасному застосуванні цих препаратів.

Особливості застосування.

Виходячи з даних клінічних досліджень, застосування рибавіріну як монотерапії не є ефективним, тому РЕБЕТОЛ® не слід застосовувати як єдиний терапевтичний засіб лікування гепатиту С. Ефективність та безпека застосування комбінованої терапії були встановлені тільки для препарату РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, розчином для ін'єкцій.

Усім пацієнтам, обраним для участі у дослідженнях при хронічному гепатиті С, проводили біопсію печінки перед включенням у дослідження, але в окремих випадках (тобто для пацієнтів із вірусом генотипу 2 та 3) лікування можна розпочинати без гістологічного підтвердження. Слід керуватися діючими рекомендаціями щодо лікування при вирішенні питання про необхідність біопсії печінки перед початком терапії.

Психічні захворювання та розлади з боку центральної нервової системи (ЦНС). У деяких пацієнтів під час комбінованої терапії препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b і навіть протягом 6-місячного періоду спостереження після припинення такого лікування відзначалися тяжкі порушення з боку ЦНС, зокрема депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства. Серед дітей та підлітків, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b, суїцидальні думки або спроби самогубства протягом лікування та 6-місячного періоду спостереження після лікування відзначалися частіше, ніж серед дорослих пацієнтів (2,4 % порівняно з 1 %). У дітей та підлітків, так само як і у дорослих пацієнтів, виникали інші психічні розлади (наприклад депресія, емоційна лабільність та сонливість). При застосуванні альфа-інтерферонів також спостерігалися інші розлади з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку (іноді спрямовану проти інших людей, наприклад думки про вбивство), біполярний розлад, манії, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу. Пацієнтам необхідне ретельне спостереження для виявлення будь-яких ознак або симптомів психічних розладів. У разі появи таких симптомів лікар, який призначив лікування, має оцінити потенційну серйозність таких небажаних ефектів та потребу у проведенні відповідного лікування. Якщо психіатричні симптоми не зникнуть або навіть посиляться, а також якщо з'являться суїцидальні думки або думки про вбивство, рекомендується припинити лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b та, у разі необхідності надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

Пацієнти із наявністю в анамнезі або клінічними проявами тяжких психічних станів. Якщо вирішено, що комбінована терапія РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b є необхідною для дорослих пацієнтів із клінічними або анамнестичними даними про тяжкі психічні стани, її слід розпочинати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та на фоні терапевтичного ведення психічного стану.

Застосування РЕБЕТОЛ® і пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b для лікування дітей та підлітків із клінічними або анамнестичними даними про тяжкий психічний розлад протипоказане.

Пацієнти, які вживають/зловживають психоактивними речовинами. У пацієнтів із вірусним гепатитом С, які одночасно вживають психоактивні речовини (алкоголь, маріхуану, та ін.), високий ризик розвитку порушень з боку психіки або загострення існуючого порушення психіки при лікуванні інтерфероном альфа. Якщо для таких пацієнтів лікування інтерфероном альфа є необхідним, наявність психічних супутніх захворювань і потенціал для застосування інших речовин слід ретельно оцінити і вжити відповідних заходів перед початком терапії. Якщо необхідно, для оцінки стану, лікування і подальшого спостереження слід розглянути питання про міждисциплінарний підхід, включаючи психолога або нарколога. Стан пацієнта слід ретельно контролювати під час терапії, а також після припинення лікування. Рекомендовано раннє втручання щодо повторного виникнення або розвитку психічних порушень і застосування психоактивних речовин.

Гемоліз. Зниження рівня гемоглобіну < 10 г/дл спостерігалось у 14 % дорослих пацієнтів та у 7 % дітей та підлітків, які лікувалися препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b під час клінічних випробувань. Хоча рибавірін не має безпосереднього впливу на серцево-судинну систему, анемія, пов'язана з прийомом препарату РЕБЕТОЛ®, може впливати на функцію серця та/або загострювати симптоми коронарного захворювання. Тому РЕБЕТОЛ® призначають з обережністю пацієнтам із захворюваннями серця. Слід оцінювати стан серцево-судинної системи перед початком лікування та протягом терапії. У разі будь-яких ознак погіршення з боку серцево-судинної системи терапію необхідно припинити.

Серцево-судинна система. Дорослі пацієнти, які мають або мали застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, повинні перебувати під постійним наглядом лікаря. Пацієнтам із

захворюваннями серця перед початком і під час лікування рекомендується проводити електрокардіографію. Аритмії (в основному надшлуночкові), як правило, піддаються звичайній терапії, але можуть вимагати припинення лікування. Немає даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам із серцево-судинним захворюванням в анамнезі.

Гіперчутливість негайного типу. При розвитку гострої реакції гіперчутливості (наприклад кропив'янки, ангіоневротичного набряку, бронхоспазму, анафілаксії) застосування препарату РЕБЕТОЛ® слід негайно припинити та призначити відповідне лікування. Транзиторні висипання не є підставою для припинення лікування.

Офтальмологічні зміни. Рибавірин застосовують у комбінації з альфа-інтерферонами. У рідкісних випадках при проведенні комбінованого лікування за допомогою альфа інтерферонів відзначалися випадки ретинопатії, включаючи кровотечу у сітківці, ексудати сітківки, папілярний набряк, нейропатію зорового нерва та оклюзію артерії або вени сітківки, що може призвести до погіршення зору. Всім пацієнтам необхідно провести офтальмологічне обстеження перед початком лікування. Для пацієнта, у якого з'явилися ознаки захворювання очей або погіршився зір, потрібно невідкладно провести повне офтальмологічне обстеження. Для пацієнтів із існуючими офтальмологічними захворюваннями (наприклад діабетична або гіпертензивна ретинопатія) під час комбінованого лікування за допомогою альфа-інтерферонів необхідно періодично проводити офтальмологічне обстеження. Пацієнтам, у яких з'являться нові або посиляться існуючі офтальмологічні захворювання, необхідно припинити комбіноване лікування з альфа інтерферонами.

Функція печінки. Усі пацієнти, у яких протягом лікування виявили ознаки значного погіршення функції печінки, мають знаходитися під ретельним наглядом. Слід припинити терапію пацієнтам, у яких було виявлено підвищення коагуляції, що може вказувати на декомпенсацію печінки.

Потенціал посилення імуносупресії. Опубліковано повідомлення про панцитопенію і пригнічення кісткового мозку, що виникали впродовж 3-7 тижнів після застосування пегінтерферону і рибавірину одночасно з азатіоприном. Така мієлотоксичність зникла через 4 – 6 тижнів після відміни антивірусної терапії вірусу гепатиту С і одночасно азатіоприну, а також не виникала знову після повторного індивідуального застосування будь-якого з препаратів.

Коінфекція ВІЛ і вірусом гепатиту С.

Мітохондріальна токсичність та лактоацидоз. Необхідна обережність щодо пацієнтів із ВІЛ- інфекцією та супутньою інфекцією вірусного гепатиту С, яким проводиться лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (особливо диданозином і ставудином) у комплексі з комбінацією рибавірину та інтерферону альфа-2b. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які застосовують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, лікарі при лікуванні рибавірином мають ретельно контролювати маркери мітохондріальної токсичності та лактоацидозу. Зокрема, РЕБЕТОЛ® не рекомендується приймати разом із диданозином та ставудином через ризик мітохондріальної токсичності та для обмеження ризику дублювання мітохондріальної токсичності відповідно.

Декомпенсація функції печінки у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ і вірусом гепатиту С та прогресуючим цирозом. У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією та прогресуючим цирозом, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), може збільшуватися ризик розвитку декомпенсації функції печінки та летального наслідку. Додаткове застосування альфа-інтерферонів окремо або у комбінації з рибавірином підвищує вищезазначений ризик у даній категорії пацієнтів. Інші початкові фактори у пацієнтів із супутньою інфекцією, які можуть збільшувати ризик розвитку декомпенсації функції печінки, включають лікування диданозином та збільшення концентрації білірубіну у сироватці крові. За станом пацієнтів із супутньою інфекцією, яким проводиться як антиретровірусна терапія, так і лікування проти гепатиту, слід проводити ретельне спостереження та оцінювати під час лікування ступінь порушень за класифікацією Чайлд-П'ю. У разі виникнення печінкової декомпенсації, необхідно негайно припинити лікування проти гепатиту і провести повторну оцінку схеми антиретровірусної терапії.

Гематологічні порушення у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ і вірусом гепатиту С. У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) та лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, може збільшуватися ризик розвитку гематологічних порушень (наприклад нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) порівняно із ризиком у пацієнтів із вірусом гепатиту С. Більшість таких порушень зникає при зниженні дози, але необхідно проводити ретельне спостереження за гематологічними параметрами у таких пацієнтів. У пацієнтів, яких лікують рибавірином та зидовудином, збільшується ризик розвитку анемії, тому рибавірин не рекомендується застосовувати разом із зидовудином.

Пацієнти зі зменшеною кількістю CD4-клітин. Дані щодо ефективності та безпеки лікування пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, із рівнем CD4-клітин < 200/мкл обмежені (N=25). Лікування пацієнтів із низьким рівнем CD4-клітин необхідно проводити обережно.

Слід керуватися інструкцією для медичного застосування відповідних антиретровірусних препаратів, які застосовуються разом із лікуванням вірусного гепатиту С, для отримання інформації про токсичність кожного препарату та можливе посилення токсичності при сумісному застосуванні РЕБЕТОЛ® і пегінтерферону альфа-2b.

Дентальні та періодонтальні порушення. Повідомлялося про розвиток дентальних та періодонтальних порушень (які можуть призводити до випадання зубів) у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. До того ж, сухість у роті може негативно впливати на зуби та слизову оболонку рота під час довготривалої комбінованої терапії препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно чистити зуби 2 рази на день та регулярно проходити стоматологічне обстеження. Крім цього, у деяких пацієнтів може виникати блювання, після якого вони мають ретельно споліскувати ротову порожнину.

Лабораторні дослідження. Усім хворим до початку терапії рекомендується проводити загальний аналіз крові (розгорнутий аналіз із визначенням лейкоцитарної формули) та біохімічний аналіз крові (електроліти, сироватковий креатинін, печінкові проби, сечова кислота). До початку комбінованої терапії прийнятними є такі вихідні значення показників крові:

- гемоглобін дорослі: ³ 120 г/л (жінки) та ³ 130 г/л (чоловіки);
 діти та підлітки: ³ 110 г/л (дівчата) та ³ 120 г/л (хлопці);
- тромбоцити ³ 100 '10⁹/л;
- нейтрофіли ³ 1,5 '10⁹/л.

Лабораторні дослідження необхідно проводити на 2-му та 4-му тижні лікування, а надалі - згідно з клінічними показаннями. Періодично протягом лікування необхідно визначати рівень РНК-ВГС.

Жінки репродуктивного віку. Жінки, які отримують лікування, та жінки – статеві партнерки чоловіків, які отримують лікування, мають щомісячно протягом усього періоду лікування та протягом 4 місяців та 7 місяців відповідно після завершення лікування проводити тести на вагітність, оскільки РЕБЕТОЛ® не можна застосовувати вагітним.

При застосуванні РЕБЕТОЛ® можливе збільшення концентрації сечової кислоти через гемоліз; тому необхідно ретельно спостерігати за схильними до цього захворювання пацієнтами для виявлення можливих ознак подагри.

Пацієнти з рідкими спадковими розладами. Кожна капсула РЕБЕТОЛ® містить 40 мг лактози. Не слід застосовувати препарат пацієнтам з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування РЕБЕТОЛ® протипоказане в період вагітності.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється рибавірин у грудне молоко людини. Через можливий розвиток побічних реакцій у дитини годування груддю необхідно припинити до початку лікування.

Фертильність (доклінічні дані)

- Фертильність: у дослідженнях на тваринах рибавірин оборотно впливав на сперматогенез.
- Тератогенність: спостерігався виражений тератогенний і/або ембріоцидальний потенціал рибавірину в усіх видів тварин, на яких проводилися відповідні дослідження, при застосуванні в дозі, що становить 1/20 рекомендованої дози для людини.
- Генотоксичність: рибавірин індукуює генотоксичність.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок.

Жінки (пацієнтки). РЕБЕТОЛ® не можна застосовувати вагітним. Для запобігання вагітності пацієнтки повинні застосовувати надзвичайно дуже надійні засоби контрацепції. Терапію не слід починати, поки не буде отримано негативний результат тесту на вагітність. Жінки репродуктивного віку та їхні статеві партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування та протягом 4 місяців після завершення лікування; а протягом цього періоду потрібно щомісячно проводити стандартний тест на вагітність. Якщо жінка завагітніє під час лікування або протягом 4 місяців після завершення лікування, то їй потрібно надати інформацію про значний ризик тератогенної дії рибавірину на плід.

Чоловіки (пацієнти) і їх партнерки. Слід дотримуватися ефективних засобів контрацепції для

попередження вагітності у партнерок чоловіків, які лікуються препаратом РЕБЕТОЛ®. Рибавірин накопичується у клітинах і дуже повільно виводиться з організму. Залишається невідомим можливий тератогенний або генотоксичний вплив рибавірину, який міститься у спермі, на ембріон/плід. Хоча дані відносно 300 вагітностей (батьки застосовували рибавірин), що проспективно спостерігалися, не вказують на підвищений ризик розвитку мальформацій порівняно із загальною популяцією або на яку-небудь специфічну модель мальформацій, чоловіки-пацієнти та їхні партнерки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування препаратом РЕБЕТОЛ® та протягом 7 місяців після завершення лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

РЕБЕТОЛ® не впливає або чинить лише незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами; але при його комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b може змінюватися така здатність. Тому пацієнтам, у яких під час лікування з'явилися втома, сонливість або сплутаність свідомості, рекомендується уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію має проводити лікар, який має досвід лікування хворих на гепатит С.

РЕБЕТОЛ® необхідно застосовувати у комбінації або з пегінтерфероном альфа-2b, або з інтерфероном альфа-2b (схема лікування двома препаратами), або – дорослим пацієнтам з хронічним гепатитом С (генотип 1) – у комбінації з боцепревіром і пегінтерфероном альфа-2b (схема лікування трьома препаратами).

При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також інструкціями для медичного застосування боцепревіру, пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Дозування.

Доза препарату РЕБЕТОЛ® залежить від маси тіла пацієнта. РЕБЕТОЛ®, капсули, приймають внутрішньо, з їжею, щоденно, за 2 прийоми (вранці та ввечері).

Дорослі пацієнти.

Доза препарату РЕБЕТОЛ® залежить від маси тіла пацієнта (див. таблицю 1).

РЕБЕТОЛ® необхідно застосовувати у комбінації або з пегінтерфероном альфа-2b (1,5мкг/кг/тиждень), або з інтерфероном альфа-2b (3 млн МО 3 рази на тиждень). Режим комбінованої терапії визначають індивідуально, з урахуванням очікуваної ефективності та безпеки обраної комбінації.

Таблиця 1. Доза препарату РЕБЕТОЛ® (залежно від маси тіла) для пацієнтів із моноінфекцією вірусом гепатиту С або коінфекцією вірусом гепатиту С і ВІЛ, а також незалежно від генотипу.

Маса тіла пацієнта (кг)	Добова доза препарату РЕБЕТОЛ®	Кількість капсул по 200 мг
< 65	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65-80	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
81-105	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Тривалість терапії у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Схема лікування трьома препаратами.

Слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування боцепревіру і пегінтерферону альфа-2b.

Схема лікування двома препаратами (з пегінтерфероном альфа-2b).

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С генотипу 1, у яких не відбувалося зменшення РНК-ВГС до рівня, нижче рівня визначення, або у яких не досягалася адекватна вірусологічна відповідь після 4 або 12 тижнів лікування, вірогідність розвитку стійкої вірусологічної відповіді є дуже низькою, тому таким пацієнтам рекомендується припинити це лікування.

Генотип 1

Пацієнтам, у яких досягнута відсутність РНК вірусу гепатиту С через 12 тижнів лікування, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (у цілому 48 тижнів).

Для пацієнтів, у яких через 12 тижнів лікування рівень РНК-ВГС зменшився на ≥ 2 log порівняно з початковим періодом, потрібно провести повторну оцінку на 24 тижні лікування і якщо рівень РНК-ВГС буде нижчим рівня визначення, необхідно провести повний курс лікування (тобто загалом 48 тижнів). Проте якщо через 24 тижні лікування рівень РНК-ВГС буде все ще перевищувати рівень визначення, необхідно припинити лікування.

Для підгрупи пацієнтів з інфекцією генотипу 1 та низьким вірусним навантаженням (< 600000 МО/мл), у яких через 4 тижні лікування не виявляється РНК-ВГС і через 24 тижні лікування результат аналізу на виявлення РНК-ВГС залишається негативним, лікування можна або припинити після цих 24 тижнів, або продовжити протягом ще 24 тижнів (тобто загальна тривалість лікування – 48 тижнів). Але при 24-тижневій загальній тривалості лікування може збільшуватися ризик рецидиву порівняно із 48-тижневою тривалістю лікування.

Генотип 2 або 3. Рекомендована тривалість лікування становить 24 тижні для всіх пацієнтів, крім пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, лікування яких потрібно проводити протягом 48 тижнів.

Генотип 4. Вважається, що пацієнти, інфіковані вірусом генотипу 4, важче піддаються лікуванню; проте обмежені клінічні дані ($n=66$) виявили схожість у лікуванні цих пацієнтів і пацієнтів із генотипом 1.

Тривалість терапії у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту С і ВІЛ, які раніше не отримували лікування.

Схема лікування двома препаратами. Для пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією рекомендована тривалість лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у дозі, залежній від маси тіла (див. таблицю 1), становить 48 тижнів незалежно від генотипу.

Прогнозування розвитку або відсутності відповіді у пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту С і ВІЛ, які раніше не отримували лікування.

Рання вірусологічна відповідь на 12-му тижні лікування (зниження вірусологічного навантаження на 2 log або рівень РНК-ВГС нижче рівня визначення) є прогностичним фактором щодо розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У групі негативного прогнозу (пацієнти, які не продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 99 % пацієнтів (67 пацієнтів зі 68) не отримали стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованої терапії препаратом РЕБЕТОЛ® із пегінтерфероном альфа-2b. У групі позитивного прогнозу (пацієнти, які продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 50 % пацієнтів (52 пацієнти зі 104) отримали стійку вірусологічну відповідь при застосуванні комбінованої терапії.

Тривалість лікування при повторному лікуванні.

Схема лікування трьома препаратами. Слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування боцепревіру і пегінтерферону альфа-2b.

Схема лікування двома препаратами (з пегінтерфероном альфа-2b).

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді. Усім пацієнтам незалежно від генотипу вірусу, у яких через 12 тижнів лікування відбулося зменшення РНК-ВГС до рівня, нижче рівня визначення, необхідно провести 48-тижневий курс лікування. При проведенні повторного лікування у пацієнтів, у яких через 12 тижнів лікування відсутня вірусологічна відповідь (тобто величина РНК-ВГС не зменшилася до рівня нижче рівня визначення), ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді через 48 тижнів лікування є дуже низькою.

Для пацієнтів із вірусом генотипу 1, у яких відсутня реакція на лікування, доцільність повторного лікування тривалістю понад 48 тижні не вивчали при проведенні комбінованої терапії за допомогою пегільованого інтерферону альфа-2b та рибавіріну.

Застосування препарату РЕБЕТОЛ® (капсули) у комбінації з інтерфероном альфа-2b (тільки у схемі лікування двома препаратами).

Тривалість терапії при застосуванні інтерферону альфа-2b.

На підставі результатів клінічних досліджень рекомендована тривалість лікування становить не менше 6 місяців. Під час клінічних досліджень, у яких лікування тривало протягом 1 року, у пацієнтів, у яких не досягалася вірусологічна відповідь після 6 місяців лікування (РНК вірусу гепатиту С нижче рівня виявлення), ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді (РНК вірусу гепатиту С нижче рівня виявлення упродовж 6 місяців після закінчення курсу терапії) була дуже низькою.

Генотип 1. Для пацієнтів, у яких після 6 місяців лікування не виявляється РНК-ВГС, необхідно продовжувати лікування протягом наступних 6 місяців (тобто загалом протягом 1 року).

Будь-який інший генотип. Для пацієнтів, у яких після 6 місяців лікування не виявляється РНК-ВГС, рішення про продовження лікування до 1 року базується на інших прогностичних факторах (наприклад вік пацієнта > 40 років, чоловіча стать, мостоподібний фіброз печінки).

Діти (схема лікування двома препаратами).

Примітка: пацієнтам, маса тіла яких менше 47 кг, або тим, хто не може ковтати капсули, призначають рибавірин 40 мг/мл у вигляді розчину для внутрішнього застосування.

Дозу препарату РЕБЕТОЛ® для дітей і підлітків визначають за масою тіла, а дозу пегінтерферону альфа-2b та інтерферону альфа-2b визначають за площею поверхні тіла.

Дозування для дітей при комбінованому лікуванні з пегінтерфероном альфа-2b.

РЕБЕТОЛ® у дозі 15 мг/кг на добу рекомендується застосовувати у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b для підшкірного введення у дозі 60 мкг/м² на тиждень (таблиця 2).

Дозування для дітей при комбінованому лікуванні з інтерфероном альфа-2b.

У клінічних дослідженнях, проведених для цієї групи пацієнтів, рибавірин та інтерферон альфа-2b застосовували відповідно у дозах 15 мг/кг на добу та 3 млн МО/м² 3 рази на тиждень (таблиця 2).

Таблиця 2. Доза препарату РЕБЕТОЛ® для дітей і підлітків залежно від маси тіла при його застосуванні у комбінації з інтерфероном альфа-2b або пегінтерфероном альфа-2b		
Маса тіла пацієнта (кг)	Добова доза препарату РЕБЕТОЛ®	Кількість капсул по 200 мг
47-49	600 мг	3 (1 вранці, 2 ввечері)
50-65	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
> 65	Відповідає дозуванню для дорослих (таблиця 1)	

Тривалість лікування дітей та підлітків.

Генотип 1. Рекомендована тривалість лікування становить 1 рік. На підставі екстраполяції клінічних даних, отриманих у педіатрії при комбінованому лікуванні стандартним інтерфероном (достовірність негативного прогнозу становить 96 % для інтерферону альфа-2b у комбінації з препаратом РЕБЕТОЛ®), у пацієнтів, у яких не виникла вірусологічна відповідь через 12 тижнів лікування, навряд чи пізніше виникне стійка вірусологічна відповідь. Тому дітям і підліткам, яким проводиться лікування інтерфероном альфа-2b (пегільованим або непегільованим) у комбінації з препаратом РЕБЕТОЛ®, рекомендується відмінити таке лікування, якщо через 12 тижнів лікування рівні РНК вірусу гепатиту С понижені на $<2 \log_{10}$ порівняно з початковим показником або якщо через 24 тижні лікування все ще виявляється РНК-ВГС.

Генотип 2 або 3. Рекомендована тривалість лікування становить 24 тижні.

Генотип 4. У клінічному дослідженні лікування пегінтерфероном альфа-2b у комбінації з препаратом РЕБЕТОЛ® проводили тільки 5 дітям та підліткам із вірусом генотипу 4. Рекомендована тривалість лікування становить 1 рік. Дітям і підліткам, яким проводиться лікування пегінтерфероном альфа-2b у комбінації з препаратом РЕБЕТОЛ®, рекомендується відмінити таке лікування, якщо через 12 тижнів лікування рівень РНК-ВГС зменшився на $<2 \log_{10}$ порівняно з початковим показником або якщо через 24 тижні лікування все ще виявляється РНК-ВГС.

Модифікація дози для всіх пацієнтів.

Комбінована терапія.

При виникненні тяжкої форми побічних реакцій або патологічних відхилень у лабораторних показниках під час проведення комбінованої терапії препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b чи препаратом РЕБЕТОЛ®, пегінтерфероном альфа-2b і боцепревіром слід модифікувати дозу (як вказано у таблиці 3) до зникнення побічних реакцій. Зниження дози боцепревіру не рекомендоване. Вказівки щодо модифікації доз були розроблені в ході клінічних досліджень (див. таблицю 3). Оскільки дотримання схеми лікування може бути важливим для результату терапії, доза має бути збережена максимально близькою до рекомендованої стандартної дози. Не можна виключити потенційну негативну дію зниження дози рибавірину на результати ефективності.

Таблиця 3. Рекомендації щодо корекції дози залежно від лабораторних параметрів			
Лабораторні параметри	Зниження добової дози тільки препарату РЕБЕТОЛ® (див. примітку 1), якщо:	Зниження дози тільки пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b (див. примітку 2), якщо:	Припинення комбінованого лікування у разі виявлення зазначеної нижче величини: **
Гемоглобін	< 10 г/дл	-	< 8,5 г/дл

<u>Дорослі</u> : вміст гемоглобіну у пацієнтів із захворюванням серця в анамнезі, при стабільному перебігу <u>Діти</u> : не стосується (див. «Особливості застосування») Кількість лейкоцитів	Вміст гемоглобіну зменшився на \square 2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)	< 12 г/дл через 4 тижні лікування після зниження дози
Кількість нейтрофілів	-	< 1,5 x 10 ⁹ /л
Кількість тромбоцитів	-	< 0,75 x 10 ⁹ /л
Кількість прямого білірубину	-	< 50 x 10 ⁹ /л (дорослі) < 70 x 10 ⁹ /л (діти та підлітки)
Кількість непрямого білірубину	> 5 мг/дл	< 25 x 10 ⁹ /л (дорослі) < 50 x 10 ⁹ /л (діти та підлітки)
Вміст креатиніну у сироватці крові	-	2,5 x ВМН*
Кліренс креатиніну	-	> 4 мг/дл (дорослі) > 5 мг/дл (більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування інтерфероном альфа-2b) або > 4 мг/дл (більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування пегінтерфероном альфа-2b)
АЛТ/АСТ	-	> 2,0 мг/дл
	-	Припинення застосування РЕБЕТОЛ®, якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв
	-	2 x значення початкового рівня та > 10 x ВМН**

* ВМН – верхня межа норми.

** Слід керуватися інструкціями для медичного застосування для пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b щодо рекомендацій стосовно зміни дози та припинення застосування інтерферону альфа-2b та пегільованого інтерферону альфа-2b.

Примітка 1. Для дорослих пацієнтів перший раз дозу РЕБЕТОЛ® зменшують на 200 мг на добу (за винятком пацієнтів, які приймають дозу 1400 мг, для них дозу необхідно зменшити на 400 мг на добу). При необхідності дозу слід зменшити ще на 200 мг на добу. Пацієнти, яким зменшили дозу РЕБЕТОЛ® до 600 мг на добу, мають приймати 1 капсулу 200 мг вранці та 2 капсули по 200 мг ввечері.

Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, перший раз дозу препарату РЕБЕТОЛ® зменшують до 12 мг/кг на добу, а другий раз - до 8 мг/кг на добу. Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b, дозу РЕБЕТОЛ® зменшують до 7,5 мг/кг на добу.

Примітка 2. Для дорослих пацієнтів, яким проводиться лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, перший раз дозу пегінтерферону альфа-2b зменшують до 1 мкг /кг на тиждень. При необхідності дозу пегінтерферону альфа-2b зменшують до 0,5 мкг/кг на тиждень.

Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом Ребетол® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, перший раз дозу пегінтерферону альфа-2b зменшують до 40 мкг /м² на тиждень, а другий раз дозу пегінтерферону альфа-2b зменшують до 20 мкг/м² на тиждень.

Для дорослих пацієнтів, а також для дітей і підлітків, яким проводиться лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b, дозу інтерферону альфа-2b зменшують вдвічі.

Окремі групи пацієнтів.

Застосування при порушенні функції нирок. У зв'язку зі зниженням видимого кліренсу креатиніну у пацієнтів із порушенням функції нирок фармакокінетика рибавіріну у таких пацієнтів змінюється. Тому рекомендовано оцінювати функцію нирок у всіх пацієнтів до початку терапії препаратом РЕБЕТОЛ®. Пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 50 мл/хв не слід лікуватися препаратом РЕБЕТОЛ®. Пацієнтам із порушенням ниркової функції слід проводити ретельний огляд щодо розвитку анемії. Якщо концентрація креатиніну у сироватці крові збільшиться до > 2,0 мг/дл (таблиця 3), необхідно припинити застосування РЕБЕТОЛ® та пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Застосування при порушенні функції печінки. Фармакокінетичного впливу рибавіріну на функцію печінки не виявлено. Тому для пацієнтів із порушенням функції печінки модифікація дози препарату РЕБЕТОЛ® не потрібна. Застосування рибавіріну протипоказано при тяжкій дисфункції печінки або при декомпенсованому цирозі печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку (≥ 65 років). Явної залежності фармакокінетики рибавіріну від віку немає. Однак, як і у молодших пацієнтів, рекомендовано оцінювати функцію нирок до початку терапії препаратом РЕБЕТОЛ®.

Застосування пацієнтам віком до 18 років. РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b призначають дітям віком від 3 років та підліткам. Вибір схеми лікування залежить від індивідуальних характеристик пацієнта. Безпеку та ефективність препарату РЕБЕТОЛ® у комбінації з іншими формами інтерферону (тобто крім альфа-2b) для цієї категорії пацієнтів не оцінювали.

Застосування пацієнтам із супутньою ВІЛ-інфекцією. У пацієнтів, які отримують терапію нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази у комплексі з комбінацією рибавіріну з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, може зростати ризик мітохондріальної токсичності, лактоацидозу та печінкової недостатності. При призначенні такої терапії слід також керуватися інструкцією для медичного застосування відповідних антиретровірусних препаратів.

Діти.

Ріст і розвиток (діти і підлітки).

Упродовж курсу комбінованого лікування інтерфероном (стандартним і пегільованим)/ рибавіріном тривалістю 48 тижнів у пацієнтів віком від 3 до 17 років часто спостерігалися зниження маси тіла і уповільнення росту. Найвні дані за тривалий період відносно лікування дітей комбінацією пегільованого інтерферону/рибавіріну також свідчать про істотне уповільнення росту. У 32% (30/94) пацієнтів спостерігалось зниження процентилля росту, що відповідає віку на > 15 процентилля через 5 років після завершення терапії.

Найвні дані за триваліший період лікування дітей комбінацією стандартного інтерферону/рибавіріну також свідчать про істотне уповільнення росту (зниження процентилля росту на >15 порівняно з початковим показником) у 21% (n=20) дітей, навіть якщо лікування завершилося більше 5 років тому. Остаточні дані про ріст у дорослому віці отримано відносно 14 із цих дітей; згідно з даними у 12 пацієнтів зберігався дефіцит показника росту > 15 процентилля через 10-12 років після закінчення лікування.

Індивідуальна оцінка користі/ризиків у дітей.

Очікувану користь при лікуванні слід ретельно зіставити з даними з безпеки, отриманими у клінічних дослідженнях за участю дітей і підлітків.

- Важливо враховувати, що комбінована терапія індукує затримку росту, що призводить до пониженого показника зросту у деяких пацієнтів.
- Ризик слід зіставити з такими характеристиками захворювання у дитини, як ознаки прогресування захворювання (особливо фіброз), супутні захворювання, які можуть негативно впливати на прогресування захворювання (наприклад супутня ВІЛ-інфекція), а також із прогностичними чинниками відносно вірусологічної відповіді (генотип вірусу гепатиту С і вірусне навантаження).

Якщо можливо, лікування дитини слід проводити після пубертатного стрибка росту, щоб понизити ризик затримки росту. Хоча дані обмежені, не спостерігалось ознак віддалених наслідків відносно статевого дозрівання протягом 5 років подальшого спостереження.

Додатковий моніторинг функції щитовидної залози у дітей і підлітків.

Приблизно у 12–21 % дітей, які отримували лікування препаратом РЕБЕТОЛ® та інтерфероном альфа-2b (пегільованим і непегільованим), спостерігалось підвищення рівня ТТГ. Приблизно у 4% пацієнтів спостерігалось транзиторне зниження рівня гормону (нижче нижньої межі норми). Перед початком застосування інтерферону альфа-2b слід визначити рівні ТТГ. При виявленні будь-якої патології з боку щитовидної залози провести стандартне лікування. Якщо рівень ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні, можна почати лікування інтерфероном альфа-2b (пегільованим і непегільованим). Спостерігалось порушення функції щитовидної залози в ході лікування препаратом РЕБЕТОЛ® і інтерфероном альфа-2b, а також препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b. При виявленні патології з боку щитовидної залози слід визначити тиреоїдний статус і провести відповідне лікування. У дітей і підлітків слід контролювати функцію щитовидної залози кожні 3 місяці (зокрема визначати рівень ТТГ).

Передозування.

Схема лікування трьома препаратами. Дивися інструкцію на боцепревір.

Схема лікування двома препаратами. Відомий максимальний рівень передозування препаратом РЕБЕТОЛ® під час проведення клінічних досліджень становив 10 г (50 капсул по 200 мг) разом із 39 млн МО інтерферону альфа-2b у вигляді розчину для ін'єкцій (13 підшкірних ін'єкцій по 3 млн МО). Таку кількість з метою самогубства прийняв пацієнт протягом дня. Пацієнт спостерігався 2 дні у відділенні невідкладної терапії; за цей час жодних побічних реакцій, пов'язаних з передозуванням, відзначено не було.

Побічні реакції.

Дорослі пацієнти.

Схема лікування трьома препаратами.

Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування боцепревіру.

Схема лікування двома препаратами.

Безпеку капсул РЕБЕТОЛ® оцінювали на підставі даних, отриманих у 4 клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, яким раніше не проводили лікування інтерфероном (пацієнти, які не застосовували інтерферон): у двох дослідженнях вивчали РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b, а ще у двох вивчали РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b.

У пацієнтів, яким проводили лікування рибавірином у комбінації з інтерфероном альфа-2b через рецидив після попереднього лікування інтерфероном, або яким проводили лікування протягом коротшого періоду, може спостерігатися кращий профіль безпеки, ніж той, що описується нижче.

Побічні реакції, наведені у таблиці 4, базуються на даних клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів, яких раніше не лікували та котрі отримували терапію протягом 1 року, а також на даних постмаркетингових досліджень. Деякі побічні реакції, які є характерними для лікування інтерфероном та про які повідомлялося у контексті лікування гепатиту С (у комбінації з рибавірином), також наведені у таблиці 4. Крім того, побічні реакції, які можуть бути пов'язані з монотерапією інтерфероном, вказані у відповідних розділах в інструкціях для медичного застосування препаратів пегінтерферон альфа-2b та інтерферон альфа-2b. Для кожного класу систем і органів для зазначення частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$); невідомо. У межах кожної категорії побічні реакції вказані у порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 4. Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень або постмаркетингових досліджень при застосуванні препарату РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегільованим інтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b	
Системи органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Вірусна інфекція, фарингіт
Часто	Бактеріальна інфекція (включаючи сепсис), грибова інфекція, грип, інфекція респіраторних шляхів, бронхіт, простий герпес, синусит, середній отит, риніт, інфекція сечовивідних шляхів
Нечасто	Інфекція у місці ін'єкції, інфекція нижніх респіраторних шляхів

Рідко	Пневмонія*
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)	
Часто	Новоутворення невизначене
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Анемія, нейтропенія
Часто	Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, лімфопенія
Дуже рідко	Апластична анемія*
Невідомо	Справжня еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромботична тромбоцитопенічна пурпура
Розлади з боку імунної системи	
Нечасто	Медикаментозна гіперчутливість
Рідко	Саркоїдоз*, ревматоїдний артрит (вперше або загострення)
Невідомо	Синдром Фогта-Коянагі-Харада, системний червоний вовчак, васкуліт, реакції гострої гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксію
Розлади з боку ендокринної системи	
Часто	Гіпотиреоз, гіпертиреоз
Розлади метаболізму і харчування	
Дуже часто	Анорексія
Часто	Гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокальціємія, дегідратація, посилення апетиту
Нечасто	Цукровий діабет, гіпертригліцеридемія*
Психічні розлади	
Дуже часто	Депресія, неспокій, емоційна нестабільність, безсоння
Часто	Суїцидальні думки, психоз, агресивна поведінка, сплутаність свідомості, ажитація, гнів, зміна настрою, незвична поведінка, нервозність, порушення сну, зниження лібідо, апатія, незвичні сни, плаксивість
Нечасто	Спроба самогубства, напад паніки, галюцинації
Рідко	Біполярний розлад*
Дуже рідко	Суїцид*
Невідомо	Думки про вбивство*, манії*, зміна розумового статусу
Розлади з боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль, запаморочення, сухість у роті, зниження концентрації уваги
Часто	Амнезія, порушення пам'яті, запаморочення, мігрень, атаксія, парестезія, дисфонія, втрата смакових відчуттів, гіпестезія, гіперестезія, гіпертонія, сонливість, погіршення уваги, тремор, дисгевзія
Нечасто	Нейропатія, периферична нейропатія
Рідко	Судоми*
Дуже рідко	Цереброваскулярна геморагія*, цереброваскулярна ішемія*, енцефалопатія*, полінейропатія*
Невідомо	Лицевий параліч, мононейропатія
Розлади з боку органів зору	
Часто	Погіршення зору, нечіткість зору, кон'юнктивіт, подразнення очей, біль в очах, порушення гостроти зору, порушення з боку слізних залоз, сухість очей

Рідко	Кровотеча у сітківці*, ретинопатії (включаючи макулярний набряк)*, оклюзія артерії сітківки*, оклюзія вени сітківки*, неврит зорового нерва*, папілярний набряк*, зниження гостроти зору або звуження поля зору*, ексудати сітківки
Нечасто	Серозне відшарування сітківки
Розлади з боку органів слуху	
Часто	Вертиго, ослаблення/втрата слуху, шум у вухах, біль у вухах
Розлади з боку роботи серця	
Часто	Пальпітація, тахікардія
Нечасто	Інфаркт міокарда
Рідко	Кардіоміопатія, аритмія*
Дуже рідко	Ішемічна хвороба серця*
Невідомо	Перикардіальний випіт*, перикардит*
Судинні розлади	
Часто	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи крові до обличчя
Рідко	Васкуліт
Дуже рідко	Периферична ішемія*
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Дуже часто	Задишка, кашель
Часто	Носова кровотеча, порушення дихання, застій у дихальних шляхах, застій у синусах, закладеність носа, ринорея, посилення секреції верхніх дихальних шляхів, біль у горлі та глотці, непродуктивний кашель
Дуже рідко	Легеневий інфільтрат*, пневмоніт*, інтерстиціальний пневмоніт*
Розлади з боку травної системи	
Дуже часто	Діарея, блювання, нудота, біль у животі
Часто	Виразковий стоматит, стоматит, виразки у роті, коліт, біль у правому верхньому квадранті живота, диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс*, глосит, хейліт, здуття живота, кровотеча ясен, гінгівіт, часті рідкі випорожнення, зубні порушення, закреп, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, біль у роті
Рідко	Ішемічний коліт
Дуже рідко	Виразковий коліт*
Невідомо	Порушення з боку періодонту, стоматологічні порушення, пігментація язика
Гепатобіліарні розлади	
Часто	Гепатомегалія, жовтяниця, гіпербілірубінемія*
Дуже рідко	Гепатотоксичність (включаючи летальні випадки)*
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин	
Дуже часто	Облисіння, свербіж, сухість шкіри, висип
Часто	Псоріаз, посилення псоріазу, екзема, реакція фоточутливості, макулопапульозний висип, еритематозний висип, нічна пітливість, гіпергідроз, дерматит, акне, фурункул, еритема, кропив'янка, порушення з боку шкіри, синець, підвищена пітливість, патологічні зміни структури волосся, порушення з боку нігтів*
Рідко	Шкірний саркоїдоз
Дуже рідко	Синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*, мультиформна еритема*
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Дуже часто	Артралгія, міалгія, скелетно-м'язовий біль
Часто	Артрит, біль у спині, судоми м'язів, біль у кінцівках

Нечасто	Біль у кістках, слабкість м'язів
Рідко	Рабдоміоліз*, міозит*
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Часто	Часте сечовипускання, поліурія, патологічні зміни кольору сечі
Рідко	Ниркова недостатність, порушення функції нирок *
Дуже рідко	Нефротичний синдром*
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	<u>Жінки</u> : аменорея, менорагія, порушення менструального циклу, дисменорея, біль у грудях, порушення з боку яєчників, вагінальні порушення. <u>Чоловіки</u> : імпотенція, простатит, еректильна дисфункція. Статева дисфункція (без уточнення)*
Системні розлади та реакції у місці ін'єкції	
Дуже часто	Запалення у місці ін'єкції, реакція у місці ін'єкції, втома, озноб, пірексія, грипоподібні симптоми, астения, дратівливість
Часто	Біль у грудній клітці, дискомфорт у грудній клітці, периферичний набряк, нездужання, біль у місці ін'єкції, незвичне самопочуття, спрага
Нечасто	Набряк обличчя
Рідко	Некроз у місці ін'єкції
Результати обстежень	
Дуже часто	Зменшення маси тіла
Часто	Серцевий шум

* Оскільки рибавірин завжди призначають у комбінації з альфа-інтерфероном, а наведені вище побічні реакції включають ті, що були зареєстровані у постмаркетинговому дослідженні, що не дає змоги точно визначити частоту, то у таблиці 4 вказується частота, яка була визначена у клінічних дослідженнях із застосуванням рибавірину у комбінації з інтерфероном альфа-2b (пегільованим або непегільованим).

Зниження концентрації гемоглобіну більш ніж на 40 г/дл спостерігалось у 30 % пацієнтів, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b, та у 37 % пацієнтів, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® та інтерфероном альфа-2b. Зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 100 г/дл спостерігалось у 14 % дорослих пацієнтів та у 7 % дітей та підлітків, яким проводили лікування РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або з інтерфероном альфа-2b. Більшість випадків анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії були слабо вираженими (I-II ступінь за класифікацією ВООЗ). Кілька випадків більш вираженої нейтропенії спостерігалися у пацієнтів, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b (у 39 з 186 пацієнтів [21 %] – III ступінь; у 13 з 186 [7 %] – IV ступінь за класифікацією ВООЗ); а у 7 % пацієнтів спостерігалася лейкопенія III ступеня.

Пов'язане з гемолізом підвищення рівня сечової кислоти та непрямого білірубину під час клінічних досліджень спостерігалось у кількох пацієнтів, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, але через 4 тижні після завершення лікування ці параметри поверталися до початкових величин. Серед пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти у дуже невеликій кількості пацієнтів, яким проводили комбіноване лікування, з'явилися клінічні ознаки подагри, але у жодному такому випадку не потрібно було змінювати дозу або виключати пацієнта із клінічного дослідження.

Пацієнти із супутньою ВІЛ-інфекцією.

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, які приймали РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, іншими побічними реакціями (які не спостерігалися у пацієнтів із моноінфекцією вірусного гепатиту С) та про які повідомляли у дослідженнях з частотою > 5 %, були: оральний кандидоз (14 %), набута ліподистрофія (13 %), зниження кількості лімфоцитів CD4 (8 %), зниження апетиту (8 %), збільшення рівня гама-глутамілтрансферази (9 %), біль у спині (5 %), збільшення рівня амілази у крові (6 %), збільшення рівня молочної кислоти у крові (5 %), цитолітичний гепатит (6 %), збільшення рівня ліпази (6 %) та біль у кінцівках (6 %).

Мітохондріальна токсичність.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, яким проводиться лікування НІЗТ (нуклеозидні чи нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази) та рибавірином для усунення супутньої інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, відзначалися випадки мітохондріальної токсичності та молочнокислого ацидозу.

Лабораторні показники у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією.

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією частіше виникали такі ознаки гематологічної токсичності, як нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія, але у більшості випадків такі порушення зникали при зміні дози і не вимагали дострокового припинення лікування. Гематологічні порушення частіше виникали у пацієнтів, які приймали РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, порівняно з пацієнтами, які приймали РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b. В одному із клінічних досліджень зменшення абсолютної кількості нейтрофілів до величини нижче 500 клітин/мм³ спостерігалось у 4 % пацієнтів (у 8 із 194), а зменшення кількості тромбоцитів до рівня нижче 50000 клітин/мм³ спостерігалось у 4 % пацієнтів (у 8 із 194), які приймали РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b. Анемія (гемоглобін < 9,4 г /дл) відзначалася у 12 % пацієнтів (у 23 із 194), яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b.

Зменшення кількості лімфоцитів CD4.

Лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b протягом перших 4 тижнів супроводжувалося зменшенням абсолютної кількості клітин CD4+, але при цьому відсоткова частка клітин CD4+ не зменшувалася. Таке зменшення абсолютної кількості клітин CD4+ було оборотним після зниження дози або припинення лікування. Застосування РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b не супроводжувалося помітним негативним впливом на контроль ВІЛ-віремії протягом періоду лікування або подальшого спостереження. Даних про безпеку у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією з показником CD4 < 200 клітин/мкл дуже мало (N = 25).

Для отримання інформації про токсичність кожного антиретровірусного препарату та можливе посилення токсичності при застосуванні останнього разом із препаратом РЕБЕТОЛ® і пегінтерфероном альфа-2b слід звернутися до інструкцій для медичного застосування відповідних антиретровірусних препаратів, які застосовуються при супутній терапії вірусного гепатиту С.

Діти та підлітки (виключно схема лікування двома препаратами).

У комбінації з пегінтерфероном альфа-2b.

У клінічному дослідженні за участю 107 дітей та підлітків (віком від 3 до 17 років), яким проводили комбіноване лікування пегінтерфероном альфа-2b і РЕБЕТОЛ®, зміна схеми дозування була потрібна 25 % пацієнтів переважно через анемію, нейтропенію та зменшення маси тіла. Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків в основному був схожим з таким у дорослих пацієнтів, але деякі побічні реакції були специфічними для дитячого віку і стосувалися затримки росту. Протягом комбінованого лікування тривалістю до 48 тижнів за допомогою пегільованого інтерферону альфа-2b і РЕБЕТОЛ® спостерігалася затримка росту, що призводило до понижених показників зросту у деяких пацієнтів. Під час лікування зниження маси тіла і затримка росту були дуже частими явищами (наприкінці лікування центилі маси тіла і росту у середньому зменшувалися відповідно на 15 і 8 порівняно з початковим періодом), а також спостерігалось гальмування швидкості росту (< 3-го центиля у 70 % пацієнтів).

Наприкінці 24-тижневого періоду спостереження після лікування центилі маси тіла і росту залишалися зменшеними у середньому відповідно на 3 і 7 порівняно з початковим періодом, а у 20 % дітей і надалі спостерігалася затримка росту (швидкість росту < 3-го центиля). У 5-річному дослідженні тривалого подальшого спостереження брали участь 94 із 107 дітей. Вплив на зріст був менш вираженим у дітей, які отримували лікування упродовж 24 тижнів, порівняно з тими, хто отримував лікування впродовж 48 тижнів. За період часу від моменту перед початком лікування і до закінчення тривалого подальшого спостереження, у дітей, які отримували лікування впродовж 24 або 48 тижнів, центиль зросту, що відповідає віку, знижувався на 1,3 і 9,0 відповідно. У 24 % дітей (11/46), які отримували лікування упродовж 24 тижнів, і 40 % дітей (19/48), які отримували лікування упродовж 48 тижнів, спостерігалось зниження центиля зросту, що відповідає віку, на > 15 за період часу від моменту перед початком лікування і до кінця 5-річного тривалого спостереження порівняно з початковим показником перед лікуванням. 11 % дітей (5/46), які отримували лікування упродовж 24 тижнів, і 13 % дітей (6/48), які отримували лікування упродовж 48 тижнів, мали зниження початкового центиля зросту, що відповідає віку, на > 30 за період часу від моменту перед лікуванням до закінчення 5-річного тривалого

спостереження.

За період часу від моменту перед початком лікування і до закінчення тривалого подальшого спостереження проценти маси тіла, що відповідає віку, знижувався на 1,3 і 5,5 у дітей, які отримували лікування упродовж 24 і 48 тижнів відповідно. За період часу від моменту перед початком лікування і до закінчення тривалого подальшого спостереження проценти ІМТ (індексу маси тіла), що відповідає віку, знижувався на 1,8 і 7,5 у дітей, які отримували лікування упродовж 24 і 48 тижнів відповідно. Зниження середнього показника перцентилі зросту через 1 рік подальшого спостереження було більше вираженим у дітей препубертатного віку. Зниження Z-показників зросту, маси тіла та ІМТ, що спостерігалось упродовж фази лікування, при порівнянні з загальною популяцією не повністю зникло до кінця тривалого періоду спостереження у дітей, які отримували лікування упродовж 48 тижнів.

У цьому дослідженні найчастішими побічними реакціями у пацієнтів були пірексія (80 %), головний біль (62 %), нейтропенія (33 %), втома (30 %), анорексія (29 %) та еритема у місці ін'єкції (29 %). Через виникнення побічної реакції (тромбоцитопенія) лікування було припинено тільки для одного пацієнта. Більшість побічних реакцій, про які повідомляли у цьому дослідженні, були легкої або помірної тяжкості. Тяжкі побічні реакції виникали у 7 % пацієнтів (у 8 з 107) і включали біль у місці ін'єкції (1 %), біль у кінцівці (1 %), головний біль (1 %), нейтропенію (1 %) та пірексію (4 %). Важливими побічними реакціями, що виникали у період лікування у пацієнтів цієї групи, були нервозність (8 %), агресія (3 %), гнів (2 %), депресія/депресивний настрій (4 %) та гіпотиреоз (3 %), при цьому для 5 пацієнтів довелося провести лікування левотироксином через гіпотиреоз/збільшення рівня ТСГ.

У комбінації з інтерфероном альфа-2b.

У клінічних дослідженнях за участю 118 дітей та підлітків віком від 3 до 16 років, яким проводили комбіноване лікування інтерфероном альфа-2b і препаратом РЕБЕТОЛ®, 6 % пацієнтів припинили лікування через побічні реакції. Профіль побічних реакцій у такій невеликій групі дітей та підлітків загалом був схожим з таким у дорослих пацієнтів, але деякі побічні реакції були специфічними для дитячого віку і стосувалися затримки росту, оскільки протягом періоду лікування спостерігалось зниження перцентилі росту (зниження середнього перцентилі росту на 9) та зниження перцентилі маси тіла (зниження середнього перцентилі маси тіла на 13). Протягом 5-річного періоду спостереження після лікування ріст дітей у середньому відповідав 44-му перцентилю, що нижче середнього нормального перцентилі та нижче середнього перцентилі росту у початковий період (48-й перцентиль). У період від початку лікування до завершення періоду спостереження (5 років) у 20 (21 %) із 97 дітей перцентиль росту у середньому зменшився більш ніж на 15, а у 10 із цих 20 дітей перцентиль росту у середньому зменшився більш ніж на 30. Протягом 48-тижневого комбінованого лікування інтерфероном альфа-2b і препаратом РЕБЕТОЛ® спостерігалась затримка росту, що у деяких пацієнтів призводило до зменшеного остаточного показника зросту у дорослому віці. Зокрема, у період від початку лікування до завершення періоду тривалого спостереження ступінь зниження середнього перцентилі росту був найбільшим у дітей препубертатного віку.

Крім того, протягом періоду лікування і 6-місячного періоду спостереження після лікування у дітей та підлітків частіше відзначалися думки про самогубство і спроби самогубства, ніж у дорослих пацієнтів (2,4 % порівняно з 1 %). У дітей та підлітків, так само як і у дорослих пацієнтів, також спостерігалися інші психічні розлади (наприклад депресія, емоційна нестабільність і сонливість). Крім того, у дітей та підлітків частіше, ніж у дорослих пацієнтів, виникали реакції у місці ін'єкції, пірексія, анорексія, блювання та емоційна нестабільність. Для 30 % пацієнтів довелося змінити схему дозування переважно через анемію та нейтропенію.

У таблиці 5 наводяться побічні реакції, які спостерігалися у 2 багатоцентрових клінічних дослідженнях за участю дітей та підлітків, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b або пегінтерфероном альфа-2b. Для кожного класу систем та органів для зазначення частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) і нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). У межах кожної категорії побічні реакції вказані у порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 5. Побічні реакції, які спостерігалися дуже часто, часто і нечасто під час клінічних досліджень у дітей та підлітків при застосуванні препарату РЕБЕТОЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b або пегінтерфероном альфа-2b

Системи органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Вірусна інфекція, фарингіт
Часто	Грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, легенева інфекція, назофарингіт, стрептококовий фарингіт, середній отит, синусит, абсцес зуба, грип, оральний герпес, простий герпес, інфекція сечовивідних шляхів, вагініт, гастроентерит
Нечасто	Пневмонія, аскаридоз, ентеробіоз, оперізуючий лишай, целюліт
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)	
Часто	Новоутворення невизначене
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Анемія, нейтропенія
Часто	Тромбоцитопенія, лімфаденопатія
Розлади з боку ендокринної системи	
Дуже часто	Гіпотиреоз
Часто	Гіпертиреоз, вірилізм
Розлади метаболізму і харчування	
Дуже часто	Анорексія, підвищення апетиту, зниження апетиту
Часто	Гіпертригліцеридемія, гіперурикемія
Психічні розлади	
Дуже часто	Депресія, безсоння, емоційна нестабільність
Часто	Суїцидальні думки, агресія, сплутаність свідомості, схильність до афекту, зміна поведінки, ажитація, сомнамбулізм, тривога, зміна настрою, неспокій, нервозність, порушення сну, незвичні сни, апатія
Нечасто	Незвична поведінка, депресивний настрій, емоційні розлади, страх, нічні кошмари
Розлади з боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль, запаморочення
Часто	Гіперкінезія, тремор, дисфонія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія, зниження концентрації уваги, сонливість, погіршення уваги, погана якість сну
Нечасто	Невралгія, летаргія, психомоторна гіперактивність
Розлади з боку органів зору	
Часто	Кон'юнктивіт, біль в очах, патологічні зміни гостроти зору, порушення з боку слізних залоз
Нечасто	Геморагія у кон'юнктиві, свербіж очей, кератит, нечіткість зору, фотофобія, серозне відшарування сітківки
Розлади з боку органів слуху	
Часто	Вертиго
Розлади з боку роботи серця	
Часто	Тахікардія, пальпітація
Судинні розлади	
Часто	Блідість, припливи крові до обличчя
Нечасто	Артеріальна гіпотензія
Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння	
Часто	Задишка, тахипное, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, подразнення у носі, ринорея, чхання, біль у горлі та глотці
Нечасто	Тяжке дихання, дискомфорт у носі

Розлади з боку травної системи	
Дуже часто	Біль у животі, біль у верхній частині живота, блювання, діарея, нудота
Часто	Виразки у роті, виразковий стоматит, стоматит, афтозний стоматит, диспепсія, хейлоз, глосит, гастроєзофагеальний рефлюкс, ректальне порушення, шлунково-кишковий розлад, закреп, часті рідкі випорожнення, зубний біль, порушення з боку зубів, дискомфорт у шлунку, біль у роті
Нечасто	Гінгівіт
Гепатобіліарні розлади	
Часто	Порушення функції печінки
Нечасто	Гепатомегалія
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин	
Дуже часто	Облисіння, висип
Часто	Свербіж, реакція фоточутливості, макулопапульозний висип, екзема, гіпергідроз, акне, порушення з боку шкіри, порушення з боку нігтів, зміна кольору шкіри, сухість шкіри, еритема, синець
Нечасто	Пігментація, атопічний дерматит, екфолація шкіри
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Дуже часто	Артралгія, міалгія, скелетно-м'язовий біль
Часто	Біль у кінцівках, біль у спині, контрактура м'яза
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Часто	Енурез, порушення сечовипускання, нетримання сечі, протеїнурія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	<u>Дівчата</u> : аменорея, менорагія, порушення менструального циклу, вагінальні порушення. <u>Хлопці</u> : біль у тестикулах
Нечасто	<u>Дівчата</u> : дисменорея
Системні порушення та реакції у місці ін'єкції	
Дуже часто	Запалення у місці ін'єкції, реакція у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, втома, озноб, пірексія, грипоподібні симптоми, астенія, нездужання, дратівливість
Часто	Біль у грудній клітці, набряк, біль, свербіж у місці ін'єкції, висип у місці ін'єкції, сухість у місці ін'єкції, відчуття холоду
Нечасто	Дискомфорт у грудній клітці, біль обличчя, затвердіння у місці ін'єкції
Результати обстежень	
Дуже часто	Зменшення швидкості росту (знижений зріст і/або маса тіла для даного віку)
Часто	Збільшення рівня ТСГ у крові, збільшення рівня тироглобуліну
Нечасто	Наявність антитиреоїдних антитіл
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	
Часто	Подряпини на шкірі
Нечасто	Забій

У клінічному дослідженні із застосування препарату РЕБЕТОЛ® в комбінації з пегінтерфероном альфа-2b більшість змін лабораторних показників були слабо або помірно вираженими. При зниженні гемоглобіну, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, а також при збільшенні рівня білірубину може бути потрібне зниження дози або припинення лікування. У клінічному дослідженні зміни лабораторних показників спостерігалися у деяких пацієнтів, яким проводили лікування препаратом РЕБЕТОЛ® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, але у межах кількох тижнів після завершення лікування лабораторні показники поверталися до початкових величин.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 10 капсул твердих у блістері, який складається з алюмінієвої фольги з вініловим термозахисним шаром та світлої прозорої пластикової плівки з полівінілхлориду (PVC)/поліетилену (PE)/полівініліденхлориду (PVdC). По 14 блістерів у картонній коробці.

По 20 капсул твердих у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; по 21 капсулі твердій у блістері, по 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo N.V.,Belgium.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, Антверпен, Б-2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Belgium.