

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**РЕБЕТОЛ®**  
**капсулы 200 мг**  
**Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия**

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «12» мая 2011 г.

| Старая редакция   | Новая редакция   |
|---|--|
| <p><b>СОСТАВ</b></p> <p><u>Активное вещество:</u> в 1 капсуле содержится 200 мг рибавирина.</p> <p><u>Вспомогательные вещества:</u> целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.</p> <p><u>Оболочка капсулы:</u> желатин, титана диоксид.</p> <p><u>Состав надписи на капсуле:</u> шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид, голубой алюминиевый лак на основе индигокармина.</p> | <p><b>СОСТАВ</b></p> <p><u>Активное вещество:</u> рибавирин 200,0 мг.</p> <p><u>Вспомогательные вещества:</u> целлюлоза микрокристаллическая 50,0 мг, лактозы моногидрат 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 6,0 мг, магния стеарат 4,0 мг.</p> <p><u>Оболочка капсулы:</u> титана диоксид 2,24/2,66* мг, желатин 74,76/73,34* мг.</p> <p><u>Состав надписи на капсуле:</u> шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид, голубой алюминиевый лак на основе индигокармина.</p> <p>* - в зависимости от поставщика капсул (Capsugel или Shionogi).</p> |
| <p><b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</b></p> <p><u>Фармакодинамика.</u> Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных in vitro в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Признаков ингибирования ферментов, специфичных для</p>  | <p><b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</b></p> <p><u>Фармакодинамика.</u> Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных in vitro в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Признаков ингибирования ферментов, специфичных для</p>   |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>вируса гепатита С (ВГС), или подавления репликации вируса гепатита С, ни рибавирином, ни внутриклеточными метаболитами рибавирина в физиологических концентрациях не обнаружено. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса гепатита (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 его хронической форме, неэффективно. Комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b больных гепатитом С более эффективно, чем монотерапия интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.</p> | <p>вируса гепатита С (ВГС), или подавления репликации вируса гепатита С, ни рибавирином, ни внутриклеточными метаболитами рибавирина в физиологических концентрациях не обнаружено. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса гепатита (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 его хронической форме, неэффективно. Комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b больных гепатитом С более эффективно, чем монотерапия интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.</p> |
| <p>Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b проявляет своё противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С, неизвестен.</p>   | <p>Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b проявляет своё противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С, неизвестен.</p>   |
| <p><u>Фармакокинетика:</u> Рибавирин легко всасывается после приёма внутрь разовой дозы препарата (<math>T_{max}=1,5</math> ч), после чего быстро распределяется в организме. Выведение рибавирина из организма медленное. Величины периодов полувсасывания, распределения и выведения разовой дозы составляет 0,05, 3,73 и 79 ч соответственно. Рибавирин всасывается почти полностью;</p>  | <p><u>Фармакокинетика:</u> Рибавирин легко всасывается после приёма внутрь разовой дозы препарата (<math>T_{max}=1,5</math> ч), после чего быстро распределяется в организме. Выведение рибавирина из организма медленное. Величины периодов полувсасывания, распределения и выведения разовой дозы составляет 0,05, 3,73 и 79 ч соответственно. Рибавирин всасывается почти полностью;</p>  |



| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
| <p>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 печеночный барьер. Между дозой и площадью под кривой "концентрация - время" (AUC) существует линейная зависимость при приёме рибавирина в разовых дозах от 200 до 1200 мг. Объём распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.</p> | <p>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 печеночный барьер. Между дозой и площадью под кривой "концентрация - время" (AUC) существует линейная зависимость при приёме рибавирина в разовых дозах от 200 до 1200 мг. Объём распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.</p> |
| <p>Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно детально для эритроцитов; было показано, что в основном транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа <math>e_s</math> (нитробензилтиоинозинчувствительного). Этот тип переносчика присутствует практически во всех типах клеток и может быть основным фактором, влияющим на распределение рибавирина.</p>   | <p>Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно детально для эритроцитов; было показано, что, в основном, транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа <math>e_s</math> (нитробензилтиоинозинчувствительного). Этот тип переносчика присутствует практически во всех типах клеток и может быть основным фактором, влияющим на распределение рибавирина.</p>   |
| <p>Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: 1) обратимым фосфорилированием и 2) гидролитическими реакциями, куда входят дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Рибавирин и его метаболиты – триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота – выводятся из организма почками.</p>   | <p>Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: 1) обратимым фосфорилированием и 2) гидролитическими реакциями, куда входят дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Рибавирин и его метаболиты – триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота – выводятся из организма почками.</p>   |
| <p>При многократном применении рибавирин накапливается в плазме в больших количествах; соотношение площадей под</p>   | <p>При многократном применении рибавирин накапливается в плазме в больших количествах; соотношение площадей под</p>   |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
| <p>кривыми "концентрация - время" (<math>AUC_{12ч}</math>) при повторном приёме и однократном приёме равно 6 : 1. При пероральном приёме (600 мг дважды в день) равновесная концентрация рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели; при этом она составляла примерно 2200 нг/мл. После прекращения приёма период полувыведения рибавирина составлял около 298 ч, что, по-видимому, говорит о его замедленном выведении из жидкостей и тканей организма, кроме плазмы.</p> <p>У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина &gt; 90 мл/мин), отмечается увеличение <math>AUC</math> и максимальной концентрацией препарата в крови (<math>C_{max}</math>). Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.</p> <p>Фармакокинетика рибавирина при введении однократной дозы больным с печёночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых лиц.</p> | <p>кривыми "концентрация - время" (<math>AUC_{12ч}</math>) при повторном приёме и однократном приёме равно 6 : 1. При пероральном приёме (600 мг дважды в день) равновесная концентрация рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели; при этом она составляла примерно 2200 нг/мл. После прекращения приёма период полувыведения рибавирина составлял около 298 ч, что, по-видимому, говорит о его замедленном выведении из жидкостей и тканей организма, кроме плазмы.</p> <p><b>Фармакокинетика рибавирина у детей и подростков аналогична фармакокинетике рибавирина у взрослых.</b></p> <p>У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина &gt; 90 мл/мин), отмечается увеличение <math>AUC</math> и максимальной концентрации препарата в крови (<math>C_{max}</math>). Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.</p> <p>Фармакокинетика рибавирина при введении однократной дозы больным с печёночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью), аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых лиц.</p> |
| <p><b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b></p> <p>Только в сочетании с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– лечение больных хроническим гепатитом С, которым ранее лечение не проводилось, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной</li> </ul>   | <p><b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b></p> <p>Только в сочетании с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– лечение больных хроническим гепатитом С, которым ранее лечение не проводилось, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной</li> </ul>   |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p>активностью АЛТ, серопозитивных к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности.</p> <p>– лечение больных хроническим гепатитом С, ранее получавших лечение интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа и имевших благоприятный ответ на проведённую терапию (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса), у которых впоследствии возник рецидив заболевания;</p> <p>Только в сочетании с пегинтерфероном альфа-2b:</p> <p>– лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее не проводилось, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (ко-инфекцией), а также включая пациентов, которым лечение ранее проводилось, и у которых предшествующая комбинированная терапия интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной.</p> | <p>активностью АЛТ, серопозитивных к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности.</p> <p>– лечение больных хроническим гепатитом С, ранее получавших лечение интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа и имевших благоприятный ответ на проведённую терапию (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса), у которых впоследствии возник рецидив заболевания;</p> <p>Только в сочетании с пегинтерфероном альфа-2b:</p> <p>– <b>лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее не проводилось, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (ко-инфекцией);</b></p> <p>– лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее проводилось, и у которых предшествующая терапии интерфероном</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
|  | <p><b>альфа (пегилированным или непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной.</b></p> <p>– <b>лечение детей и подростков в возрасте 3 лет и старше, больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.</b></p>   |
| <p><b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гиперчувствительность к рибавирину или любому другому компоненту Ребетолы;</li> <li>– беременность и период лактации;</li> <li>– возраст до 18 лет;</li> <li>– тяжёлые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие, как минимум, в течение 6 мес, предшествующих лечению;</li> <li>– заболевания щитовидной железы, если они не поддаются медикаментозной коррекции;</li> <li>– гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);</li> <li>– хроническая почечная недостаточность, клиренс креатинина ниже 50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа;</li> <li>– значительное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени;</li> <li>– выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза;</li> <li>– аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания;</li> <li>– цирроз печени с наличием печёночной</li> </ul> | <p><b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гиперчувствительность к рибавирину или любому другому компоненту препарата;</li> <li>– беременность и период лактации;</li> <li>– <b>детский возраст до 3 лет;</b></li> <li>– тяжёлые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие, как минимум, в течение 6 мес, предшествующих лечению;</li> <li>– заболевания щитовидной железы, если они не поддаются медикаментозной коррекции;</li> <li>– гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);</li> <li>– хроническая почечная недостаточность, клиренс креатинина ниже 50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа;</li> <li>– значительное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени;</li> <li>– выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза;</li> <li>– аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания;</li> <li>– цирроз печени с наличием печёночной</li> </ul> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
|--|---|----------------------------|-------------------|------|-----|----------------|-------|------|----------------|--------|------|----------------|-------|------|----------------|--|----------------|----------------------------|-------------------|------|-----|----------------|-------|------|----------------|--------|------|----------------|-------|------|----------------|
| <p>недостаточности у больных с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью <math>\geq 6</math>);</p> <p>– редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.</p>  | <p>недостаточности у больных с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью <math>\geq 6</math>);</p> <p>– редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.</p> |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| <p><b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b></p> <p>Внутри, во время еды, в дозе 800-1400 мг в день, разделенной на два приёма (утром и вечером). Одновременно назначается интерферон альфа-2b в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю по 3 млн МЕ или пегинтерферон альфа-2b подкожно в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю.</p> <p><u>Рекомендуемые дозы Ребетолы в зависимости от массы тела пациента:</u></p> <table border="1" data-bbox="161 1093 823 1435"> <thead> <tr> <th>Масса тела, кг</th> <th>Суточная доза Ребетолы, мг</th> <th>Количество капсул</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 65</td> <td>800</td> <td>4<sup>а</sup></td> </tr> <tr> <td>65-85</td> <td>1000</td> <td>5<sup>б</sup></td> </tr> <tr> <td>86-105</td> <td>1200</td> <td>6<sup>в</sup></td> </tr> <tr> <td>&gt; 105</td> <td>1400</td> <td>7<sup>г</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>а – 2 утром, 2 вечером<br/>б – 2 утром, 3 вечером<br/>в – 3 утром, 3 вечером<br/>г – 3 утром, 4 вечером</p> <p>Рекомендуемая продолжительность лечения – до 1 года. Индивидуальная продолжительность курса лечения зависит от клинического течения заболевания, ответа на проводимую терапию и её переносимости.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1:</u> появление стойкого вирусологического ответа при продолжении</p> | Масса тела, кг  | Суточная доза Ребетолы, мг | Количество капсул | < 65 | 800 | 4 <sup>а</sup> | 65-85 | 1000 | 5 <sup>б</sup> | 86-105 | 1200 | 6 <sup>в</sup> | > 105 | 1400 | 7 <sup>г</sup> | <p><b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b></p> <p><b><u>Взрослые</u></b></p> <p>Внутри, во время еды, в дозе 800-1400 мг в день, разделенной на два приёма (утром и вечером). Одновременно назначается интерферон альфа-2b в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю по 3 млн МЕ или пегинтерферон альфа-2b подкожно в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю.</p> <p><u>Рекомендуемые дозы Ребетолы в зависимости от массы тела пациента:</u></p> <table border="1" data-bbox="850 1151 1513 1494"> <thead> <tr> <th>Масса тела, кг</th> <th>Суточная доза Ребетолы, мг</th> <th>Количество капсул</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 65</td> <td>800</td> <td>4<sup>а</sup></td> </tr> <tr> <td>65-85</td> <td>1000</td> <td>5<sup>б</sup></td> </tr> <tr> <td>86-105</td> <td>1200</td> <td>6<sup>в</sup></td> </tr> <tr> <td>&gt; 105</td> <td>1400</td> <td>7<sup>г</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>а – 2 утром, 2 вечером<br/>б – 2 утром, 3 вечером<br/>в – 3 утром, 3 вечером<br/>г – 3 утром, 4 вечером</p> <p>Рекомендуемая продолжительность лечения – до 1 года. Индивидуальная продолжительность курса лечения зависит от клинического течения заболевания, ответа на проводимую терапию и её переносимости.</p> | Масса тела, кг | Суточная доза Ребетолы, мг | Количество капсул | < 65 | 800 | 4 <sup>а</sup> | 65-85 | 1000 | 5 <sup>б</sup> | 86-105 | 1200 | 6 <sup>в</sup> | > 105 | 1400 | 7 <sup>г</sup> |
| Масса тела, кг   | Суточная доза Ребетолы, мг  | Количество капсул          |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| < 65   | 800   | 4 <sup>а</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| 65-85  | 1000  | 5 <sup>б</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| 86-105   | 1200  | 6 <sup>в</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| > 105  | 1400  | 7 <sup>г</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| Масса тела, кг   | Суточная доза Ребетолы, мг  | Количество капсул          |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| < 65   | 800   | 4 <sup>а</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| 65-85  | 1000  | 5 <sup>б</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| 86-105   | 1200  | 6 <sup>в</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |
| > 105  | 1400  | 7 <sup>г</sup>             |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |  |                |                            |                   |      |     |                |       |      |                |        |      |                |       |      |                |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
| <p>лечения весьма маловероятно, если после 12 недель лечения элиминация РНК вируса из сыворотки крови не отмечается. Пациентам, имеющим вирусологический ответ после 12 недель лечения, лечение следует продолжить ещё в течение 9 мес (общая продолжительность лечения – 48 недель). Пациентам с низкой вирусной нагрузкой (не выше 600000 МЕ/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация РНК вируса и в последующий период она не была обнаружена, – до 24 недели лечения, лечение после 24 недели может быть прекращено (общая продолжительность курса – 24 недели) или продолжено ещё на 24 недели (общая продолжительность курса – 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса лечения выше, чем после 48-недельного курса.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 или 3:</u> рекомендуемая продолжительность лечения всем пациентам этой группы – 24 недели, исключая пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4:</u> в целом отмечено, что у пациентов этой группы достижение устойчивого вирусологического ответа маловероятно. Длительность терапии должна быть такой же, как для пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.</p> <p><u>Проведение повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии</u></p> | <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1:</u> появление стойкого вирусологического ответа при продолжении лечения весьма маловероятно, если после 12 недель лечения элиминация РНК вируса из сыворотки крови не отмечается. Пациентам, имеющим вирусологический ответ после 12 недель лечения, лечение следует продолжить ещё в течение 9 мес (общая продолжительность лечения – 48 недель). Пациентам с низкой вирусной нагрузкой (не выше 600000 МЕ/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация РНК вируса и в последующий период она не была обнаружена – до 24 недели лечения, лечение после 24 недели может быть прекращено (общая продолжительность курса – 24 недели) или продолжено ещё на 24 недели (общая продолжительность курса – 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса лечения выше, чем после 48-недельного курса.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 или 3:</u> рекомендуемая продолжительность лечения всем пациентам этой группы – 24 недели, исключая пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4:</u> в целом отмечено, что у пациентов этой группы достижение устойчивого вирусологического ответа маловероятно. Длительность терапии должна быть такой же, как для пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.</p> |

| Старая редакция   | Новая редакция   |
|---|--|
| <p>Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса.</p> <p><i>Оценка вероятности ответа на лечение у больных с рецидивом заболевания, получающих повторный курс терапии</i></p> <p>- ранний вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки по крайней мере на 2 log (в 100 раз) или элиминация РНК вируса через 12 недель) позволяет предсказать достижение устойчивого вирусологического ответа. Для пациентов с рецидивом после предшествующего курса терапии (с применением неpegилированного и pegилированного интерферона), достигших раннего вирусологического ответа на 12 неделе терапии, частота устойчивого вирусологического ответа составила 59% и 50%, соответственно. У пациентов с 1 или 4 генотипом вируса, получавших ранее терапию неpegилированным интерфероном, достигших раннего вирусологического ответа на 12 неделе повторного курса терапии, частота устойчивого вирусологического ответа достигла 51%. У пациентов со снижением уровня вирусной нагрузки &gt; 2 log (более чем в 100 раз), но определяемым уровнем на 12 неделе терапии, частота достижения устойчивого вирусологического ответа примерно составляет 6%. При этом пациенты с отсутствием вирусологического ответа (с определяемым уровнем вирусной нагрузки на 12 неделе терапии), получавшие ранее терапию pegилированным</p> | <p><u>Проведение повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии</u></p> <p>Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса.</p> <p><i>Оценка вероятности ответа на лечение у больных с рецидивом заболевания, получающих повторный курс терапии</i></p> <p>- ранний вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки по крайней мере на 2 log (в 100 раз) или элиминация РНК вируса через 12 недель) позволяет предсказать достижение устойчивого вирусологического ответа. Для пациентов с рецидивом после предшествующего курса терапии (с применением неpegилированного и pegилированного интерферона), достигших раннего вирусологического ответа на 12 неделе терапии, частота устойчивого вирусологического ответа составила 59% и 50%, соответственно. У пациентов с 1 или 4 генотипом вируса, получавших ранее терапию неpegилированным интерфероном, достигших раннего вирусологического ответа на 12 неделе повторного курса терапии, частота устойчивого вирусологического ответа достигла 51%. У пациентов со снижением уровня вирусной нагрузки &gt; 2 log (более чем в 100 раз), но определяемым уровнем на 12 неделе терапии, частота достижения устойчивого вирусологического ответа примерно составляет 6%. При этом пациенты с отсутствием вирусологического</p> |

| Старая редакция   | Новая редакция   |
|---|--|
| <p>интерфероном, имеют меньше шансов на достижение устойчивого ответа, чем пациенты, ранее получавшие терапию неpegилированным интерфероном в комбинации с рибавирином (12% в сравнении с 29%).</p> <p>- неопределяемый уровень вирусной нагрузки на 12 неделе терапии характерен для 36% пациентов. В данной группе пациентов частота достижения устойчивого вирусологического ответа составила 56%.</p> <p>- пациенты, не достигшие раннего вирусологического ответа на 12 неделе терапии, имеют крайне низкий шанс на достижение устойчивого вирусологического ответа. Таким пациентам следует рассмотреть вопрос о прекращении текущего курса терапии пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином и смене терапевтической тактики.</p> <p><u>Пациенты с хроническим гепатитом С, инфицированные ВИЧ:</u> рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса.</p> <p><i>Оценка вероятности ответа на лечение у больных с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ</i></p> <p>Ранний вирусологический ответ (снижение по крайней мере на 2 log (в 100 раз) вирусной нагрузки или элиминация РНК вируса через 12 недель) позволяет предсказать устойчивый вирусологический ответ.</p> <p><u>Ситуации, при которых может потребоваться корректировка режима дозирования</u></p> | <p>ответа (с определяемым уровнем вирусной нагрузки на 12 неделе терапии), получавшие ранее терапию pegилированным интерфероном, имеют меньше шансов на достижение устойчивого ответа, чем пациенты, ранее получавшие терапию неpegилированным интерфероном в комбинации с рибавирином (12% в сравнении с 29%).</p> <p>- неопределяемый уровень вирусной нагрузки на 12 неделе терапии характерен для 36% пациентов. В данной группе пациентов частота достижения устойчивого вирусологического ответа составила 56%.</p> <p>- пациенты, не достигшие раннего вирусологического ответа на 12 неделе терапии, имеют крайне низкий шанс на достижение устойчивого вирусологического ответа. Таким пациентам следует рассмотреть вопрос о прекращении текущего курса терапии пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином и смене терапевтической тактики.</p> <p><u>Пациенты с хроническим гепатитом С, инфицированные ВИЧ:</u> рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса.</p> <p><i>Оценка вероятности ответа на лечение у больных с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ</i></p> <p>Ранний вирусологический ответ (снижение по крайней мере на 2 log (в 100 раз) вирусной нагрузки или элиминация РНК вируса через 12 недель) позволяет предсказать устойчивый вирусологический ответ.</p> |

| Старая редакция   |   |   |  | Новая редакция   |  |  |  |
|---|---|---|--|--|--|--|--|
| <p>После 6 мес терапии следует провести обследование пациента для выявления вирусологического ответа. При отсутствии вирусологического ответа следует принять решение о прекращении комбинированной терапии препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.</p> <p>При возникновении серьёзных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата Ребетол® следует скорректировать дозу или приостановить приём препарата до прекращения нежелательных явлений.</p> <p><u>Корректировка режима дозирования</u></p> |   |   |  | <p><u>Дети и подростки</u></p> <p>Дозы для детей и подростков рассчитывают исходя из массы тела (для препарата Ребетол®) и площади поверхности тела (для пегинтерферона альфа-2b). Рекомендуемая доза пегинтерферона альфа-2b составляет 60мкг/м<sup>2</sup>/нед подкожно в комбинации с 15 мг/кг/сут препарата Ребетол® внутрь, во время еды, разделёнными на два приёма (утром и вечером). Пациенты, которым во время лечения комбинированной терапией препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b исполнилось 18 лет, должны оставаться на детской схеме лечения.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные вирусом ВГС генотипа 1:</u> рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1 год. При экстраполяции данных клинических исследований комбинированной терапии, включающей стандартный интерферон, у детей (отрицательный предсказательный индекс составляет 96 % для комбинации интерферон альфа-2b/рибавирин) можно предположить, что у пациентов, не достигших желаемого вирусологического ответа через 12 недель, вероятность получения устойчивого вирусологического ответа крайне маловероятна. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b, рекомендуется прекратить лечение, если</p> |  |  |  |
| Лабораторные показатели   | Снижение дозы только препарата Ребетол® до 600 мг/день* если:   | Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b на 50%, если: | Прекращение терапии, если:                   |  |  |  |  |
| Содержание гемоглобина  | < 10 г/дл   | -   | < 8,5 г/дл                                   |  |  |  |  |
| Содержание гемоглобина у больных заболеванием сердца в стабильной форме   | Содержание гемоглобина снизилось на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы) |   | < 12 г/дл через 4 недели после снижения дозы |  |  |  |  |

| Старая редакция   |           |                             |                                       | Новая редакция  |  |  |  |
|---|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|---|--|--|--|
| Число лейкоцитов  | -         | < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л  | < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л            | <p>через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные вирусом ВГС генотипов 2 и 3:</u> рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.</p> <p><u>Пациенты, инфицированные вирусом ВГС генотипа 4:</u> Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1 год. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения.</p> <p><u>Все пациенты</u></p> <p><u>Ситуации, при которых может потребоваться корректировка режима дозирования</u></p> <p>После 6 мес терапии следует провести обследование пациента для выявления вирусологического ответа. При отсутствии вирусологического ответа следует принять решение о прекращении комбинированной терапии препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.</p> <p>При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в</p> |  |  |  |
| Число нейтрофилов   | -         | < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л | < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л            |   |  |  |  |
| Число тромбоцитов   | -         | < 50 x 10 <sup>9</sup> /л   | < 25 x 10 <sup>9</sup> /л             |   |  |  |  |
| Содержание связанного билирубина  | -         | -                           | 2,5 x ВГН**                           |   |  |  |  |
| Содержание свободного билирубина  | > 5 мг/дл | -                           | > 4 мг/дл (в течение > 4 недель)      |   |  |  |  |
| Содержание креатинина   | -         | -                           | > 2,0 мг/дл                           |   |  |  |  |
| Аланин-амино-трансфераза/Аспартат-амино-трансфераза   | -         | -                           | 2 x (базовое значение) и > 10 x ВГН** |   |  |  |  |
| <p>* - пациенты, которым сократили дозу препарата Ребетол® до 600 мг в день, должны принимать одну капсулу 200 мг утром и две капсулы по 200 мг вечером.</p> <p>** - верхняя граница нормы.</p> <p>Если после коррекции дозы переносимость препарата Ребетол® не улучшится, применение данного лекарственного средства, а также интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b следует прекратить.</p> <p>При назначении препарата Ребетол® в</p> |           |                             |                                       |   |  |  |  |

| Старая редакция   | Новая редакция  |   |   |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
|---|---|---|---|-------------------------|--|---|----------------------------|------------------------|-----------|---|----------|---|--|--|--|--|---|--|--|------------------|---|----------------------------|----------------------------|-------------------|---|-----------------------------|----------------------------|-------------------|---|---|---|
| <p>комбинации с интерфероном альфа-2b и пегинтерфероном альфа-2b пациентам со сниженной функцией почек и в возрасте старше 50 лет, пациентов необходимо тщательно наблюдать в связи с риском развития анемии.</p> | <p>лабораторных показателях во время применения препарата Ребетол® следует скорректировать дозу или приостановить приём препарата до прекращения нежелательных явлений.</p> <p style="text-align: center;"><u>Корректировка режима дозирования</u></p> <p><b>Снижение дозы пегинтерферона альфа-2b у детей и подростков выполняют с помощью изменения рекомендуемой дозы в два приёма: с исходной дозы 60 мкг/м<sup>2</sup>/нед до 40 мкг/м<sup>2</sup>/нед при необходимости.</b></p>  |   |   |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
|   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="858 459 1018 1205">Лабораторные показатели</th> <th data-bbox="1018 459 1185 1205">Снижение дозы только препарата Ребетол® (см. <u>Примечание 1</u>) если:</th> <th data-bbox="1185 459 1345 1205">Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b (см. <u>Примечание 2</u>), если:</th> <th data-bbox="1345 459 1522 1205">Прекращение терапии, если:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="858 1205 1018 1332">Содержание гемоглобина</td> <td data-bbox="1018 1205 1185 1332">&lt; 100 г/л</td> <td data-bbox="1185 1205 1345 1332">-</td> <td data-bbox="1345 1205 1522 1332">&lt; 85 г/л</td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 1332 1018 1697"><u>Взрослые:</u><br/>Содержание гемоглобина у больных заболеванием сердца в стабильной форме</td> <td colspan="2" data-bbox="1018 1332 1345 1697">Содержание гемоглобина снизилось на <math>\geq 20</math> г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)</td> <td data-bbox="1345 1332 1522 1697">&lt; 120 г/л через 4 недели после снижения дозы</td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 1697 1018 1854"><u>Дети:</u><br/>Содержание гемоглобина</td> <td colspan="3" data-bbox="1018 1697 1522 1854" style="text-align: center;"><b>Не применимо (см. "Особые указания")</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 1854 1018 1921">Число лейкоцитов</td> <td data-bbox="1018 1854 1185 1921">-</td> <td data-bbox="1185 1854 1345 1921">&lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/л</td> <td data-bbox="1345 1854 1522 1921">&lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/л</td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 1921 1018 2011">Число нейтрофилов</td> <td data-bbox="1018 1921 1185 2011">-</td> <td data-bbox="1185 1921 1345 2011">&lt; 0,75 x 10<sup>9</sup>/л</td> <td data-bbox="1345 1921 1522 2011">&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/л</td> </tr> <tr> <td data-bbox="858 2011 1018 2069">Число тромбоцитов</td> <td data-bbox="1018 2011 1185 2069">-</td> <td data-bbox="1185 2011 1345 2069"><u>Взрослые:</u><br/>&lt; 50 x 10<sup>9</sup>/л</td> <td data-bbox="1345 2011 1522 2069"><u>Взрослые:</u><br/>&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/л</td> </tr> </tbody> </table> |   |   | Лабораторные показатели | Снижение дозы только препарата Ребетол® (см. <u>Примечание 1</u> ) если: | Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b (см. <u>Примечание 2</u> ), если: | Прекращение терапии, если: | Содержание гемоглобина | < 100 г/л | - | < 85 г/л | <u>Взрослые:</u><br>Содержание гемоглобина у больных заболеванием сердца в стабильной форме | Содержание гемоглобина снизилось на $\geq 20$ г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы) |  | < 120 г/л через 4 недели после снижения дозы | <u>Дети:</u><br>Содержание гемоглобина | <b>Не применимо (см. "Особые указания")</b> |  |  | Число лейкоцитов | - | < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л | < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л | Число нейтрофилов | - | < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л | < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л | Число тромбоцитов | - | <u>Взрослые:</u><br>< 50 x 10 <sup>9</sup> /л | <u>Взрослые:</u><br>< 25 x 10 <sup>9</sup> /л |
| Лабораторные показатели   | Снижение дозы только препарата Ребетол® (см. <u>Примечание 1</u> ) если:  | Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b (см. <u>Примечание 2</u> ), если: | Прекращение терапии, если:                    |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| Содержание гемоглобина  | < 100 г/л   | -   | < 85 г/л                                      |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| <u>Взрослые:</u><br>Содержание гемоглобина у больных заболеванием сердца в стабильной форме   | Содержание гемоглобина снизилось на $\geq 20$ г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)  |   | < 120 г/л через 4 недели после снижения дозы  |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| <u>Дети:</u><br>Содержание гемоглобина  | <b>Не применимо (см. "Особые указания")</b>   |   |   |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| Число лейкоцитов  | -   | < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л  | < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л                    |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| Число нейтрофилов   | -   | < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л   | < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л                    |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |
| Число тромбоцитов   | -   | <u>Взрослые:</u><br>< 50 x 10 <sup>9</sup> /л   | <u>Взрослые:</u><br>< 25 x 10 <sup>9</sup> /л |                         |  |   |                            |                        |           |   |          |   |  |  |  |  |   |  |  |                  |   |                            |                            |                   |   |                             |                            |                   |   |   |   |

| Старая редакция                                      | Новая редакция   |   |   |   |
|--|--|---|---|---|
|  | тов  |   | <u>Дети:</u><br>< 70 x 10 <sup>9</sup> /л | <u>Дети:</u><br>< 50 x 10 <sup>9</sup> /л   |
| Содержание связанного билирубина                     | -  | - | -   | 2,5 x ВГН**   |
| Содержание свободного билирубина                     | > 0,05 г/л   | - | -   | <u>Взрослые:</u><br>> 0,04 г/л<br><u>Дети:</u><br>> 0,04 г/л<br>в течение<br>> 4 недель |
| Содержание креатинина                                | -  | - | -   | > 0,02 г/л  |
| Клиренс креатинина                                   |  |   |   | Отменить Ребетол®, если < 50 мл/мин   |
| Аланин-амино-трансфераза/ Аспартат-амино-трансфераза | -  | - | -   | 2 x (базовое значение) и > 10 x ВГН** или 2 x (базовое значение) и > 10 x ВГН*          |
|  | <p>- Примечание 1. Пациенты, которым сократили дозу препарата Ребетол® до 600 мг в день, должны принимать одну капсулу 200 мг утром и две капсулы по 200 мг вечером.</p> <p>У детей и подростков первое снижение дозы препарата Ребетол® производят до 12 мг/кг/сут, второе снижение дозы препарата Ребетол® производят до 8 мг/кг/сут.</p> <p>- Примечание 2. У взрослых пациентов снижают только дозу пегинтерферона альфа-2b до половины исходной дозы.</p> <p>У детей и подростков первое снижение дозы пегинтерферона альфа-2b производят до 40 мкг/м<sup>2</sup>/нед, второе</p> |   |   |   |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
|   | <p><b>снижение дозы пегинтерферона альфа-2b производят до 20 мкг/м<sup>2</sup>/нед.</b></p> <p>** - верхняя граница нормы.</p> <p>Если после коррекции дозы переносимость препарата Ребетол® не улучшится, применение данного лекарственного средства, а также интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b следует прекратить.</p> <p>При назначении препарата Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b и пегинтерфероном альфа-2b пациентам со сниженной функцией почек и в возрасте старше 50 лет, пациентов необходимо тщательно наблюдать в связи с риском развития анемии.</p>   |
| <p><b>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</b></p> <p>Нежелательные явления при комбинированной терапии при проведении и первичного, и повторного курса терапии схожи между собой, и могут быть связаны как с препаратом Ребетол®, так и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, а также их комбинацией.</p> <p>Далее использована следующая классификация частоты нежелательных явлений: очень часто – <math>\geq 1/10</math>, часто – <math>\geq 1/100</math> и <math>&lt; 1/10</math>, нечасто – <math>\geq 1/1000</math> и <math>&lt; 1/100</math>, редко – <math>\geq 1/10000</math> и <math>&lt; 1/1000</math>, очень редко – <math>&lt; 1/10000</math>, частота не установлена. В каждой группе, сформированной по частоте, побочные действия перечисляются в порядке убывания их серьёзности.</p> <p>Поскольку рибавирин всегда назначают с каким-либо препаратом интерферона альфа, а</p> | <p><b>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</b></p> <p>Нежелательные явления при комбинированной терапии при проведении и первичного, и повторного курса терапии схожи между собой, и могут быть связаны как с препаратом Ребетол®, так и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, а также их комбинацией.</p> <p>Далее использована следующая классификация частоты нежелательных явлений: очень часто – <math>\geq 1/10</math>, часто – <math>\geq 1/100</math> и <math>&lt; 1/10</math>, нечасто – <math>\geq 1/1000</math> и <math>&lt; 1/100</math>, редко – <math>\geq 1/10000</math> и <math>&lt; 1/1000</math>, очень редко – <math>&lt; 1/10000</math>, частота не установлена. В каждой группе, сформированной по частоте, побочные действия перечисляются в порядке убывания их серьёзности.</p> <p>Поскольку рибавирин всегда назначают с каким-либо препаратом интерферона альфа, а</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p>приведенные побочные реакции включают также реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения (отмечены *), точную частоту реакций определить нельзя, следовательно, частота, приведенная ниже, была получена на основании результатов клинических исследований, в ходе которых рибавирин применялся в комбинации с интерфероном альфа-2b (пегилированным или непегилированным).</p> <p><u>Инфекционные заболевания:</u> <i>очень часто</i> - вирусные инфекции, фарингит; часто – грибковая инфекция, средний отит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевых путей; <i>редко</i> – пневмония*.</p> <p><u>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы):</u> <i>часто</i> – неутонченные новообразования.</p> <p><u>Нарушения со стороны системы крови и кроветворных органов:</u> <i>очень часто</i> – анемия, нейтропения; <i>часто</i> – лимфопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения; <i>очень редко</i> – апластическая анемия*; <i>частота не установлена</i> – истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.</p> <p><u>Со стороны иммунной системы:</u> <i>очень редко</i> – саркоидоз*; <i>частота не установлена</i> – синдром Фогта-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, ревматоидный артрит</p> | <p>приведенные побочные реакции включают также реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения (отмечены *), точную частоту реакций определить нельзя, следовательно, частота, приведенная ниже, была получена на основании результатов клинических исследований, в ходе которых рибавирин применялся в комбинации с интерфероном альфа-2b (пегилированным или непегилированным).</p> <p><u>Инфекционные заболевания:</u> <i>очень часто</i> - вирусные инфекции, фарингит; часто – грибковая инфекция, средний отит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевых путей; <i>редко</i> – пневмония*.</p> <p><u>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы):</u> <i>часто</i> – неутонченные новообразования.</p> <p><u>Нарушения со стороны системы крови и кроветворных органов:</u> <i>очень часто</i> – анемия, нейтропения; <i>часто</i> – лимфопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения; <i>очень редко</i> – апластическая анемия*; <i>частота не установлена</i> – истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.</p> <p><u>Со стороны иммунной системы:</u> <i>очень редко</i> – саркоидоз*; <i>частота не установлена</i> – синдром Фогта-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p>(впервые возникший или ухудшение состояния), васкулит, реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отёк, бронхоспазм, анафилаксию.</p>   | <p>состояния), васкулит, реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отёк, бронхоспазм, анафилаксию.</p>   |
| <p><u>Со стороны эндокринной системы:</u> <i>часто</i> – гипотиреоз, гипертиреоз; <i>редко</i> – сахарный диабет II типа.</p>  | <p><u>Со стороны эндокринной системы:</u> <i>часто</i> – гипотиреоз, гипертиреоз; <i>редко</i> – сахарный диабет II типа.</p>   |
| <p><u>Со стороны обмена веществ и питания:</u> <i>очень часто</i> – анорексия; <i>часто</i> – гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита, жажда; <i>очень редко</i> – гипертриглицеридемия*.</p>   | <p><u>Со стороны обмена веществ и питания:</u> <i>очень часто</i> – анорексия; <i>часто</i> – гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита, жажда; <i>очень редко</i> – гипертриглицеридемия*.</p>  |
| <p><u>Со стороны психики:</u> <i>очень часто</i> – депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность; <i>часто</i> – суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, агитация, нервозность, нарушения сна, тревожные сновидения, апатия, снижение либидо; <i>нечасто</i> – суицидальные попытки; <i>редко</i> – галлюцинации, <i>очень редко</i> – суицид*; <i>частота не установлена</i> – изменение психического статуса.</p> | <p><u>Со стороны психики:</u> <i>очень часто</i> – депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность; <i>часто</i> – суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, агитация, нервозность, нарушения сна, тревожные сновидения, апатия, снижение либидо; <i>нечасто</i> – суицидальные попытки; <i>редко</i> – галлюцинации, <i>очень редко</i> – суицид*; <i>частота не установлена</i> – изменение психического статуса.</p>    |
| <p><u>Со стороны нервной системы:</u> <i>очень часто</i> – головная боль, головокружение, нарушения концентрации внимания; <i>часто</i> – атаксия, тремор, парестезии, дисфония, гипестезия, гиперестезия, сонливость, мигрень, гипертонус, извращения вкуса; <i>редко</i> – судорожные припадки (судороги)*, периферическая нейропатия; <i>очень редко</i> –</p>  | <p><u>Со стороны нервной системы:</u> <i>очень часто</i> – головная боль, головокружение, нарушения концентрации внимания; <i>часто</i> – атаксия, тремор, парестезии, дисфония, гипестезия, гиперестезия, сонливость, мигрень, гипертонус, извращения вкуса; <i>редко</i> – судорожные припадки (судороги)*, периферическая нейропатия; <i>очень редко</i> – кровоизлияние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*; <i>частота не</i></p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>кровоизлияние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*;<br/> <i>частота не установлена</i> – паралич лицевого нерва, нейропатии (включая мононейропатии).</p> <p><u>Со стороны органа зрения:</u> <i>часто</i> – нечёткость зрения, конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, патология слёзных желез; <i>редко</i> – кровоизлияния в сетчатку*, ретинопатии (включая отёк жёлтого пятна)*, тромбоз артерий сетчатки*, тромбоз вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отёк диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения или выпадение полей зрения*, очаги затемнения в виде комков ваты*.</p> <p><u>Со стороны органов слуха и равновесия:</u> <i>часто</i> – вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах.</p> <p><u>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</u> <i>часто</i> – сердцебиение, тахикардия, понижение артериального давления, повышение артериального давления, обморок, "приливы"; <i>редко</i> – кардиомиопатия*, аритмия*; <i>очень редко</i> – инфаркт миокарда*, ишемия миокарда*; <i>очень редко</i> – ишемия периферических тканей*.</p> <p><u>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</u> <i>очень часто</i> – одышка, кашель; <i>часто</i> – синусит, бронхит, носовое кровотечение, ринит, респираторные нарушения, отёк слизистой оболочки носа, ринорея, непродуктивный кашель; <i>очень редко</i> – лёгочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*.</p> <p><u>Со стороны желудочно-кишечного</u></p> | <p><i>установлена</i> – паралич лицевого нерва, нейропатии (включая мононейропатии).</p> <p><u>Со стороны органа зрения:</u> <i>часто</i> – нечёткость зрения, конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, патология слёзных желез; <i>редко</i> – кровоизлияния в сетчатку*, ретинопатии (включая отёк жёлтого пятна)*, тромбоз артерий сетчатки*, тромбоз вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отёк диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения или выпадение полей зрения*, очаги затемнения в виде комков ваты*.</p> <p><u>Со стороны органов слуха и равновесия:</u> <i>часто</i> – вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах.</p> <p><u>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</u> <i>часто</i> – сердцебиение, тахикардия, понижение артериального давления, повышение артериального давления, обморок, "приливы"; <i>редко</i> – кардиомиопатия*, аритмия*; <i>очень редко</i> – инфаркт миокарда*, ишемия миокарда*; <i>очень редко</i> – ишемия периферических тканей*.</p> <p><u>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</u> <i>очень часто</i> – одышка, кашель; <i>часто</i> – синусит, бронхит, носовое кровотечение, ринит, респираторные нарушения, отёк слизистой оболочки носа, ринорея, непродуктивный кашель; <i>очень редко</i> – лёгочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*.</p> <p><u>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>очень часто</i> – диарея, тошнота, рвота, сухость во рту, боль в животе; <i>часто</i> – язвенный</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p><u>тракта</u>: <i>очень часто</i> – диарея, тошнота, рвота, сухость во рту, боль в животе; <i>часто</i> – язвенный стоматит, стоматит, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, глоссит, кровоточивость дёсен, гингивит, ослабление вкусовых ощущений, частый жидкий стул, запор, метеоризм; <i>редко</i> – панкреатит*; <i>очень редко</i> – ишемический колит*, язвенный колит*; <i>частота не установлена</i> – нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов.</p> <p><u>Со стороны гепатобилиарной системы</u>: <i>часто</i> – гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия*; <i>очень редко</i> – гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)*.</p> <p><u>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</u>: <i>очень часто</i> – алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь; <i>часто</i> – псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакция фоточувствительности, макулопапулёзная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, акне, фурункулёз*, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей*; <i>очень редко</i> – синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная экссудативная эритема*.</p> <p><u>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</u>: <i>очень часто</i> –</p> | <p>стоматит, стоматит, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, глоссит, кровоточивость дёсен, гингивит, ослабление вкусовых ощущений, частый жидкий стул, запор, метеоризм; <i>редко</i> – панкреатит*; <i>очень редко</i> – ишемический колит*, язвенный колит*; <i>частота не установлена</i> – нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов.</p> <p><u>Со стороны гепатобилиарной системы</u>: <i>часто</i> – гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия*; <i>очень редко</i> – гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)*.</p> <p><u>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</u>: <i>очень часто</i> – алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь; <i>часто</i> – псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакция фоточувствительности, макулопапулёзная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, акне, фурункулёз*, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей*; <i>очень редко</i> – синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная экссудативная эритема*.</p> <p><u>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</u>: <i>очень часто</i> – артралгия, миалгия, боли в мышцах и костях; <i>часто</i> – артрит; <i>редко</i> – рабдомиолиз*, миозит*.</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p>артралгия, миалгия, боли в мышцах и костях; <i>часто</i> – артрит; <i>редко</i> – рабдомиолиз*, миоцит*.</p> <p><u>Со стороны почек и мочевыделительной системы:</u> <i>часто</i> – частое мочеиспускание, полиурия; <i>редко</i> – нарушенная функция почек*, почечная недостаточность*; <i>очень редко</i> – нефротический синдром*.</p> <p><u>Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез:</u> <i>часто</i> - женщины – аменорея, гиперменорея, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища, мужчины – импотенция, простатит, нарушения половой функции (без указания точного диагноза)*.</p> <p><u>Со стороны организма в целом, а также реакции в месте введения:</u> <i>очень часто</i> – утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность; <i>часто</i> – боль в грудной клетке, отёк лица.</p> <p><u>Со стороны лабораторно-инструментальных данных:</u> <i>очень часто</i> – снижение массы тела; <i>часто</i> – сердечный шум, нарушения в анализе мочи (повышение уровня билирубина).</p> <p>В некоторых случаях – повышение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина вследствие гемолиза. Эти показатели нормализуются в течение 4 недель после окончания терапии. Лишь у незначительного числа пациентов при повышенном уровне мочевой кислоты</p> | <p><u>Со стороны почек и мочевыделительной системы:</u> <i>часто</i> – частое мочеиспускание, полиурия; <i>редко</i> – нарушенная функция почек*, почечная недостаточность*; <i>очень редко</i> – нефротический синдром*.</p> <p><u>Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез:</u> <i>часто</i> - женщины – аменорея, гиперменорея, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища, мужчины – импотенция, простатит, нарушения половой функции (без указания точного диагноза)*.</p> <p><u>Со стороны организма в целом, а также реакции в месте введения:</u> <i>очень часто</i> – утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность; <i>часто</i> – боль в грудной клетке, отёк лица.</p> <p><u>Со стороны лабораторно-инструментальных данных:</u> <i>очень часто</i> – снижение массы тела; <i>часто</i> – сердечный шум, нарушения в анализе мочи (повышение уровня билирубина).</p> <p>В некоторых случаях – повышение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина вследствие гемолиза. Эти показатели нормализуются в течение 4 недель после окончания терапии. Лишь у незначительного числа пациентов при повышенном уровне мочевой кислоты отмечались клинические симптомы подагры, не требовавшие корректировки дозы или отмены лечения.</p> <p><u>У ВИЧ-инфицированных, больных хроническим гепатитом С, получавших</u></p> |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
| <p>отмечались клинические симптомы подагры, не требовавшие корректировки дозы или отмены лечения.</p> <p><u>У ВИЧ-инфицированных, больных хроническим гепатитом С, получавших препарат Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b, также отмечались и другие побочные эффекты (которые не регистрировались у пациентов с моноинфекцией); с частотой &gt; 5 % были выявлены следующие побочные эффекты: кандидоз полости рта (14 %), приобретённая липодистрофия (13 %), снижение уровня CD4-лимфоцитов (8 %), снижение аппетита (8 %), повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (9 %), боль в области спины (5 %), повышение уровня амилазы в крови (6 %), повышение уровня молочной кислоты в крови (5 %), цитолитический гепатит (6 %), повышение уровня липазы (6 %) и боли в верхних и нижних конечностях (6 %).</u></p> <p><i>Токсическое влияние на митохондрии</i></p> <p>У ВИЧ-инфицированных, больных хроническим гепатитом С, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в сочетании с рибавирином, наблюдались митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз.</p> <p><i>Лабораторные показатели у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ</i></p> <p>В большинстве случаев анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения и тромбоцитопения умеренно выражены (по критериям ВОЗ).</p> | <p><u>препарат Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b, также отмечались и другие побочные эффекты (которые не регистрировались у пациентов с моноинфекцией); с частотой &gt; 5 % были выявлены следующие побочные эффекты: кандидоз полости рта (14 %), приобретённая липодистрофия (13 %), снижение уровня CD4-лимфоцитов (8 %), снижение аппетита (8 %), повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (9 %), боль в области спины (5 %), повышение уровня амилазы в крови (6 %), повышение уровня молочной кислоты в крови (5 %), цитолитический гепатит (6 %), повышение уровня липазы (6 %) и боли в верхних и нижних конечностях (6 %).</u></p> <p><i>Токсическое влияние на митохондрии</i></p> <p>У ВИЧ-инфицированных, больных хроническим гепатитом С, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в сочетании с рибавирином, наблюдались митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз.</p> <p><i>Лабораторные показатели у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ</i></p> <p>В большинстве случаев анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения и тромбоцитопения умеренно выражены (по критериям ВОЗ).</p> <p>Хотя нейтропения, тромбоцитопения и анемия встречались чаще у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, в большинстве случаев изменения крови удавалось устранить путём снижения</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>Хотя нейтропения, тромбоцитопения и анемия встречались чаще у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, в большинстве случаев изменения крови удавалось устранить путём снижения дозы, поэтому они редко приводили к досрочному прекращению лечения. При лечении препаратом Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b изменения крови развивались чаще, чем при лечении препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b: снижение абсолютного числа нейтрофилов <math>&lt;500/\text{мм}^3</math>, снижение числа тромбоцитов <math>&lt;50000/\text{мм}^3</math>, анемия (гемоглобин <math>&lt;9,4</math> г/дл).</p> <p><i>Снижение уровня CD4-лимфоцитов</i></p> <p>Лечение препаратом Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+-клеток в течение первых 4 недель, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+-клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b не оказывала явного негативного влияния на уровень РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С с числом CD4+-клеток <math>&lt;200/\text{мкл}</math> ограничены.</p> | <p>дозы, поэтому они редко приводили к досрочному прекращению лечения. При лечении препаратом Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b изменения крови развивались чаще, чем при лечении препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b: снижение абсолютного числа нейтрофилов <math>&lt;500/\text{мм}^3</math>, снижение числа тромбоцитов <math>&lt;50000/\text{мм}^3</math>, анемия (гемоглобин <math>&lt;9,4</math> г/дл).</p> <p><i>Снижение уровня CD4-лимфоцитов</i></p> <p>Лечение препаратом Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+-клеток в течение первых 4 недель, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+-клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b не оказывала явного негативного влияния на уровень РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С с числом CD4+-клеток <math>&lt;200/\text{мкл}</math> ограничены.</p> <p><b><u>У детей и подростков</u> профиль нежелательных реакций был таким же, как у взрослых, но у детей также была зарегистрирована задержка роста. Далее использована следующая классификация частоты нежелательных явлений: очень часто – <math>\geq 1/10</math>, часто – <math>\geq 1/100</math> и <math>&lt; 1/10</math>,</b></p> |

| Старая редакция | Новая редакция  |
|-----------------|---|
|                 | <p>нечасто – <math>\geq 1/1000</math> и <math>&lt; 1/100</math>. В каждой группе, сформированной по частоте, побочные действия перечисляются в порядке убывания их серьёзности.</p> <p><b><u>Инфекционные заболевания:</u></b> <i>часто</i> – грибковая инфекция, грипп, герпес полости рта, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит; <i>нечасто</i> – пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит.</p> <p><b><u>Нарушения со стороны системы крови и кроветворных органов:</u></b> <i>очень часто</i> – анемия, лейкопения, нейтропения; <i>часто</i> – тромбоцитопения, лимфаденопатия.</p> <p><b><u>Со стороны эндокринной системы:</u></b> <i>часто</i> – гипотиреоз.</p> <p><b><u>Со стороны обмена веществ и питания:</u></b> <i>очень часто</i> – анорексия, снижение аппетита.</p> <p><b><u>Со стороны психики:</u></b> <i>часто</i> – депрессия, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, злость, ажитация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, бессонница; <i>нечасто</i> – нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, тревожные сновидения.</p> <p><b><u>Со стороны нервной системы:</u></b> <i>очень часто</i> – головная боль, головокружение; <i>часто</i> – дизгевзия, обмороки, нарушения</p> |

| Старая редакция | Новая редакция   |
|-----------------|--|
|                 | <p>концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна; <i>нечасто</i> – невралгия, летаргия, парестезии, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор.</p> <p><u>Со стороны органа зрения:</u> <i>часто</i> – боль в глазах; <i>нечасто</i> – кровоизлияния в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечёткость зрения, фотофобия.</p> <p><u>Со стороны органов слуха и равновесия:</u> <i>часто</i> – вертиго.</p> <p><u>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</u> <i>часто</i> – сердцебиение, тахикардия, "приливы"; <i>нечасто</i> – понижение артериального давления, бледность.</p> <p><u>Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</u> <i>часто</i> – кашель, носовое кровотечение, боль в глотке; <i>нечасто</i> – чихание, дискомфорт в носу, ринорея.</p> <p><u>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>очень часто</i> – боль в животе, боль в верхних отделах живота, рвота, тошнота; <i>часто</i> – диарея, афтозный стоматит, хейлоз, язвенный стоматит, дискомфорт в желудке, боль в ротовой полости; <i>нечасто</i> – диспепсия, гингивит.</p> <p><u>Со стороны гепатобилиарной системы:</u> <i>нечасто</i> – гепатомегалия.</p> <p><u>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:</u> <i>очень часто</i> – алопеция, зуд, сухость кожи; <i>часто</i> – зуд, сыпь, эритематозная сыпь, экзема, акне,</p> |

| Старая редакция | Новая редакция  |
|-----------------|---|
|                 | <p>мультиформная эксудативная эритема; <i>нечасто</i> - реакция фоточувствительности, макулопапулёзная сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменение цвета кожи.</p> <p><u>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:</u> <i>очень часто</i> – миалгия, артралгия; <i>часто</i> – боли в мышцах и костях, боль в конечности, боль в спине; <i>нечасто</i> – мышечные контрактуры, подергивания мышц.</p> <p><u>Со стороны почек и мочевыделительной системы:</u> <i>нечасто</i> – протеинурия.</p> <p><u>Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез:</u> <i>нечасто</i> – женщины: дисменорея.</p> <p><u>Со стороны организма в целом:</u> <i>очень часто</i> – утомляемость, лихорадка, озноб, гриппоподобные симптомы, астения, боль, недомогание, раздражительность; <i>часто</i> – чувство холода; <i>нечасто</i> - боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в лице.</p> <p><u>Со стороны лабораторно-инструментальных данных:</u> <i>очень часто</i> – снижение массы тела; <i>часто</i> – повышение уровня тиреотропного гормона, повышение уровня тиреоглобулина; <i>нечасто</i> – положительные антитела к щитовидной железе.</p> <p><u>Травмы и отравления:</u> <i>нечасто</i> –</p> |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
|   | <p><b>контузия.</b></p> <p>Снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение уровня билирубина может потребовать снижения дозы или отмены терапии (см. "Способ применения и дозы").</p> <p>Обнаруженные в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших препарат Ребетол® и пегинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.</p>  |
| <p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Безопасность и эффективность комбинированной терапии была исследована только при использовании препарата Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b. Данных по эффективности и безопасности препарата Ребетол® в комбинации с другими интерферонами (не альфа-2b) не имеется.</p> <p>Перед назначением комбинированной терапии рекомендуется также ознакомиться с инструкцией по применению соответственно интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b, прилагаемой к каждому из этих препаратов.</p> <p>В исследованиях на животных рибавирин проявил эмбриотоксическое и тератогенное действие в дозе, составляющей 1/20 часть от дозы, рекомендованной для применения у человека. Лечение препаратом Ребетол® не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат теста на</p> | <p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Безопасность и эффективность комбинированной терапии была исследована только при использовании препарата Ребетол® в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b. Данных по эффективности и безопасности препарата Ребетол® в комбинации с другими интерферонами (не альфа-2b) не имеется.</p> <p>Перед назначением комбинированной терапии рекомендуется также ознакомиться с инструкцией по применению соответственно интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b, прилагаемой к каждому из этих препаратов.</p> <p>В исследованиях на животных рибавирин проявил эмбриотоксическое и тератогенное действие в дозе, составляющей 1/20 часть от дозы, рекомендованной для применения у человека. Лечение препаратом Ребетол® не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат теста на</p> |

| Старая редакция   | Новая редакция  |
|---|---|
| <p>беременность, который следует проводить непосредственно перед началом лечения. Пациенты-женщины детородного возраста, а также их партнёры-мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания; ежемесячно в течение всего этого периода необходимо проводить тест на беременность. Если беременность всё-таки наступит в ходе лечения или в течение 6-месячного периода после окончания лечения, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.</p> <p>Пациенты-мужчины и их партнёры детородного возраста должны предпринимать особые меры предохранения от беременности. В опытах на животных рибавирин вызывал изменения спермы в дозах ниже терапевтической. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Для исключения возможного тератогенного действия рибавирина каждый из партнёров должен использовать эффективное контрацептивное средство во время лечения, а также в течение как минимум 6 месяцев после его окончания. Мужчины должны использовать презервативы.</p> <p>Не известно, выделяется ли какой-либо компонент препарата Ребетол® с молоком матери. Вследствие возможности неблагоприятного воздействия рибавирина на ребёнка, грудное вскармливание должно быть</p> | <p>беременность, который следует проводить непосредственно перед началом лечения. Пациенты-женщины детородного возраста, а также их партнёры-мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания; ежемесячно в течение всего этого периода необходимо проводить тест на беременность. Если беременность всё-таки наступит в ходе лечения или в течение 6-месячного периода после окончания лечения, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.</p> <p>Пациенты-мужчины и их партнёры детородного возраста должны предпринимать особые меры предохранения от беременности. В опытах на животных рибавирин вызывал изменения спермы в дозах ниже терапевтической. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Для исключения возможного тератогенного действия рибавирина каждый из партнёров должен использовать эффективное контрацептивное средство во время лечения, а также в течение как минимум 6 месяцев после его окончания. Мужчины должны использовать презервативы.</p> <p>Не известно, выделяется ли какой-либо компонент препарата Ребетол® с молоком матери. Вследствие возможности неблагоприятного воздействия рибавирина на ребёнка, грудное вскармливание должно быть</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>прекращено до начала применения препарата.</p> <p><u>Нарушения со стороны психики и ЦНС.</u></p> <p>Серьезные психические нарушения, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки, психоз, включая галлюцинации, агрессивное поведение, в т.ч. направленное на других людей, являются известными побочными эффектами интерферонов альфа.</p> <p>Следует с осторожностью применять препарат у пациентов психическими расстройствами в анамнезе.</p> <p>В случае развития изменений со стороны психики и/или ЦНС, включая развитие депрессии, рекомендуется наблюдение врача за такими пациентами в течение всего периода лечения, а также в течение 6 мес после его окончания. Указанные побочные эффекты обычно являются быстро обратимыми после прекращения терапии, однако в некоторых случаях требовалось до 3 недель для их полного обратного развития. Если симптомы расстройства психики не регрессируют или ухудшаются, появляются суицидальные мысли или агрессивное поведение, направленное на других людей, рекомендуется прекратить лечение препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b и проконсультироваться с психиатром.</p> <p><u>Гемолиз.</u> Гемолиз – основной токсический эффект рибавирина. Однако снижение содержания гемоглобина само по себе обычно не служит причиной прекращения терапии. Снижение содержания гемоглобина на величину <math>\geq 4</math> г/дл отмечается у 37% больных,</p> | <p>прекращено до начала применения препарата.</p> <p><u>Нарушения со стороны психики и ЦНС.</u></p> <p>Серьезные психические нарушения, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки, психоз, включая галлюцинации, агрессивное поведение, в т.ч. направленное на других людей, являются известными побочными эффектами интерферонов альфа.</p> <p>Следует с осторожностью применять препарат у пациентов психическими расстройствами в анамнезе.</p> <p><b>Детям и подросткам с тяжёлыми психическими нарушениями в настоящее время или в анамнезе не следует назначать рибавирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b. При комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b наблюдалась более высокая частота суицидальных мыслей и попыток самоубийства, чем у взрослых, как во время лечения, так и в последующие 6 мес.</b></p> <p>В случае развития изменений со стороны психики и/или ЦНС, включая развитие депрессии, рекомендуется наблюдение врача за такими пациентами в течение всего периода лечения, а также в течение 6 мес после его окончания. Указанные побочные эффекты обычно являются быстро обратимыми после прекращения терапии, однако в некоторых случаях требовалось до 3 недель для их полного обратного развития. Если симптомы расстройства психики не регрессируют или ухудшаются, появляются суицидальные мысли или агрессивное поведение, направленное на</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b, и у 30% больных, получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b. Снижение содержания гемоглобина ниже 10 г/дл наблюдали у 14% пациентов, получавших препарат Ребетол® во время клинических исследований. Большинство отклонений лабораторных показателей корректируется с помощью подбора дозы.</p> <p><u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.</u> Хотя препарат Ребетол® не обладает непосредственным воздействием на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приёмом препарата Ребетол®, может вызвать усиление сердечной недостаточности и/или обострение симптомов ишемической болезни сердца. В связи с этим, терапия препаратом Ребетол® должна назначаться пациентам с этими заболеваниями только после соответствующего обследования. Во время лечения такие больные требуют особого наблюдения. В случае какого-либо ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение должно быть прекращено. Пациентам, у которых ещё до начала проведения данной терапии выявлялись нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, рекомендуется проводить электрокардиографическое исследование до и в ходе курса терапии. Нарушения ритма сердца (в основном наджелудочковая аритмия) обычно хорошо поддаются купированию обычными</p> | <p>других людей, рекомендуется прекратить лечение препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b и проконсультироваться с психиатром.</p> <p><u>Гемолиз.</u> Гемолиз – основной токсический эффект рибавирина. Однако снижение содержания гемоглобина само по себе обычно не служит причиной прекращения терапии. Снижение содержания гемоглобина на величину <math>\geq 4</math> г/дл отмечается у 37% больных, получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b, и у 30% больных, получающих комбинированную терапию препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b. Снижение содержания гемоглобина ниже 10 г/дл наблюдали у 14% пациентов, получавших препарат Ребетол® во время клинических исследований. Большинство отклонений лабораторных показателей корректируется с помощью подбора дозы.</p> <p><u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.</u> Хотя препарат Ребетол® не обладает непосредственным воздействием на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приёмом препарата Ребетол®, может вызвать усиление сердечной недостаточности и/или обострение симптомов ишемической болезни сердца. В связи с этим, терапия препаратом Ребетол® должна назначаться пациентам с этими заболеваниями только после соответствующего обследования. Во время лечения такие больные требуют особого наблюдения. В случае какого-либо</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция   |
|--|--|
| <p>средствами, однако в отдельных случаях может потребоваться отмена противовирусной терапии.</p> <p><u>Острая гиперчувствительность.</u> При остром проявлении гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отёк, бронхоспазм, анафилаксия) применение препарата Ребетол® следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Транзиторные кожные высыпания не служат основанием для прерывания лечения.</p> <p><u>Функция почек.</u> Не выявлено очевидных изменений фармакокинетики рибавирина в зависимости от возраста, однако, как и у пациентов более молодого возраста, у пациентов старше 50 лет до начала применения препарата Ребетол® необходимо определить состояние функции почек.</p> <p><u>Функция печени.</u> Все пациенты, у которых на фоне лечения развиваются тяжёлые нарушения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением. Лечение следует прекратить, если у пациента будет отмечено увеличение времени свёртывания крови и изменение других показателей свёртывающей системы крови, что может указывать на декомпенсацию печени.</p> <p>ВИЧ-инфицированные пациенты, больные хроническим гепатитом С, получающие одновременно антиретровирусную терапию и терапию против гепатита, должны находиться под тщательным наблюдением, и у них следует периодически оценивать функцию печени по шкале Чайлд-Пью. Если у пациента</p> | <p>ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение должно быть прекращено.</p> <p>Пациентам, у которых ещё до начала проведения данной терапии выявлялись нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, рекомендуется проводить электрокардиографическое исследование до и в ходе курса терапии. Нарушения ритма сердца (в основном наджелудочковая аритмия) обычно хорошо поддаются купированию обычными средствами, однако в отдельных случаях может потребоваться отмена противовирусной терапии.</p> <p><b>Данные о детях и подростках с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отсутствуют.</b></p> <p><u>Острая гиперчувствительность.</u> При остром проявлении гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отёк, бронхоспазм, анафилаксия) применение препарата Ребетол® следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Транзиторные кожные высыпания не служат основанием для прерывания лечения.</p> <p><u>Функция почек.</u> Не выявлено очевидных изменений фармакокинетики рибавирина в зависимости от возраста, однако, как и у пациентов более молодого возраста, у пациентов старше 50 лет до начала применения препарата Ребетол® необходимо определить состояние функции почек.</p> <p><u>Функция печени.</u> Все пациенты, у которых на фоне лечения развиваются тяжёлые нарушения функции печени, должны</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p>наступила декомпенсация печени, то введение препаратов против вирусного гепатита следует немедленно прекратить, а также оценить возможность продолжения антиретровирусной терапии.</p> <p><u>Нарушения со стороны зубов и периодонта.</u> Сухость во рту при длительной комбинированной терапии рибавирином и интерфероном альфа-2b может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны чистить зубы щеткой 2 раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога. Кроме того, у некоторых пациентов может наблюдаться рвота.</p> <p><u>Нарушения со стороны органа зрения.</u> Все пациенты перед началом терапии данным препаратом должны проходить офтальмологический осмотр. Каждый пациент, у которого в ходе терапии возникнут жалобы на снижение остроты зрения или потерю зрения, должен незамедлительно пройти полный офтальмологический осмотр. Пациенты с предсуществующими заболеваниями органа зрения (например, с диабетической или гипертонической ретинопатией) на фоне комбинированной терапии с интерферонами альфа должны периодически проходить офтальмологический осмотр. Если у пациента будет отмечено появление нового офтальмологического нарушения или ухудшится состояние уже имевшегося заболевания, то комбинированную терапию с интерферонами альфа следует отменить.</p> | <p>находиться под тщательным наблюдением. Лечение следует прекратить, если у пациента будет отмечено увеличение времени свёртывания крови и изменение других показателей свёртывающей системы крови, что может указывать на декомпенсацию печени.</p> <p>ВИЧ-инфицированные пациенты, больные хроническим гепатитом С, получающие одновременно антиретровирусную терапию и терапию против гепатита, должны находиться под тщательным наблюдением, и у них следует периодически оценивать функцию печени по шкале Чайлд-Пью. Если у пациента наступила декомпенсация печени, то введение препаратов против вирусного гепатита следует немедленно прекратить, а также оценить возможность продолжения антиретровирусной терапии.</p> <p><u>Нарушения со стороны зубов и периодонта.</u> Сухость во рту при длительной комбинированной терапии рибавирином и интерфероном альфа-2b может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны чистить зубы щеткой 2 раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога. Кроме того, у некоторых пациентов может наблюдаться рвота.</p> <p><u>Нарушения со стороны органа зрения.</u> Все пациенты перед началом терапии данным препаратом должны проходить офтальмологический осмотр. Каждый пациент, у которого в ходе терапии возникнут жалобы на снижение остроты зрения или потерю зрения,</p> |

| Старая редакция  | Новая редакция  |
|--|---|
| <p><u>Лабораторные исследования.</u> Перед началом лечения всем пациентам следует провести клинический анализ крови с подсчётом общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, анализ электролитов, определение содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, функциональные пробы печени.</p> <p>Нормальными значениями, при которых можно начинать терапию препаратом Ребетол®, являются следующие: гемоглобин - <math>\geq 12</math> г/дл (женщины), <math>\geq 13</math> г/дл (мужчины); тромбоциты - <math>\geq 100000/\text{мм}^3</math>; нейтрофилы - <math>\geq 1500/\text{мм}^3</math>.</p> <p>Затем лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой и 4-ой неделях лечения и далее регулярно, по мере необходимости.</p> <p>Перед началом лечения следует оценить необходимость гистологического подтверждения диагноза. В некоторых случаях (пациенты с генотипом вируса 2 и 3) лечение можно проводить без предварительной биопсии печени.</p> <p>Пациентам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию при комбинированном лечении препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, следует отказаться от вождения автомобиля или управления механизмами.</p> | <p>должен незамедлительно пройти полный офтальмологический осмотр. Пациенты с предрасполагающими заболеваниями органа зрения (например, с диабетической или гипертонической ретинопатией) на фоне комбинированной терапии с интерферонами альфа должны периодически проходить офтальмологический осмотр. Если у пациента будет отмечено появление нового офтальмологического нарушения или ухудшится состояние уже имевшегося заболевания, то комбинированную терапию с интерферонами альфа следует отменить.</p> <p><b><u>Нарушения со стороны щитовидной железы.</u></b> До начала терапии пегинтерфероном альфа-2b необходимо определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), а при выявлении любых отклонений функции щитовидной железы необходимо назначить соответствующее лечение. При появлении на фоне терапии симптомов возможной дисфункции щитовидной железы определяют уровень ТТГ. При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию препаратом Ребетол® и пегинтерфероном альфа-2b можно продолжить, если есть возможность медикаментозно поддерживать уровень ТТГ в пределах нормальных значений.</p> <p>При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию следует отменить при невозможности достижения медикаментозной компенсации. У детей и подростков каждые 3 мес следует</p> |

| Старая редакция | Новая редакция  |
|-----------------|---|
|                 | <p>исследовать функцию щитовидной железы (например, определять уровень ТТГ).</p> <p><u>Применение у детей и подростков.</u></p> <p>Препарат Ребетол® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b можно применять у детей и подростков в возрасте 3 лет и старше.</p> <p>На фоне курса лечения продолжительностью до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет часто наблюдались потеря массы тела и задержка роста. Имеющиеся данные долговременных наблюдений за детьми, получавшими комбинированную терапию, включавшую стандартный курс интерферона/рибавирина, также указывают на существенное снижение перцентиля роста у 21 % детей в течение 5 и более лет после отмены лечения.</p> <p>Необходимо тщательно взвесить ожидаемую пользу от лечения с учётом данных о безопасности у детей и подростков, полученных в клинических исследованиях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, обратимость которой остаётся неясной;</li> <li>– следует взвесить риск относительно характеристик заболевания у ребёнка, таких как прогрессирование заболевания (особенно фиброз), сопутствующих заболеваний, которые могут ускорить прогрессирование основного (таких как ко-инфекция ВИЧ), а также прогностических факторов ответа на лечение (генотип ВГС и вирусная</li> </ul> |

| Старая редакция | Новая редакция   |
|-----------------|--|
|                 | <p>нагрузку).</p> <p><b>По возможности лечение следует проводить после пубертатного скачка роста для снижения риска задержки роста. Данные о долговременном влиянии на половое созревание отсутствуют.</b></p> <p><u>Лабораторные исследования.</u> Перед началом лечения всем пациентам следует провести клинический анализ крови с подсчётом общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, анализ электролитов, определение содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, функциональные пробы печени.</p> <p>Нормальными значениями, при которых можно начинать терапию препаратом Ребетол®, являются следующие: гемоглобин - <math>\geq 120</math> г/л (женщины), <math>\geq 130</math> г/л (мужчины), <math>\geq 110</math> г/л (девочки), <math>\geq 120</math> г/л (мальчики); тромбоциты - <math>\geq 100000/\text{мм}^3</math>; нейтрофилы - <math>\geq 1500/\text{мм}^3</math>.</p> <p>Затем лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой, 4-ой и 8-ой неделях лечения и далее регулярно, по мере необходимости. <b>Периодически на фоне лечения следует определять уровень РНК ВГС (см. "Корректировка режима дозирования").</b></p> <p>Перед началом лечения следует оценить необходимость гистологического подтверждения диагноза. В некоторых случаях (пациенты с генотипом вируса 2 и 3) лечение можно проводить без предварительной биопсии печени.</p> |

| Старая редакция | Новая редакция   |
|-----------------|--|
|                 | <p>Пациентам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию при комбинированном лечении препаратом Ребетол® и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, следует отказаться от вождения автомобиля или управления механизмами.</p> |

Руководитель  
организации-заявителя

  
подпись



Роберт Рудолф Карл  
ФИО

