

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІВЕЛ®
(LIVEL®)

Склад:

діюча речовина: рибавірин (ribavirin);
1 капсула містить рибавіріну 200 мг.

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, капсула (желатин, діоксид титану (E 171), патентований синій V (E 131), діамантовий чорний BN (E 151)).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули номер 1. Корпус білого, а кришка блакитного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Рибавірин легко всмоктується після прийому внутрішньо разової дози ($T_{max}=1,5$ години) і швидко розподіляється по організму. Фаза виведення з організму досить тривала. Напівперіоди всмоктування, розподілу та виведення разової дози становлять 0,05; 3,73 та 79 годин відповідно. Рибавірин всмоктується інтенсивно; лише близько 10 % міченої дози виводиться з фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45-65 %, що, можливо, пов'язано з метаболізмом першого проходження. Існує лінійна залежність між дозою та показником біодоступності (AUC) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1 200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 5 000 л. Рибавірин не зв'язується з білками плазми крові.

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

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

Була продемонстрована висока фармакокінетична мінливість рибавіріну після його одноразового перорального застосування як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин AUC і C_{max} у одного пацієнта становить приблизно 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого проходження і значним переносом у кровоносному руслі та за його межами.

При багаторазовому застосуванні рибавірин екстенсивно акумулюється у плазмі крові; співвідношення

показників біодоступності (AUC_{2h}) при багаторазовому та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на день) стаціонарна концентрація рибавіріну у плазмі крові досягалася до кінця 4-го тижня; при цьому вона становила приблизно 2,200 нг/мл. Після припинення прийому період напіввиведення становив приблизно 298 годин, що, можливо, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур.

Здатність проникати в сім'яну рідину Вивчена здатність рибавіріну проникати в сім'яну рідину.

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

Вплив їжі Біодоступність одноразової пероральної дози рибавіріну підвищується при одночасному вживанні їжі з високим вмістом жирів (обидва показники AUC_{0-24} і C_{max} збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності у цьому дослідженні відбувалося за рахунок повільного транзиту або змінений рН. Клінічна значущість результатів цього дослідження невідома. У головному клінічному дослідженні щодо ефективності для досягнення максимальної плазматичної концентрації рибавіріну пацієнтам було запропоновано приймати рибавірін разом із їжею.

Функція нирок. У хворих із порушенням функції нирок фармакокінетика рибавіріну при одноразовому прийомі змінюється (показники AUC_{0-24} і C_{max} збільшуються) порівняно з контролем (кліренс креатиніну $\bar{90}$ мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації рибавіріну не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

Функція печінки. Фармакокінетика одноразової дози рибавіріну у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого, середнього або важкого ступеня тяжкості (клас А, В або С по класифікації Чайлд-П'ю) аналогічна фармакокінетиці рибавіріну у здорових осіб у групі контролю.

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

Популяційний фармакокінетичний аналіз Проводили при використанні величин концентрації у сироватці крові. Розроблена модель кліренсу показала, що основними коваріатами є маса тіла, стать, вік і рівень креатиніну у сироватці крові. У чоловіків кліренс виявився приблизно на 20 % вищим, ніж у жінок. Кліренс збільшувався залежно від ваги тіла та зменшувався у людей віком від 40 років. Через існування значної варіабельності величин, яка не враховувалася у цій моделі, вплив цих коваріатів на кліренс рибавіріну має невелике клінічне значення.

Діти та підлітки.

Рибавірін у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b

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

Рибавірін у комбінації з інтерфероном альфа-2b

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Терапія трьома препаратами.

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

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

Терапія двома препаратами.

Лівел® показаний для лікування хронічного гепатиту С у дорослих, підлітків та дітей у віці 3 років і старше; препарат слід застосовувати тільки у комбінації з пегінтерфероном альфа- λ або інтерфероном альфа- λ .

Препарат Лівел® не можна застосовувати як монотерапію.

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

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

Пацієнти, які раніше не отримували лікування.

Дорослі (у віці 18 років і старше).

Лівел® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;

- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном альфа-2b або пегінтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування (при відсутності декомпенсації функції печінки, при підвищенні рівня АЛТ і при позитивному тесті на РНК вірусу гепатиту С (РНК-ВГС);

- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b для лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів із компенсованим цирозом і/або клінічно стабільною супутньою ВІЛ-інфекцією.

Терапія двома препаратами.

Діти у віці 3 років і старше, підлітки.

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

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

Рішення про лікування слід приймати індивідуально для кожного пацієнта.

Пацієнти, які раніше отримували лікування.

Дорослі.

Лівел® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа- λ і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;

- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном альфа- λ для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попереднє лікування тільки інтерфероном альфа (пегільованим або непегільованим) або його комбінацією з рибавірином було неефективним;

- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном альфа- λ для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попередня монотерапія інтерфероном альфа спочатку була ефективною (нормалізація АЛТ до моменту закінчення курсу лікування), але згодом виник рецидив.

Противопоказання.

Гіперчутливість до рибавірину або до будь-якого компонента препарату.

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

Чоловіки, жінки яких є вагітними.

Період годування груддю.

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

Тяжкі виснажливі захворювання.

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

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

Гемоглобінопатії (наприклад таласемія, серпоподібно-клітинна анемія).

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися за участю тільки дорослих пацієнтів.

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

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

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

Аналоги нуклеозидів. Застосування нуклеозидних аналогів окремо або у комбінації з іншими нуклеозидами може призвести до розвитку лактоацидозу. Рибавірин *in vitro* підвищує вміст фосфорильованих метаболітів пуринових нуклеозидів. Цей ефект може потенціювати ризик виникнення лактоацидозу, спричиненого пуриновими аналогами нуклеозидів (наприклад диданозином або абакавіром). Не рекомендовано одночасне застосування препарату Лівел[®] і диданозину. Зафіксовано випадки мітохондріальної токсичності (лактоацидоз і панкреатит), деякі з них були летальними.

Повідомлялося про загострення анемії, спричиненої рибавірином, коли зидовудин застосовувався як частина схеми лікування ВІЛ, хоча точний механізм ще не вивчений. Через підвищений ризик розвитку анемії рибавірин не рекомендується застосовувати разом із зидовудином. Слід переглянути схему сумісного прийому зидовудину та препарату Лівел[®] на фоні ВААРТ, якщо спостерігається анемія. Це особливо важливо для пацієнтів, у яких уже виникала анемія при застосуванні зидовудину.

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

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

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

Особливості застосування.

Дивіться також інформацію щодо особливостей застосування пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Застосування рибавіріну як монотерапії не є ефективним, тому Лівел® не слід застосовувати як єдиний терапевтичний засіб лікування гепатиту С. Ефективність та безпека застосування комбінованої терапії були встановлені тільки для препарату Лівел® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, розчином для ін'єкцій. Відмінності у дозуванні, шляху введення та побічних ефектах існують для різних торгових марок інтерферонів. Тому тільки пегінтерферон альфа-2b або інтерферон альфа-2b слід застосовувати у комбінації з рибавіріном.

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

Психічні захворювання та розлади з боку центральної нервової системи (ЦНС) У деяких пацієнтів під час комбінованої терапії препаратом Лівел® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b і навіть протягом 6-місячного періоду спостереження після припинення такого лікування відзначалися тяжкі порушення з боку ЦНС, зокрема депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства. Серед дітей та підлітків, яким проводили лікування препаратом ЛІВЕЛ® у комбінації з інтерфероном альфа-2b, суїцидальні думки або спроби самогубства протягом лікування та 6-місячного періоду спостереження після лікування відзначалися частіше, ніж серед дорослих пацієнтів (2, 4 % порівняно з 1 %). У дітей та підлітків, так само як і у дорослих пацієнтів, виникали інші психічні розлади (наприклад депресія, емоційна лабільність та сонливість). При застосуванні альфа-інтерферонів також спостерігалися інші розлади з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку (іноді спрямовану проти інших людей, наприклад думки про вбивство), біполярний розлад, манії, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу.

Пацієнтам необхідне ретельне спостереження для виявлення будь-яких ознак або симптомів психічних розладів. У разі появи таких симптомів лікар, який призначив лікування, має оцінити потенційну серйозність таких небажаних ефектів та потребу у проведенні відповідного лікування. Якщо психіатричні симптоми не зникнуть або навіть посиляться, а також якщо з'являться суїцидальні думки або думки про вбивство, рекомендується припинити лікування препаратом Лівел® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b та, у разі необхідності надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу. Пацієнти із наявністю в анамнезі або клінічними проявами тяжких психічних станів. Якщо вирішено, що комбінована терапія Лівел® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b є необхідною для дорослих пацієнтів із клінічними або анамнестичними даними про тяжкі психічні стани, її слід розпочинати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та на фоні терапевтичного ведення психічного стану.

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

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

Гемоліз. Зниження рівня гемоглобіну < 10 г/дл спостерігалось у 14 % дорослих пацієнтів та у 7 % дітей та підлітків, які лікувалися препаратом Лівел® у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b під час клінічних випробувань. Хоча рибавірін не має безпосереднього впливу на серцево-судинну систему, анемія, пов'язана з прийомом препарату Лівел®, може впливати на функцію серця та/або

загострювати симптоми коронарного захворювання. Тому Лівел® призначають з обережністю пацієнтам із захворюваннями серця. Слід оцінювати стан серцево-судинної системи перед початком лікування та протягом терапії. У разі будь-яких ознак погіршення з боку серцево-судинної системи терапію необхідно припинити.

Серцево-судинна система. Дорослі пацієнти, які мають або мали застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, повинні перебувати під постійним наглядом лікаря. Пацієнтам із захворюваннями серця перед початком і під час лікування рекомендується проводити електрокардіографію. Аритмії (в основному надшлуночкові), як правило, піддаються звичайній терапії, але можуть вимагати припинення лікування. Немає даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам із серцево-судинним захворюванням в анамнезі.

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

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

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

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

Коінфекція ВІЛ і вірусом гепатиту С.

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

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

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок.

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

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

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

Рибавірин не впливає або чинить лише незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і механічними пристроями; але при його комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b може змінюватися така здатність. Тому пацієнтам, у яких під час лікування з'явилися підвищена втомлюваність, сонливість або сплутаність свідомості, необхідно пам'ятати про можливий розвиток запаморочення та рекомендується уникати керування автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Дозування.

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

Дорослі пацієнти.

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

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

Таблиця 1. Доза препарату Лівел® (залежно від маси тіла) для пацієнтів із моноінфекцією вірусом гепатиту С або коінфекцією вірусом гепатиту С і ВІЛ, а також незалежно від генотипу.		
Маса тіла пацієнта (кг)	Добова доза препарату Лівел®	Кількість капсул по 200 мг
< 65	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65-80	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
81-105	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Тривалість терапії у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Схема лікування трьома препаратами.

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

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

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

Генотип 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тривалість лікування при повторному лікуванні.

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

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

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

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

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

Тривалість терапії при застосуванні інтерферону альфа-2b.

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

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

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

Діти (схема лікування двома препаратами).

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

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

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

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

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

У клінічних дослідженнях, проведених для цієї групи пацієнтів, рибавірин та інтерферон альфа-2b застосовували відповідно у дозах 15 мг/кг на добу та 3 млн МО/м³ 3 рази на тиждень (таблиця 2).

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

Тривалість лікування дітей та підлітків.

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

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

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

Модифікація дози для всіх пацієнтів.

Комбінована терапія.

При виникненні тяжкої форми побічних реакцій або патологічних відхилень у лабораторних показниках під час проведення комбінованої терапії препаратом Лівел® і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b чи препаратом Лівел®, пегінтерфероном альфа-2b і боцепревіром слід модифікувати дозу (як

вказано у таблиці 3) до зникнення побічних реакцій. Зниження дози боцепревіру не рекомендоване. Вказівки щодо модифікації доз були розроблені в ході клінічних досліджень (див. таблицю 3). Оскільки дотримання схеми лікування може бути важливим для результату терапії, доза має бути збережена максимально близькою до рекомендованої стандартної дози. Не можна виключити потенційну негативну дію зниження дози рибавіріну на результати ефективності.

Таблиця 3. Рекомендації щодо корекції дози залежно від лабораторних параметрів

Лабораторні параметри	Зниження добової дози тільки препарату Лівел® (див. примітку 1), якщо:	Зниження дози тільки пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b (див. примітку 2), якщо:	Припинення комбінованого лікування у разі виявлення зазначеної нижче величини: **
Гемоглобін	< 10 г/дл	-	< 8, 5 г/дл
<u>Дорослі</u> : вміст гемоглобіну у пацієнтів із захворюванням серця в анамнезі, при стабільному перебігу <u>Діти</u> : не стосується (див. «Особливості застосування»)	Вміст гемоглобіну зменшився на ≥ 2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		< 12 г/дл через 4 тижні лікування після зниження дози
Кількість лейкоцитів	-	< $1,5 \times 10^9$ /л	< $1,0 \times 10^9$ /л
Кількість нейтрофілів	-	< $0,75 \times 10^9$ /л	< $0,5 \times 10^9$ /л
Кількість тромбоцитів	-	< 50×10^9 /л (дорослі) < 70×10^9 /л (діти та підлітки)	< 25×10^9 /л (дорослі) < 50×10^9 /л (діти та підлітки)
Вміст прямого білірубину	-	-	2, 5 x ВМН*
Вміст непрямого білірубину	> 5 мг/дл	-	> 4 мг/дл (дорослі) > 5 мг/дл (більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування інтерфероном альфа-2b) або > 4 мг/дл (більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування пегінтерфероном альфа-2b)
Вміст креатиніну у сироватці крові	-	-	> 2, 0 мг/дл
Кліренс креатиніну	-	-	Припинення застосування ЛІВЕЛ®, якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв
АЛТ/АСТ	-	-	2 x значення початкового рівня та > 10 x ВМН**

* ВМН – верхня межа норми.

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

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

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

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

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

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

Окремі групи пацієнтів.

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

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

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

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

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

Діти.

Ріст і розвиток (діти і підлітки).

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

Найвні дані за триваліший період лікування дітей комбінацією стандартного інтерферону/рибавіріну також свідчать про істотне уповільнення росту (зниження перцентилу росту на >15 порівняно з початковим показником) у п'ятої частини дітей, навіть якщо лікування завершилося більше 5 років тому, у більшості з яких у дорослому віці зберігався дефіцит показника росту > 15 перцентилу через 10-12 років після закінчення лікування.

Індивідуальна оцінка користі/ризиків у дітей.

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

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

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

Додатковий моніторинг функції щитовидної залози у дітей і підлітків

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

Передозування.

Схема лікування трьома препаратами. Дивися інструкцію на боцепревір.

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

Побічні реакції.

Дорослі пацієнти.

Схема лікування трьома препаратами.

Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування боцепревіру.

Схема лікування двома препаратами.

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

Інфекції та інвазії. Вірусна інфекція, фарингіт, назофарингіт, стрептококовий фарингіт. Бактеріальна інфекція (включаючи сепсис), грибкова інфекція, грип, інфекція респіраторних шляхів, легенева інфекція, бронхіт, пневмонія, простий герпес, синусит, середній отит, риніт, інфекція сечовивідних шляхів, вагініт. Інфекція у місці ін'єкції, інфекція нижніх респіраторних шляхів. Оральний кандидоз, абсцес зуба, оральний герпес, простий герпес, гастроентерит. Аскаридоз, ентеробіоз, оперізувальний лишай, целюліт.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи). Новоутворення невизначене.

З боку крові та лімфатичної системи. Анемія, нейтропенія. Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, лімфопенія. Апластична анемія. Справжня еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромботична тромбоцитопенічна пурпура. Зниження кількості лімфоцитів CD4.

З боку імунної системи. Медикаментозна гіперчутливість. Саркоїдоз, ревматоїдний артрит (вперше або загострення). Синдром Фогта-Коянагі-Харади, системний червоний вовчак, васкуліт, реакції гострої гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксію.

З боку ендокринної системи. Гіпотиреоз, гіпертиреоз, вірилізм.

З боку метаболізму і харчування. Анорексія. Гіперглікемія, гіперурикемія, подагра, гіпокальціємія, дегідратація, посилення апетиту, зниження апетиту, молочнокислий ацидоз, мітохондріальна токсичність. Цукровий діабет, гіпертригліцеридемія. Набута ліподистрофія.

Психічні розлади. Депресія/депресивний настрій, неспокій, тривога, емоційна нестабільність, безсоння, сонливість. Суїцидальні думки, психоз, агресія, агресивна поведінка, сплутаність свідомості, схильність до афекту, ажитація, гнів, зміна поведінки, зміна настрою, емоційна нестабільність, емоційні розлади, незвична поведінка, нервозність, порушення сну, сомнамбулізм, зниження лібідо, апатія, страх, нічні кошмари, незвичні сни, плаксивість. Спроба самогубства, напад паніки, галюцинації. Біполярний розлад. Суїцид. Думки про вбивство, манії, зміна розумового статусу.

З боку нервової системи. Головний біль, синкопе, запаморочення, сухість у роті, зниження концентрації уваги. Амнезія, порушення пам'яті, запаморочення, мігрень, атаксія, парестезія, дисфонія, втрата смакових відчуттів, гіпестезія, гіперестезія, гіперкінезія, гіпертонія, сонливість, погана якість сну, погіршення уваги, тремор, дисгевзія. Нейропатія, периферична нейропатія. Судоми. Цереброваскулярна геморагія, цереброваскулярна ішемія, енцефалопатія, полінейропатія. Лицьовий параліч, мононейропатія. Невралгія, летаргія, психомоторна гіперактивність.

З боку органів зору. Погіршення зору, нечіткість зору, кон'юнктивіт, подразнення очей, біль в очах, порушення гостроти зору, патологічні зміни гостроти зору, порушення з боку слізних залоз, сухість очей. Кровотеча у сітківці, ретинопатії (включаючи макулярний набряк), оклюзія артерії сітківки, оклюзія вени сітківки, неврит зорового нерва, папілярний набряк, зниження гостроти зору або звуження поля зору, ексудати сітківки. Геморагія у кон'юнктиві, свербіж очей, кератит, фотофобія. Серозне відшарування сітківки.

З боку органів слуху. Вертиго, ослаблення/втрата слуху, шум у вухах, біль у вухах.

З боку серця. Пальпітація, тахікардія. Інфаркт міокарда. Кардіоміопатія, аритмія. Ішемічна хвороба серця. Перикардіальний випіт, перикардит.

Судинні розлади. Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, блідість, припливи. Васкуліт. Периферична ішемія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння. Задишка, тахипное, кашель. Носова кровотеча, порушення дихання, тяжке дихання, застій у дихальних шляхах, застій у синусах, закладеність носа, дискомфорт у носі, подразнення у носі, чхання, ринорея, посилення секреції верхніх дихальних шляхів, біль у горлі та глотці, непродуктивний кашель. Легеневий інфільтрат, пневмоніт, інтерстиціальний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту. Діарея, блювання, нудота, шлунково-кишковий розлад, біль у животі, біль у верхній частині живота, дискомфорт у шлунку. Виразковий стоматит, стоматит, афтозний стоматит, виразки у роті, коліт, біль у правому верхньому квадранті живота, диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, глосит, хейліт, хейлоз, здуття живота, кровотеча ясен, гінгівіт, часті рідкі випорожнення, зубні порушення, зубний біль, біль у роті, закреп, ректальне порушення, метеоризм. Панкреатит. Ішемічний коліт. Виразковий коліт. Порушення з боку періодонту, стоматологічні порушення, пігментація язика.

З боку гепатобіліарної системи. Порушення функції печінки, гепатомегалія, жовтяниця, гіпербілірубінемія, цитолітичний гепатит. Гепатотоксичність (включаючи летальні випадки).

З боку шкіри і підшкірних тканин. Облисіння, свербіж, сухість шкіри, висип. Псоріаз, посилення псоріазу, екзема, реакція фоточутливості, макулопапульозні висипання, еритематозний висип, нічна пітливість, гіпергідроз, дерматит, акне, фурункул, еритема, кропив'янка, синець, підвищена пітливість, патологічні зміни структури волосся, порушення з боку нігтів, порушення з боку шкіри. Зміна кольору шкіри, пігментація, atopічний дерматит, ексfolіація шкіри. Шкірний саркоїдоз. Синдром Стівенса-Джонсона,

токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Артралгія, міалгія, скелетно-м'язовий біль. Артрит, біль у спині, судоми м'язів, біль у кінцівках, контрактура м'яза. Біль у кістках, слабкість м'язів. Рабдоміоліз, міозит.

З боку нирок і сечовивідних шляхів. Часте сечовипускання, поліурія, патологічні зміни кольору сечі. Енурез, порушення сечовипускання, нетримання сечі, протеїнурія. Ниркова недостатність, порушення функції нирок. Нефротичний синдром.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Жінки: аменорея, менорагія, порушення менструального циклу, дисменорея, біль у грудях, порушення з боку яєчників, вагінальні порушення. Чоловіки: біль у тестикулах, імпотенція, простатит, еректильна дисфункція. Статева дисфункція (без уточнення).

Системні розлади та реакції у місці ін'єкції. Запалення у місці ін'єкції реакція у місці ін'єкції біль у місці ін'єкції свербіж у місці ін'єкції, висипу місці ін'єкції, сухість у місці ін'єкції затвердіння у місці ін'єкції. Підвищена втомлюваність, відчуття холоду, озноб, пірексія, грипоподібні симптоми, астенія, дратівливість. Біль у грудній клітці, дискомфорт у грудній клітці, набряк, периферичний набряк, біль, нездужання, незвичне самопочуття, спрага. Набряк обличчя, біль обличчя. Еритема або некроз у місці ін'єкції.

Результати обстежень. Зменшення маси тіла. Зменшення швидкості росту (знижений зріст і/або маса тіла для даного віку). Затримка росту (зменшений остаточний показник зросту у дорослому віці). Серцевий шум. Збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення рівня амілази у крові, збільшення рівня молочної кислоти у крові, збільшення рівня ліпази. Збільшення рівня ТСТ у крові, збільшення рівня тироглобуліну. Наявність антитиреоїдних антитіл.

Травми, отруєння та процедуральні ускладнення. Подряпини на шкірі, контузія, забій.

Деякі побічні реакції, що є характерними для лікування інтерфероном, та про які повідомлялося у контексті лікування гепатиту С (у комбінації з рибавірином), також були наведені вище. Крім того, побічні реакції, що можуть бути пов'язані з монотерапією інтерфероном, вказані у відповідних розділах в інструкціях для медичного застосування препаратів пегінтерферон альфа-2b та інтерферон альфа-2b.

Із застосуванням альфа-інтерферонів пов'язують виникнення й інших небажаних ефектів з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу.

Тяжкі порушення з боку ЦНС, особливо депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства спостерігаються у деяких пацієнтів під час комбінованої терапії рибавіриномі пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

Із застосуванням рибавірину та інтерферону альфа-2b рідко пов'язують виникнення панкреатиту, дуже рідко – апластичної анемії.

Мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз можуть виникати при застосуванні комбінованої терапії з пегінтерфероном альфа-2b.

При зниженні гемоглобіну, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, а також при збільшенні рівня білірубину може знадобитися зниження дози або припинення лікування.

Зниження концентрації гемоглобіну більш ніж на 40 г/дл спостерігається у 30 % пацієнтів, яким проводили лікування рибавірином і пегінтерфероном альфа-2b, та у 37 % пацієнтів, яким проводиться лікування рибавірином та інтерфероном альфа-2b. Зниження концентрації гемоглобіну до рівня нижче 100 г/дл спостерігається у 14 % дорослих пацієнтів та у 7 % дітей та підлітків, яким проводиться лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або з інтерфероном альфа-2b.

Більшість випадків анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії є слабо вираженими (I-II ступінь за класифікацією ВООЗ). Кілька випадків більш вираженої нейтропенії спостерігалися у пацієнтів, яким проводили лікування рибавірином і пегінтерфероном альфа-2b (21 % – III ступінь; 7 % – IV ступінь за класифікацією ВООЗ); а у 7 % пацієнтів спостерігалася лейкопенія III ступеня.

Пов'язане з гемолізом підвищення рівня сечової кислоти та непрямого білірубину під час клінічних досліджень спостерігається у незначної кількості пацієнтів, яким проводили лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, але через 4 тижні після завершення лікування ці параметри повертаються до початкових величин. Серед пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти у дуже невеликої кількості пацієнтів, яким проводили комбіноване лікування, з'явилися клінічні ознаки подагри, але у жодному такому випадку не потрібно було змінювати дозу або припиняти лікування.

Пацієнти із супутньою ВІЛ-інфекцією.

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, які приймали рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, іншими побічними реакціями (що не спостерігалися у пацієнтів із моноінфекцією вірусного гепатиту С) були наступні: оральний кандидоз, набута ліподистрофія, зниження кількості лімфоцитів CD4, зниження апетиту, збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, біль у спині, збільшення рівня амілази у крові, збільшення рівня молочної кислоти у крові, цитолітичний гепатит, збільшення рівня ліпази та біль у кінцівках.

Мітохондріальна токсичність.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, яким проводиться лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) та рибавірином для усунення супутньої інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, відзначено випадки мітохондріальної токсичності та молочнокислого ацидозу.

Лабораторні показники у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією частіше виникають такі ознаки гематологічної токсичності як нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія, але у більшості випадків такі порушення зникають при зміні дози і не вимагають дострокового припинення лікування. Гематологічні порушення частіше виникають у пацієнтів, які приймають рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, порівняно з пацієнтами, які приймають рибавірин у комбінації з інтерфероном альфа-2b.

Повідомлялось про зменшення абсолютної кількості нейтрофілів до величини нижче 500 клітин/мм³, а зменшення кількості тромбоцитів до рівня нижче 50000 клітин/мм³, а також про анемію (гемоглобін < 9, 4 г/дл) у пацієнтів, які приймали рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b.

Зменшення кількості лімфоцитів CD4.

Лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b протягом перших 4 тижнів супроводжується зменшенням абсолютної кількості клітин CD4+, але при цьому відсоткова частка клітин CD4+ не зменшується. Таке зменшення абсолютної кількості клітин CD4+ є оборотним після зниження дози або припинення лікування. Застосування рибавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b не супроводжується помітним негативним впливом на контроль віремії ВІЛ протягом періоду лікування або подальшого спостереження. Даних щодо безпеки у пацієнтів із супутньою ВІЛ інфекцією з показником CD4 < 200 клітин/мкл дуже мало.

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

Діти та підлітки (виключно схема лікування двома препаратами).

Профіль побічних реакцій у дітей в основному схожий з профілем таких у дорослих, але деякі побічні реакції є специфічними для дитячого віку: затримка у збільшенні росту та маси тіла; частіше, ніж у дорослих, виникали побічні ефекти з боку ЦНС, пропасниця, анорексія, нудота, емоційна лабільність. Дуже рідко у дітей спостерігаються астения, підвищення апетиту, порушення поведінки та уваги, порушення сну, сомнамбулізм, біль у грудній клітці, неспецифічні новоутворення, набряки, нетримання сечі, енурез, порушення сечовипускання, бактеріальні інфекції, вірилізм, гастроентерит, гастроезофагеальний рефлюкс, зубний біль, зубний абсцес, менструальні порушення, тестикулярний біль, акне, порушення з боку нігтів, порушення з боку шкіри (трофіки, забарвлення), порушення зору.

У комбінації з пегінтерфероном альфа-2b

У дітей та підлітків (віком від 3 до 17 років), яким проводиться комбіноване лікування пегінтерфероном альфа-2b і рибавірином, зміна схеми дозування може знадобитися приблизно у четвертій частини пацієнтів переважно через анемію, нейтропенію та зменшення маси тіла. Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків в основному схожий за профілем побічних реакцій у дорослих пацієнтів, але деякі побічні реакції є специфічними для дитячого віку і стосуються затримки росту. Протягом комбінованого лікування тривалістю до 48 тижнів за допомогою пегильованого інтерферону альфа-2b і рибавірину спостерігають затримку росту, що призводить до понижених показників зросту у деяких пацієнтів. Під час лікування зниження маси тіла і затримка росту є дуже частими явищами (наприкінці лікування проценти маси тіла і росту у середньому зменшуються відповідно на 15 і 8 порівняно з початковим періодом), а також

спостерігається гальмування швидкості росту (< 3-го перцентилія у переважної більшості пацієнтів). Наприкінці 24-тижневого періоду спостереження після лікування перцентилі маси тіла і росту залишаються зменшеними у середньому відповідно на 3 і 7 порівняно з початковим періодом, а у п'ятій частині дітей і надалі спостерігають затримку росту (швидкість росту < 3-го перцентилія). За результатами досліджень, вплив на зріст менш виражений у дітей, які отримують лікування упродовж 24 тижнів, порівняно з тими, хто отримує лікування впродовж 48 тижнів. Перцентиль маси тіла, перцентиль зросту та перцентиль індексу маси тіла (ІМТ), що відповідає віку, знижується менш виражено у дітей, які отримують лікування упродовж 24 тижнів порівняно з тими, хто отримує лікування впродовж 48 тижнів. Зниження середнього показника перцентилія зросту впродовж 1 року – більш виражений у дітей препубертатного віку. Зниження Z-показників зросту, маси тіла та ІМТ, що спостерігаються упродовж фази лікування, при порівнянні з нормативною популяцією, не повністю зникають до кінця тривалого періоду спостереження у дітей, які отримують лікування упродовж 48 тижнів.

Для пацієнтів даної групи характерні наступні побічні реакції: пірексія, головний біль, нейтропенія, підвищена втомлюваність, анорексія та еритема у місці ін'єкції. У рідкісних випадках пацієнти потребують відміни лікування (тромбоцитопенія). Більшість побічних реакцій, мають легкий або помірний ступінь тяжкості. Тяжкі побічні реакції: біль у місці ін'єкції, біль у кінцівці, головний біль, нейтропенія та пірексія. Важливі побічні реакції: нервозність, агресія, гнів, депресія/депресивний настрій та гіпотиреоз, при цьому для певної частини пацієнтів необхідне лікування левотироксином через гіпотиреоз/збільшення рівня ТСТ.

У комбінації з інтерфероном альфа-2b

У клінічних дослідженнях з участю дітей та підлітків віком від 3 до 16 років, яким проводили комбіноване лікування інтерфероном альфа-2b і рибавірином, незначна частина пацієнтів потребувала припинення лікування через побічні реакції. Профіль побічних реакцій у такій невеликій групі дітей та підлітків загалом був схожим за профілем побічних реакцій у дорослих пацієнтів, але деякі побічні реакції були специфічними для дитячого віку і стосувалися затримки росту, оскільки протягом періоду лікування спостерігалася зниження перцентилію росту (зниження середнього перцентилію росту на 9) та зниження перцентилія маси тіла (зниження середнього перцентилія маси тіла на 13). Протягом 5-річного періоду спостереження після лікування ріст дітей у середньому відповідає 44-му перцентилію, що нижче середнього нормального перцентилія та нижче середнього перцентилія росту у початковий період (48-й перцентиль). У період від початку лікування до завершення періоду спостереження (5 років) у п'ятій частині дітей перцентиль росту у середньому зменшується більш ніж на 15, а у половини з даних дітей перцентиль росту у середньому зменшується більш ніж на 30. Протягом 48-тижневого комбінованого лікування інтерфероном альфа-2b і рибавірином спостерігається затримка росту, що у деяких пацієнтів призводить до зменшеного остаточного показника зросту у дорослому віці. Зокрема у період від початку лікування до завершення періоду тривалого спостереження ступінь зниження середнього перцентилія росту найбільший у дітей препубертатного віку.

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

У клінічному дослідженні із застосування рибавірину в комбінації з пегінтерфероном альфа-2b більшість змін лабораторних показників є слабо або помірно вираженими. При зниженні гемоглобіну, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, а також при збільшенні рівня білірубину може знадобитися зниження дози або припинення лікування. У клінічному дослідженні зміни лабораторних показників спостерігаються у деяких пацієнтів, яким проводили лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b, але у межах кількох тижнів після завершення лікування лабораторні показники повертаються до початкових величин.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; 5 або 10 блістерів у пачці

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08130, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60.