

KONSENSUS

DOTYCZĄCY LECZENIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Mrągowo, 3 czerwca 2006 r.

**KONSENSUS DOTYCZĄCY LECZENIA WIRUSOWEGO
ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C
Mrągowo, 3 czerwca 2006 r.**

1. Standardowym leczeniem przewlekłych zapaleń wątroby jest terapia skojarzona z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych lub nieskuteczności terapii możliwe jest stosowanie innych interferonów w połączeniu z rybawiryną lub monoterapii wybranym preparatem interferonu.
2. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C należy leczyć w przypadku utrzymywania się wirerii HCV powyżej 12 tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów lub innych wykładników choroby. Leczenie winno być prowadzone przy pomocy interferonów naturalnych lub rekombinowanych w schemacie: przez pierwsze cztery tygodnie codziennie, a przez następne 20 tygodni w dawce 3 razy w tygodniu. W przypadku stosowania interferonu pegylowanego należy stosować go zgodnie ze wskazaniem producenta przez okres 24 tygodni.
3. Rozpoznanie zakażenia HCV polega na wykryciu obecności HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, bądź w mononuklearach krwi obwodowej.
4. Przed zakwalifikowaniem do leczenia należy u chorego oznaczyć genotyp HCV, a w przypadku zakażeń genotypami 1, 4, 5, 6 HCV również ilościowo stężenie HCV-RNA.

5. Leczeniem powinni być objęci chorzy z: ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby oraz wyrównaną marskością wątroby, jak również z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV.

W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować:

- osoby z zaawansowanym (stopień włóknienia, S równe lub >2) procesem chorobowym,
- oczekujące na przeszczep wątroby,
- hemodializowani, w tym oczekujący na przeszczepienie nerki,
- współzakażeni wirusem HBV,
- współzakażeni wirusem HIV,
- po przeszczepieniach narządów, u których stwierdza się wznowę zakażenia HCV.

6. W przypadkach wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (tj. ujemny HCV RNA lub zmniejszenie o 2 wartości log po 12 tyg.) na leczenie – chorych zakażonych genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV należy leczyć co najmniej 48 tygodni. Gdy włóknienie w wątrobie ocenione jest na $S>2$, leczenie winno być prowadzone przez okres 2 lat. Dopuszcza się w tych przypadkach stosowanie dowolnego preparatu interferonu, jak również monoterapię tą cytokiną. Do oceny włóknienia stosuje się skalę 5 punktową.

7. Zakażonych genotypami 2 i 3 HCV należy leczyć przez 24 tygodnie bez ilościowych badań wiremii.

8. U pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z wyjściową wartością wiremii < 600 tys. kopii/ml długość leczenia można skrócić o połowę tj. do 24 tygodni, wówczas, gdy po 4 tyg. leczenia nie wykrywa się HCV RNA. Ta grupa pacjentów może być leczona pegylowanym interferonem alfa 2b z rybawiryną.

9. U chorych z mało zaawansowanym włóknieniem ($S < 2$), u których nie stwierdzono zaniku HCV-RNA lub o 2 wartości log, 100-krotnego zmniejszenia stężenia HCV-RNA w surowicy po 12 tygodniach terapii, leczenie należy przerwać (w uzasadnionych przypadkach np. chorzy na immunosupresji leczenie można kontynuować).
10. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od zakończenia terapii nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi.
11. Reterapię należy stosować u chorych z nawrotem wirerii HCV (leczonych nieskutecznie). Stosuje się wówczas inne preparaty interferonu, niż poprzednio oraz rybawirynę.

Przewodniczący Zarządu
Głównego P.T.E. i L.Ch.Z.
Prof. dr hab. n. med.
Janusz Cianiara

Przewodniczący Komitetu Naukowego
XI Warsztatów Hepatologicznych
Prof. dr hab. n. med.
Jacek Juszczyk

Przewodniczący Polskiej Grupy
Ekspertów HCV
Prof. dr hab. n. med.
Waldemar Halota

Informacja o lekach.

INFORMACJA O LEKU PEGINTRON®: Peglinton 50, 80, 100, 120, 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w wstrzykiwaczu półautomatycznym. **Skład:** Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny z preparatem Peglinton 50, 80, 100, 120, 150 mikrogramów zawiera w przeliczeniu na białko wystarczającą ilość peginterferonu alfa-2b w postaci proszku do sporządzenia roztworu i tyle rozpuszczalnika, aby po rozpuszczeniu zgodnie z podanymi zaleceniami dostarczyć odpowiednio 50, 80, 100, 120, 150 mikrogramów peginterferonu alfa-2b w 0,5 ml. Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2b połączony kowalencyjnie z glikolami monometakrylowymi. **Wskazania:** Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekomensacji czynności wątroby, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA lub przeciwciała anti-HCV. Najlepszym sposobem stosowania preparatu Peglinton w tym wskazaniu jest skojarzone leczenie z rybawiryną. Skojarzone leczenie wskazane jest u pacjentów wcześniej nie leczonych, jak również u pacjentów, którzy wcześniej reagowali (normalizacja aktywności AlAT pod koniec okresu leczenia) na monoterapię interferonem alfa, ale u których doszło do nawrotu choroby. Monoterapię interferonem, w tym preparatem Peglinton, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. **Dawkowanie:** Raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowania zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone z rybawiryną, czy monoterapię. **Leczenie skojarzone:** Peglinton w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsulek. **Czas trwania leczenia:** Pacjenci z wirusem o genotypie 1, u których nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, najprawdopodobniej nie uzyskają trwałej odpowiedzi. **Genotyp 1:** U pacjentów, u których po 12 tygodniach wystąpiła odpowiedź wirusologiczna, należy kontynuować leczenie przez dalsze 9 miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni. **Genotypy 2 lub 3:** Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez 24 tygodnie. **Genotyp 4:** Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć a ograniczone dane wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia dla genotypu 1. **Monoterapię preparatem Peglinton:** W monoterapii Peglinton podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 mikrograma/kg mc./tydzień. **Czas trwania leczenia:** U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie wątroby). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze. Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie. Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby. Wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami. Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN). **W skojarzeniu z rybawiryną:** Pacjenci z klirens kreatyny < 50 ml/minutę. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Należy ściśle monitorować pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. Zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenia, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia preparatem Peglinton. Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozrzucać tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których zwiększą się wartości wskaźników krzepnięcia. W trakcie leczenia należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacięci w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjent musi być ściśle monitorowany, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie. U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie preparatem Peglinton, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą farmakoterapii. Zaleca się monitorowanie stężenia lipidów w trakcie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając preparat Peglinton i rybawirynę do terapii HAART. U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekomensacji czynności wątroby i zgonu. W trakcie terapii pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Stosowanie preparatu Peglinton u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Pacjentów leczonych preparatem Peglinton należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. **Interakcje z innymi lekami:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania peginterferonu alfa-2b z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 i CYP2C8/9, szczególnie lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak: warfaryna i fenytoina (CYP2C9) oraz flekainid (CYP2D6). U pacjentów leczonych preparatem Peglinton i rybawiryną w skojarzeniu z zydowodyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości. **Ciąża i laktacja:** Peglinton można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy gdy stosowana jest skuteczna antykoncepcja w trakcie leczenia. Peglinton można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnych. Prawdopodobnie Peglinton ma także takie działanie. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmiących niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia. **Leczenie skojarzone z rybawiryną:** Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 4 miesięcy po okresie leczenia. Pacjenci i ich partnerki muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane obserwowane u ponad 10% pacjentów: zakażenia wirusowe, zmniejszenie masy ciała, depresja, drażliwość, bezsenność, lęk, zaburzenia koncentracji, labilność emocjonalna, ból głowy, suchota jamy ustnej, zapalenie gardła, kaszel, duszność, nudności, jadłowstręt, biegunka, bóle brzucha, wymioty, lęczenie, światła, suchota skóry, wysypka, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, zawroty głowy; od 5 do 10%: niedokrwistość, leukopenia, niedoczynność tarczycy, pobudzenie, nerwowość, parastezje, zwiększona potliwość, dyspepsja, zaburzenia miesiączkowania, krwotok miesiączkowy, ból w prawym górnym podżebrzu, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej; od 1 do 5%: zapalenie ucha środkowego, zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, opryszczka, trombocytopenia, limfadenopatia, nadczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokalcemia, uczucie pragnienia, zachowania agresywne, senność, zaburzenia zachowania, apatia, nasilenie łaknienia, zaburzenia snu, nieregularne sny, zmniejszenie libido, osłabienie czucia, nadwrażliwość czucia, wzmożone napięcie, splątanie, drżenie, zawroty głowy, migrena, ataksja, neuralgia, zamglone widzenie, zapalenie spojówek, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, bóle gałek ocznych, tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie, nadciśnienie, omdlenia, uderzenia gorąca, szumy uszne, zaburzenia lub utrata słuchu, suchy kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zaburzenia oddychania, zatkanie nosa, wodnisty wykwit z nosa, dysfonia, krwawienia z nosa, zaparcia, zaburzenia smaku, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, wzdęcia, hemoroidy, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, odwodnienie, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka rumieniowata, wyprysk, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zaburzenia struktury włosów, trądzik, zapalenie skóry, czupaczność, zaburzenia dotyczące paznokci, łuszczyca, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy i obrzęki obwodowe, zapalenie stawów, częste oddawanie moczu, zmiany w moczu, zaburzenia czynności jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia seksualne (nie sprecyzowane), impotencja, bóle piersi, brak miesiączki, zapalenie gruczołu krokowego, ból w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko i bardzo rzadko obserwowane działania niepożądane - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

INFORMACJA O LEKU REBETOL®: Rebetol 200 mg, kapsułki twarde. **Skład:** Każda kapsułka preparatu Rebetol zawiera 200 mg rybawiryny oraz substancje pomocnicze - m.in. 40mg jednowodnej laktazy. **Wskazania:** Leczenie przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C. Może być stosowany tylko jako jeden ze składników w schemacie leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b (dorosli) lub interferonem alfa-2b (dorosli, dzieci (w wieku 3 lat lub więcej) i młodzież). Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii. Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania preparatu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b) oraz stosowaniem preparatu Rebetol z peginterferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży. Preparat Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekomensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością AlAT i obecnością HCV-RNA w surowicy. Rebetol jest przeznaczony do stosowania, w schemacie leczenia skojarzonego z interferonem alfa-2b, w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat lub więcej chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nie leczonych, bez cech dekomensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym w surowicy HCV-RNA. Preparat Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AlAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby. **Dawkowanie:** Dawkę preparatu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Preparat Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Okres karmienia piersią. Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, w tym pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirens kreatyny < 50 ml/minutę i (lub) pacjenci poddawani hemodializie. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub zdekompensowana marskość wątroby. Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa). **Dzieci i młodzież:** Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. **Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b:** Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroby autoimmunologiczne w wywiadzie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Stosowanie rybawiryny w monoterapii jest nieskuteczne i dlatego sam Rebetol nie powinien być stosowany. Bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia określono tylko dla rybawiryny w postaci kapsulek i peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań. Brak doświadczenia w stosowaniu preparatu Rebetol w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2b u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu skojarzonym preparatem Rebetol z interferonem alfa-2b. Niedokrwistość związana z podawaniem preparatu Rebetol (zmniejszenie stężenia hemoglobiny) może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać. Dorosli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczyń naczyń, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie preparatu. Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Przerwać leczenie u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia wartości wskaźników krzepnięcia, co może wskazywać na dekomensację czynności wątroby. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenia, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Jeżeli stwierdzono konieczność leczenia preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego. Stosowanie preparatu Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane. Obserwowano zaburzenie czynności tarczycy w czasie leczenia preparatem Rebetol i interferonem alfa-2b. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy ocenić czynność tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie jeśli jest to klinicznie uzasadnione. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mlekowej. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol i didanozyny, a także stawudynę ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej. U pacjentów leczonych preparatem Rebetol i interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z zydowodyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości. U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART (highly active antiretroviral therapy), może występować zwiększone ryzyko dekomensacji czynności wątroby i zgonu. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Z powodu hemolizy, w czasie leczenia preparatem Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predisponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dna moczanowego. Należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu. **Dodatkowe monitorowanie dzieci i młodzieży:** Należy monitorować tempo przyrostu długości ciała i masy. Stężenie TSH musi być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa-2b. Każda nieprawidłowość czynności funkcji tarczycy wykryta w tym czasie musi być poddana standardowemu leczeniu. Podawanie interferonu alfa-2b można rozpocząć, jeśli stężenia TSH można utrzymać w zakresie normy stosując leczenie. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy ocenić czynność tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Dzieci i młodzież młodocianych należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH). **Interakcje z innymi lekami:** Rybawiryna nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne. **Ciąża i laktacja:** Stosowanie preparatu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, komplementarne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawirynę. Pacjenci oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą być poinformowani, aby każde z nich stosowało skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia preparatem Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinformowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy dla zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryny partnerce. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną. **Działania niepożądane:** Obserwowane u ponad 10% pacjentów: Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, suchota w ustach, niedokrwistość, nudnoś, ból głowy, zmęczenie, gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne, astenia, zmniejszenie masy ciała, zawroty głowy, nudności, jadłowstręt, biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty, bóle stawów, bóle kostno-mięśniowe, depresja, drażliwość, bezsenność, lęk, zaburzenia koncentracji, labilność emocjonalna, zakażenia wirusowe, kaszel, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, lęczenie, światła, suchota skóry, wysypka, złe samopoczucie, zmniejszenie tempa rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży, niedoczynność tarczycy. **Między 5 a 10% pacjentów:** nadmierna potliwość, ból w klatce piersiowej, ból w prawym górnym podżebrzu, tachykardia, parastezje, niedoczynność tarczycy, zaparcia, dyspepsja, zaburzenia smaku, pobudzenie, nerwowość, suchy kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, niewyraźne widzenie, drżenie, senność, krwawienia z nosa, światła, biegłość, u mnie niż 5% pacjentów: Ból w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, zaburzenia wydzielania łez, nadmierne pocenie, limfopatia, limfadenopatia, złe samopoczucie, nieokreślone nowotwory, obrzęki obwodowe, astenia, ból w klatce piersiowej, rumień, ból w prawym podżebrzu, niedociśnienie, nadciśnienie, kołatanie serca, omdlenia, szumy sercowe, splątanie, dysfonia, hiperkinetazja, zmniejszenie libido, nadwrażliwość na bodźce, osłabienie wrażliwości na bodźce, parastezje, nietrzymanie moczu, drżenie, migrena, wzmożone napięcie, ataksja, płaczliwość, nadczynność tarczycy, wiryizm, wzdęcia, zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka i jelit, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, luźne stolce, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zaburzenia dotyczące oddechu, zapalenie okolicy, utrata smaku, bóle zębów, choroby zębów, ropień okolicy zębów, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie słuchu lub utrata słuchu, szumy uszne, ból ucha, powiększenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka, hipertrójglcydermia, hiperlipidemia, hiperurykemia, hipokalcemia, nadmierne pragnienie, odwodnienie, zapalenie stawów, trombocytopenia, wybroczyny, zachowanie agresywne, lęk, senność, zaburzenia zachowania, nerwowość, zaburzenia koncentracji, apatia, zwiększenie łaknienia, nieregularne sny, psychoza, zaburzenia snu, myśli samobójcze, częste oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, zakażenia dróg moczowych, zmiany w moczu, zapalenie gruczołu krokowego, wielomocno. **Kobiety:** brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zapalenie pochwy, bolesna miesiączka, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy. **Mężczyźni:** impotencja, ból jąder, opryszczka, zakażenia grzybicze, zapalenie ucha środkowego, zakażenia bakteryjne, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie nosa, zakażenia płuc, zaburzenia oddychania, wodnisty wykwit z nosa, zapalenie zatok, krwawienia z nosa, łaknienie, szybkie oddychanie, wyprysk, zaburzenia struktury włosów, nadwrażliwość na światło, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka grudkowo-plamkowa, trądzik, zapalenie skóry, łuszczyca, zaostrzenie łuszczy, zaburzenia dotyczące skóry, uszkodzenie skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, suchota skóry, odbarwienie skóry, choroba Raynaud, zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, bóle gałek ocznych. Rzadko i bardzo rzadko obserwowane działania niepożądane - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Bardzo rzadko obserwowane działania niepożądane - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Peglinton®: Pozwolenie EU/1/00/131/001-050. **Rebetol®:** Pozwolenie EU/1/99/107/001-003.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: SP Europe, Rue Du Stalle 73, B-1180 Bruxelles, Belgia.

Przed przepisaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Schering-Plough Central East SA Oddział w Polsce, Al. Jerozolimskie 195A
02-222 Warszawa, Polska, Tel. (+48-22) 47 84 150, Fax (+48-22) 47 84 155

 Schering-Plough