

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **Рибавірин-Астрафарм (RIBAVIRIN-ASTRAPHARM)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* ribavirin;

1 капсула містить рибавірин у перерахуванні на 100 % речовину 200 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

*склад оболонки капсули:* желатин, титану діоксид (E 171), індигокармін блакитний (E 132), хіноліновий жовтий (E 104).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули № 0 циліндричної форми з напівсферичними кінцями: корпус білого кольору, кришечка зеленого кольору; вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Рибавірин – синтетичний аналог 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 рибавірину з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b у ході клінічних досліджень 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 ( $AUC_{\text{tf}}$ ) при прийомі разових доз рибавірину у кількості від 200 мг до 1200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 5000 л. Рибавірин не зв'язується з білками плазми крові.

Перенесення рибавірину неплазмовим шляхом було досліджено особливо детально щодо еритроцитів; було показано, що загалом транспортування відбувається за участю зрівноважувального нуклеозидного переносника типу  $e_s$ . Цей вид переносника наявний практично в усіх типах клітин і може бути фактором, який зумовлює великий об'єм розподілу рибавірину. Співвідношення концентрації рибавірину цільна кров/плазма становить приблизно 60:1; надлишок рибавірину у цільній крові існує у вигляді нуклеотидів рибавірину, ізольованих в еритроцитах.

Рибавірин метаболізується двома шляхами: оборотним фосфорилуванням та деградаційним перетворенням, в яке 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 рибавірину після його одноразового перорального застосування як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин площі під кривою «концентрація-час» ( $AUC$ ) і максимальної концентрації ( $C_{\max}$ ) в одного пацієнта становить приблизно 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого проходження і значним перенесенням у кровоносному руслі та за його межами.

При багаторазовому застосуванні рибавірин екстенсивно кумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності ( $AUC_{12h}$ ) при багаторазовому та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на добу) стаціонарна концентрація рибавірину у плазмі крові досягалася до кінця 4-го тижня; при цьому вона становила приблизно 2,2 нг/мл. Після припинення прийому період напіввиведення становив приблизно 298 годин, що, можливо, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур.

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

Вплив їжі. Біодоступність одноразової пероральної дози рибавірину підвищується при одночасному вживанні їжі з високим вмістом жирів (обидва показники  $AUC_{\text{tf}}$  і  $C_{\max}$  збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності відбувалося за рахунок повільного транзиту або змінених рН. У клінічному дослідженні ефективності для досягнення максимальної плазмової концентрації рибавірину пацієнтам було запропоновано приймати рибавірин разом із їжею.

**Функції нирок.** У хворих із нирковою недостатністю фармакокінетика рибавіріну при одноразовому прийомі змінюється (показники  $AUC_{0-t}$  і  $C_{max}$  збільшуються) порівняно з контролем ( $CC > 90$  мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації рибавіріну не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

**Функції печінки.** Фармакокінетика застосування одноразової дози рибавіріну пацієнтам з порушенням функції печінки легкого, середнього або тяжкого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) аналогічна фармакокінетиці рибавіріну у здорових добровольців контрольної групи.

**Пацієнти літнього віку (від 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 з використанням даних досліджень щодо рівнів концентрації у сироватці крові (при періодичному заборі зразків). 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 маси тіла та зменшувався у пацієнтів 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

### *Рибавірин-Астрафарм у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b*

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

### *Рибавірин-Астрафарм у комбінації з інтерфероном альфа-2b*

Фармакокінетика Рибавіріну-Астрафарм та інтерферону альфа-2b (нормалізована за дозою) не відрізнялася у дорослих та дітей віком від 5 до 16 років.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у комбінації з іншими лікарськими засобами.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до рибавірину або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Тяжкі захворювання серця, включаючи нестабільні та неконтрольовані форми, що 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 Чайлда-П'ю) або декомпенсований цироз печінки.
- Призначення пегінтерферону альфа-2b протипоказано пацієнтам, ко-інфікованим вірусом гепатиту С/ВІЛ, із цирозом печінки та порушенням функції печінки  $\geq 6$  балів за класифікацією Чайлда-П'ю.
- Наявність анамнестичних або клінічних даних про тяжкий психічний розлад, зокрема про тяжку депресію, суїцидальні думки або спробу самогубства у дітей.
- Аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі (у зв'язку з комбінацією з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b).
- Гемоглобінопатії (наприклад таласемія, серповидноклітинна анемія).
- Період вагітності. Лікування препаратом Рибавірин-Астрафарм можна починати лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування.
- Період годування груддю.
- Чоловіки, жінки яких є вагітними.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з рибавірином.

Дослідження взаємодій проводили з участю тільки дорослих пацієнтів.

Проводили дослідження щодо взаємодії рибавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a, інтерфероном альфа-2b і антацидами. Концентрації рибавірину є порівнянними при монотерапії та у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a чи інтерфероном альфа-2b.

Після закінчення лікування препаратом Рибавірин-Астрафарм період потенційної взаємодії триває до 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавірину) у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Результати досліджень *in vitro* при застосуванні препаратів мікросом печінки людини і печінки тварин свідчать про те, що метаболізм рибавіріну не опосередкований ферментом системи цитохрому P450. Рибавірин не пригнічує ферменти системи цитохрому P450. У токсикологічних дослідженнях не були отримані дані про те, що рибавірин є індуктором печінкових ферментів. У зв'язку з цим існує мінімальний потенціал взаємодій, пов'язаних із системою ферментів P450.

**Антацидні засоби.** Біодоступність рибавіріну у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містить сполучення магнію і алюмінію або симетикон, показник AUC зменшився на 14 %. Можливо, зниження біодоступності у цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавіріну або зміною рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

**Нуклеозидні аналоги.** Було показано, що рибавірин *invitro* пригнічує фосфорилування зидовудину і ставудину. Клінічне значення цих даних невідоме. Однак ці дані свідчать про можливість того, що одночасне застосування препарату Рибавірин-Астрафарм із зидовудином або ставудином може призвести до збільшення ВІЛ-віремії у плазмі крові. Тому рекомендується ретельний моніторинг рівня РНК вірусу імунодефіциту людини у плазмі крові пацієнтів, які отримують одночасне лікування препаратом Рибавірин-Астрафарм із будь-яким із цих двох препаратів: зидовудином та/або ставудином. При підвищенні рівня РНК вірусу імунодефіциту людини питання про одночасне застосування препарату Рибавірин-Астрафарм з інгібіторами зворотної транскриптази необхідно переглянути.

**Диданозин.** Не рекомендується одночасний прийом рибавіріну та диданозину. Експозиція диданозину чи його активного метаболіту (дидеоксіаденозин 5'-трифосфат) *in vitro* підвищується при одночасному застосуванні диданозину і рибавіріну. Сумісне застосування цих препаратів може призвести до печінкової недостатності з летальним наслідком, периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії чи лактоацидозу.

**Азатіоприн.** Рибавірин, пригнічуючи інозинмонофосфатдегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіоприну, що може призводити до кумуляції 6-метилтіоінозин монофосфату, що асоціювалося з мієлотоксичністю у хворих, які отримували азатіоприн. Слід уникати одночасного застосування препарату Рибавірин-Астрафарм і пегінтерферону альфа-2а з азатіоприном. В окремих випадках при переважанні користі одночасного застосування рибавіріну та азатіоприну над потенційним ризиком рекомендується ретельний моніторинг гематологічних показників з метою виявлення мієлотоксичності, при розвитку якої лікування даними препаратами необхідно припинити.

**Хворі з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС.** Не відзначалося виражених ознак взаємодії у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які завершили 12-тижневе піддослідження фармакокінетики з вивчення впливу рибавіріну на внутрішньоклітинне фосфорилування деяких нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ламівудину та зидовудину або ставудину). Однак через значну варіабельність довірчі інтервали були досить широкими. Супутнє застосування нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази не впливало на експозицію рибавіріну у плазмі крові.

Посилення анемії, асоційованої з лікуванням рибавірином, спостерігалось при одночасному застосуванні зидовудину у схемі терапії ВІЛ-інфекції, хоча точний механізм цього явища невідомий. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії. При виникненні анемії протягом одночасного застосування рибавіріну та зидовудину необхідно розглянути питання про заміну зидовудину у комбінованій антиретровірусній схемі. Це особливо важливо для пацієнтів із наявністю в анамнезі анемії, спричиненої зидовудином.

## **Особливості застосування.**

Препарат Рибавірин-Астрафарм не можна застосовувати як монотерапію.

### Комбінована терапія рибавірином і пегінтерфероном альфа

Зареєстровано декілька серйозних побічних реакцій, асоційованих з комбінованою терапією рибавірином і пегінтерфероном альфа, які включають:

- тяжкі ефекти з боку центральної нервової системи (такі як депресія, суїцидальні ідеї та спроби самогубства, агресивна поведінка);
- тяжкі розлади з боку органів зору;
- розлади з боку зубів і пародонту;
- пригнічення росту у дітей, що може бути оборотним у деяких пацієнтів.

До початку лікування слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування пегінтерферону альфа щодо рекомендацій з моніторингу і лікувальної тактики цих побічних реакцій.

*Ризик тератогенної дії* (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Перед початком лікування рибавірином лікар повинен у повному обсязі проінформувати пацієнтів про тератогенну дію рибавірину, необхідність застосування надійної та тривалої контрацепції, про імовірність неефективності методів контрацепції та можливі наслідки вагітності у разі її виникнення під час терапії рибавірином. Щодо лабораторного моніторингу вагітності див. «Лабораторні показники» у цьому розділі інструкції.

*Канцерогенність.* У деяких дослідженнях генотоксичності *in vivo* та *in vitro* була виявлена мутагенна дія рибавірину. Потенційна канцерогенна дія рибавірину не може бути виключена.

*Гемодіаліз і серцево-судинна система.* Зниження рівня гемоглобіну до < 100 г/л було зареєстровано не більше ніж у 15 % хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів рибавірином у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а, та не більше ніж у 19 % хворих – у комбінації з інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні рибавірину у дозі 800 мг та пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів у хворих рівень гемоглобіну зменшувався до < 100 г/л. Ризик розвитку анемії вищий у жінок. Хоча рибавірин не чинить безпосередньої дії на серцево-судинну систему, анемія, асоційована із застосуванням рибавірину, може погіршувати серцеву функцію та/або призводити до загострення ішемічної хвороби серця. Тому препарат Рибавірин-Астрафарм слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями серця. Кардіальний статус необхідно оцінювати до початку лікування і здійснювати клінічний моніторинг протягом терапії. При погіршенні функції серця лікування рибавірином слід припинити. Хворих із застійною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда та/або аритміями в анамнезі чи в даний час необхідно ретельно спостерігати. Пацієнтам із захворюваннями серця рекомендується проводити електрокардіографію до і під час курсу лікування. Серцеві аритмії (переважно надшлуночкові), як правило, відповідають на стандартне лікування, однак може виникнути необхідність припинення лікування.

Є дані про виникнення панцитопенії та пригнічення кісткового мозку протягом 3-7 тижнів

після супутнього застосування рибавіріну та пегінтерферону з азатіоприном. Указані прояви мієлотоксичності були оборотними протягом 4-6 тижнів після відміни противірусної терапії вірусного гепатиту С і одночасно призначеного азатіоприну і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів.

Комбіноване лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм та пегінтерфероном альфа-2а у разі хронічного гепатиту С, коли попередня терапія була неефективна, достатньо не вивчали у хворих, у яких попереднє лікування було припинене через гематологічні побічні явища. При вирішенні питання про повторне лікування лікарю необхідно ретельно оцінити переваги та ризик.

*Реакції гіперчутливості негайного типу.* При розвитку гострої реакції гіперчутливості (такої як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) препарат Рибавірін-Астрафарм слід негайно відмінити і призначити відповідне лікування. Скороминучі висипання не потребують відміни терапії.

*Функція печінки.* При розвитку декомпенсації функції печінки під час лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм у комбінації з іншими лікарськими засобами слід припинити терапію. При прогресуючому та клінічно значущому підвищенні рівня АЛТ, незважаючи на зниження дози, або при одночасному підвищенні рівня прямого білірубіну лікування слід відмінити.

*Порушення функції нирок.* Фармакокінетика рибавіріну змінюється у хворих із порушенням функції нирок у зв'язку зі зниженням кліренсу рибавіріну. Тому перед застосуванням препарату Рибавірін-Астрафарм рекомендується дослідити функцію нирок в усіх хворих, при цьому її бажано оцінювати за кліренсом креатиніну. Спостерігалось значне збільшення концентрації рибавіріну у плазмі крові у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові > 20 мг/л чи кліренсом креатиніну < 50 мл/хв. Тому таким пацієнтам рекомендується корекція дози препарату Рибавірін-Астрафарм.

Рівень гемоглобіну необхідно ретельно контролювати під час лікування та вживати заходів корекції у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти після трансплантації.* Безпека та ефективність застосування комбінованої схеми пегінтерферон альфа-2а плюс рибавірін не встановлені для пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні пегінтерферону альфа-2а як монотерапії чи у комбінації з препаратом Рибавірін-Астрафарм повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

*Ко-інфекція ВІЛ-вірус гепатиту С (ВГС).* Слід звернутися до інструкції для медичного застосування противірусних лікарських засобів, які можна приймати одночасно при лікуванні хронічного гепатиту С, з метою ознайомлення з тактикою лікування токсичних явищ, характерних для кожного препарату, а також можливої перехресної токсичності з рибавірином та іншими лікарськими засобами. У дослідженні NR15961 у хворих, які отримували одночасне лікування ставудином та інтерфероном з чи без рибавіріну, частота виникнення панкреатиту та/або лактоацидозу становила 3 %.

У хворих з хронічним гепатитом С та ко-інфекцією ВІЛ, які отримують вискоелективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик серйозних побічних ефектів (лактоацидоз, периферична нейропатія, панкреатит).

У хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та обширним цирозом, які отримують вискоелективну

антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик декомпенсації функцій печінки та, можливо, летального наслідку при комбінованому застосуванні з препаратом Рибавірин-Астрафарм та інтерферонами. Початковими факторами у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та цирозом, які можуть асоціюватися з декомпенсацією функцій печінки, є: підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня лужної фосфатази або зменшення кількості тромбоцитів, лікування диданозином. Тому слід проявляти обережність при вирішенні питання про одночасне застосування пегінтерферону альфа-2а і препарату Рибавірин-Астрафарм з високоефективною антиретровірусною терапією.

Одночасне лікування рибавірином та зидовудином не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії.

Під час лікування ко-інфікованих хворих необхідний ретельний моніторинг щодо виявлення симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; наприклад, показник за шкалою Чайлда-П'ю  $\geq 7$ ). Показник за шкалою Чайлда-П'ю не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів як, наприклад, непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію препаратом Рибавірин-Астрафарм у комбінації з іншими лікарськими засобами слід негайно відмінити.

Одночасне призначення препарату Рибавірин-Астрафарм та диданозину не рекомендується у зв'язку з ризиком мітохондріальної токсичності. Необхідно уникати одночасного застосування препарату Рибавірин-Астрафарм та ставудину з метою зниження ризику перехресної мітохондріальної токсичності.

*Лабораторні показники.* Перед початком лікування треба проводити стандартні гематологічні та біохімічні лабораторні дослідження (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, кількість тромбоцитів, аналіз електролітів, рівень глюкози, вміст креатиніну в сироватці крові, функціональні проби печінки, рівень сечової кислоти). Рекомендовані норми лабораторних показників до початку лікування препаратом Рибавірин-Астрафарм: гемоглобін:  $\geq 120$  г/л (у жінок);  $\geq 130$  г/л (у чоловіків).

Для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4 лімфоцитів  $< 200$  клітин/мкл недостатньо даних з ефективності та безпеки комбінованого лікування. Слід проявляти обережність при призначенні комбінованого лікування пацієнтам з низьким рівнем CD4 лімфоцитів.

Лабораторні показники слід оцінювати на 2-му і 4-му тижні терапії та періодично потому у разі необхідності.

Рівень сечової кислоти може підвищуватися при застосуванні препарату Рибавірин-Астрафарм внаслідок гемолізу. Тому у пацієнтів зі схильністю необхідно ретельно проводити моніторинг рівня сечової кислоти щодо розвитку подагри.

*Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.* Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*



Препарат Рибавірин-Астрафарм не слід застосовувати у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Потрібно докласти всіх можливих зусиль для уникнення вагітності у пацієток. Лікування препаратом Рибавірин-Астрафарм можна розпочинати лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування. Будь-який метод контрацепції може бути неефективним, тому дуже важливо, щоб жінки репродуктивного віку та їх статеві партнери використовували ефективні контрацептивні засоби під час лікування, а також протягом 4 місяців після завершення лікування; під час лікування слід проводити щомісячні стандартні тести на вагітність. При виникненні вагітності під час лікування та протягом 4 місяців після його закінчення пацієток необхідно проінформувати про суттєвий ризик тератогенної дії на плід унаслідок застосування рибавіріну.

Необхідно зробити все можливе, щоб уникнути вагітності у партнерок чоловіків, які отримують препарат Рибавірин-Астрафарм. Рибавірин накопичується внутрішньоклітинно і виводиться з організму дуже повільно. Не встановлено, чи рибавірин, міститься у спермі, чинить тератогенну дію на запліднення яйцеклітини. Пацієнтів-чоловіків та їх партнерок репродуктивного віку слід проінформувати про необхідність застосування ефективної контрацепції у період лікування рибавірином і протягом 7 місяців після його завершення. До початку лікування у жінок повинен бути негативний результат тесту на вагітність. Чоловікам слід користуватися презервативом, щоб мінімізувати передачу рибавіріну вагітним партнершам.

*Годування груддю.* Невідомо, чи проникає рибавірин у грудне молоко. У зв'язку з потенційними небажаними реакціями у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, перед початком лікування годування груддю слід припинити.

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

Препарат Рибавірин-Астрафарм не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Однак при застосуванні у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а можливий деякий вплив. Додаткову інформацію див. в інструкції для медичного застосування лікарських засобів, які застосовують у комбінації з рибавірином.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід лікування хронічного гепатиту С. Препарат Рибавірин-Астрафарм слід приймати 2 рази на добу (вранці та ввечері) під час вживання їжі. У зв'язку з тератогенним потенціалом рибавіріну капсули не слід розламувати.

Рибавірин слід застосовувати у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а. Точна доза і тривалість застосування препарату залежать від інтерферону, що застосовується.

З додатковою інформацією щодо дозування і тривалості застосування можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а у разі застосування рибавіріну у комбінації з одним із цих препаратів.

### *Лікування у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а.*

Рекомендовані дози препарату у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а, розчином для ін'єкцій, залежать від маси тіла хворого та генотипу вірусу.

Тривалість комбінованого лікування рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а залежать від генотипу вірусу. У пацієнтів з 1 генотипом ВГС, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВГС незалежно від рівня вірусного навантаження до лікування, тривалість лікування має становити 48 тижнів.

Тривалість терапії протягом 24 тижнів можна розглядати у пацієнтів:

- з генотипом 1 і початковим низьким вірусним навантаженням ( $\leq 800\ 000$  МО/мл);
- з генотипом 4, у яких на 4-му тижні результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним на 24-му тижні.

У цілому тривалість лікування протягом 24 тижнів може асоціюватися з більш високим ризиком рецидиву порівняно з тривалістю лікування 48 тижнів. У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. Зі ще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 1 і високим початковим вірусним навантаженням ( $> 800\ 000$  МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним через 24 тижні лікування, оскільки обмежені дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді.

У пацієнтів з 2 та 3 генотипом ВГС, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВГС незалежно від початкового рівня вірусного навантаження, тривалість лікування має становити 24 тижні. Можливе скорочення терапії до 16 тижнів в окремих групах пацієнтів з генотипом 2 або 3 з низьким початковим вірусним навантаженням ( $\leq 800\ 000$  МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення ВГС негативний і залишається негативним через 16 тижнів. Загалом у випадку 16-тижневого курсу вірогідність відповіді на лікування може бути меншою, а ризик рецидиву більшим, ніж у випадку 24-тижневої терапії. У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування, що відхиляється від стандартного 24-тижневого лікування, необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. Зі ще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 2 або 3 і високим початковим вірусним навантаженням ( $> 800\ 000$  МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення ВГС негативний, оскільки скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді.

Клінічні дані щодо пацієнтів з генотипом 5 і 6 обмежені, рекомендується комбінована терапія з рибавірином (1000-1200 мг) протягом 48 тижнів.

Режим дозування препарату при комбінованому лікуванні з пегінтерфероном альфа-2а для пацієнтів з ВГС

Генотип	Добова доза препарату	Тривалість лікування	Кількість капсул по 200 мг
Генотип 1, низьке вірусне навантаження зі ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 тижні або 48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
Генотип 1, високе вірусне навантаження зі ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
Генотип 4 зі ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 тижні або 48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
Генотип 1 або 4 без ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
Генотип 2 або 3, низьке вірусне навантаження зі ШВВ**	800 мг <sup>(a)</sup>	16 тижнів <sup>(a)</sup> або 24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)
Генотип 2 або 3, високе вірусне навантаження зі ШВВ**	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)
Генотип 2 або 3, без ШВВ	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)

\* Швидка вірусна відповідь (ШВВ) - відсутність РНК ВГС при визначенні через 4 тижні і через 24 тижні лікування.

\*\* Швидка вірусна відповідь (ШВВ) - негативна РНК ВГС при визначенні через 4 тижні.

Низьке вірусне навантаження -  $\leq 800\ 000$  МО/мл.

Високе вірусне навантаження -  $>800\ 000$  МО/мл.

<sup>a</sup> На даний час невідомо, чи забезпечує вища доза рибавіріну (наприклад 1000/1200 мг на добу залежно від маси тіла) більшу частоту стійкої вірусологічної відповіді, ніж доза 800 мг на добу, при скороченні тривалості лікування до 16 тижнів.

Остаточний клінічний ефект скорочення початкового курсу лікування до 16 тижнів замість 24 тижнів невідомий, враховуючи потребу у повторному лікуванні пацієнтів, які не відповіли на лікування, та пацієнтів із рецидивом.

#### Хронічний гепатит С - лікування хворих, які вже отримували лікування

Рекомендована доза препарату у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг 1 раз на тиждень становить 1000 мг на добу при масі тіла  $< 75$  кг і 1200 мг/добу при масі тіла  $\geq 75$  кг відповідно незалежно від генотипу.

При виявленні вірусу на 12 тижні лікування терапію слід припинити. Рекомендована загальна тривалість лікування становить 48 тижнів. При вирішенні питання про лікування пацієнтів з генотипом 1, які не відповіли на попереднє лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, рекомендована загальна тривалість терапії повинна становити 72 тижні.

#### Ко-інфекція ВІЛ-ВГС

Рекомендована доза препарату у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг 1 раз на тиждень протягом 48 тижнів становить: для пацієнтів з генотипом 1 ВГС при масі

тіла < 75 кг - 1000 мг/добу; у пацієнтів з генотипом 1 ВГС при масі тіла  $\geq$  75 кг - 1200 мг/добу; для пацієнтів, інфікованих іншими генотипами ВГС, - 800 мг/добу. Курс лікування тривалістю менше 48 тижнів належним чином не досліджувався.

*Прогнозованість відповіді та її відсутності у пацієнтів, які раніше не отримували лікування*

Визначення ранньої вірусологічної відповіді (зниження вірусного навантаження нижче порога визначення РНК ВГС або не менше 2 log) на 12-му тижні терапії може прогнозувати досягнення стійкої вірусологічної відповіді (таблиця 2).

Прогностична цінність вірусологічної відповіді на 12 тижні комбінованої терапії препаратом та пегінтерфероном у рекомендованому режимі

Таблиця 2

Генотип	Негативний			Позитивний		
	Відсутність відповіді на 12-му тижні	Відсутність стійкої відповіді	Прогностична цінність	Відповідь на 12-му тижні	Стійка відповідь	Прогностична цінність
Генотип 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Генотип 2 і 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Подібне негативне прогностичне значення відзначалося у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які застосовували пегінтерферон альфа-2а як монотерапію або у комбінації з рибавирином (100 % (130/130) або 98 % (83/85) відповідно). Позитивні прогностичні значення 45 % (50/110) та 70 % (59/84) відзначалися у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1 та  $\frac{2}{3}$  із супутньою ВІЛ-інфекцією, які отримували комбіноване лікування.

*Прогнозованість відповіді та її відсутності у пацієнтів, які раніше отримували лікування*

У хворих, які не відповіли на лікування, при повторному лікуванні протягом 48 або 72 тижнів було показано, що супресія вірусу на 12-му тижні (рівень РНК ВГС неможливо визначити, тобто < 50 МО/мл) є прогностичним критерієм досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Вірогідність недосягнення стійкої вірусологічної відповіді при тривалості лікування 48 або 72 тижнів, у разі відсутності вірусної супресії на 12-му тижні, становила 96 % (363 з 380) та 96 % (324 з 339) відповідно. Вірогідність досягнення стійкої вірусологічної відповіді при тривалості лікування 48 або 72 тижнів, у разі вірусної супресії на 12-му тижні, становила 35 % (20 з 57) та 57 % (57 зі 100) відповідно.

Комбіноване лікування з інтерфероном альфа-2а.

Рекомендована доза препарату у комбінації з розчином для ін'єкцій інтерферону альфа-2а залежить від маси тіла хворого (таблиця 3).

Тривалість комбінованої терапії повинна становити щонайменше 6 місяців. Тривалість комбінованого лікування у пацієнтів з 1 генотипом ВГС повинна становити 48 тижнів. У пацієнтів, інфікованих іншими генотипами ВГС, рішення про подовження лікування до 48 тижнів повинна базуватися на інших прогностичних факторах (високе початкове вірусне навантаження, чоловіча стать, вік від 40 років, поширений фіброз).

Режим дозування препарату при комбінованому лікуванні з інтерфероном альфа-2а

Таблиця 3

Маса тіла	Добова доза препарату	Тривалість лікування	Кількість капсул по 200 мг
<75 кг	1000 мг	24 або 48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері)
≥ 75 кг	1200 мг	24 або 48 тижнів	6 (3 вранці, 3 ввечері)

#### Корекція дози з огляду на небажані реакції

З додатковою інформацією щодо корекції дози і відміни лікування пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування у разі застосування Рибавіріну-Астрафарм у комбінації з одним із цих препаратів.

Якщо під час комбінованого лікування препаратом із пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2а розвинулися тяжкі небажані реакції або погіршилися лабораторні показники, необхідно змінювати дозу до повного зникнення небажаних реакцій. Рекомендації щодо корекції дози були розроблені на основі результатів клінічних досліджень (таблиця 4).

Якщо виникли ознаки непереносимості після коригування дози, слід розглянути питання про припинення лікування рибавірином або рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2а.

Таблиця 4

Рекомендації щодо корекції дози при виникненні анемії, пов'язаної з лікуванням

Лабораторні показники	Зменшити тільки дозу препарату до 600 мг на добу, якщо*	Припинити застосування препарату, якщо**
Гемоглобін у пацієнтів без серцевих захворювань в анамнезі	< 100 г/л	< 85 г/л
Гемоглобін у пацієнтів зі стабільними захворюваннями в анамнезі	Зниження гемоглобіну > 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (тривале зниження дози)	< 120 г/л, незважаючи на застосування зменшеної дози протягом 4 тижнів

\* По 1 капсулі (200 мг) вранці та по 2 капсули (200 мг) ввечері (сумарна доза 600 мг).

\*\* Після зникнення небажаних реакцій застосування препарату можна відновити в дозі 600 мг на добу, яку потім підвищувати до 800 мг на добу за рішенням лікаря. Подальше підвищення дози не рекомендується.

### Особливі групи хворих

*Застосування при порушенні функції нирок.* Застосування рибавіріну відповідно до рекомендованої схеми (залежно від маси тіла) у хворих із порушенням функції нирок супроводжувалося значним підвищенням концентрації препарату у плазмі крові. Недостатньо даних з безпеки, ефективності та фармакокінетики рибавіріну для здійснення корекції дози у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові  $> 2$  мг/дл або кліренсом креатиніну  $< 50$  мл/хв, які перебувають або не перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому Рибавірин-Астрафарм можна застосовувати даній категорії хворих лише у разі необхідності. Лікування слід розпочинати (або продовжувати у разі розвитку ниркової недостатності під час лікування) з особливою обережністю. Потрібний ретельний моніторинг рівня гемоглобіну та коригування у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

*Застосування при порушенні функції печінки.* Функція печінки не впливає на фармакокінетику рибавіріну (див. розділ «Фармакокінетика»), тому корекція дози Рибавіріну-Астрафарм для пацієнтів з порушеною функцією печінки не потрібна. Застосування пегінтерферону альфа-2а та інтерферону альфа-2а протипоказане хворим із декомпенсованим цирозом та іншими формами тяжкого порушення функції печінки.

*Застосування пацієнтам літнього віку (від 65 років).* Значущого впливу віку на фармакокінетику рибавіріну не виявлено. Однак, як і для пацієнтів більш молодого віку, перед застосуванням препарату необхідно дослідити функцію нирок.

*Застосування дітям (віком до 18 років).* У зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності застосування рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та інтерфероном альфа-2а дітям лікування препаратом не рекомендується. Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату Рибавірин-Астрафарм у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а дітям віком від 6 років обмежені.

### *Діти.*

Щодо застосування препарату Рибавірин-Астрафарм дітям необхідна оцінка співвідношення користь-ризик у кожному окремому випадку (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### **Передозування.**

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

Внаслідок великого об'єму розподілу рибавірин не виводиться значним чином за допомогою гемодіалізу.

*Лікування:* відміна препарату, симптоматична терапія.

### ***Побічні реакції***

Характерною для профілю безпеки рибавірину є гемолітична анемія, яка виникає протягом перших тижнів терапії. Гемолітична анемія, асоційована із застосуванням рибавірину, може призвести до погіршення серцевої функції та/або погіршення існуючої патології серця. У деяких пацієнтів також спостерігалось збільшення рівня сечової кислоти і непрямого білірубіну, асоційованих з гемолізом.

Використання рибавірину в комбінації з прямими противірусними засобами (ППЗ)

На основі огляду даних з безпеки, отриманих у клінічних дослідженнях у дорослих з ППЗ у комбінації з рибавірином, найчастішими побічними реакціями, виявленими як пов'язані з рибавірином, були анемія, нудота, блювання, астения, втома, безсоння, кашель, задишка, свербіж шкіри та висип. За винятком анемії, більшість цих побічних реакцій не були серйозними і зникали без припинення лікування.

Побічні реакції, зазначені у даному розділі, спостерігалися в клінічних дослідженнях та/або отримані зі спонтанних повідомлень в основному при застосуванні рибавірину у комбінації з інтерфероном альфа-2а або пегінтерфероном альфа-2а.

Побічні реакції у пацієнтів, які отримували рибавірин у комбінації з інтерфероном альфа-2а, загалом були однаковими з такими, що відзначалися при застосуванні рибавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а.

Див. також інструкцію для медичного застосування лікарських засобів, з якими рибавірин застосовується у комбінації.

### **Хронічний гепатит С**

Найбільш поширені побічні реакції при комбінованому лікуванні рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а у дозі 180 мкг були виражені, як правило, легко або помірно і не потребували корекції дози або відміни препарату.

-

### **Хронічний гепатит С у пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію**

У цілому профіль безпеки препарату Рибавірин-Астрафарм у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівняним з таким у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У клінічному дослідженні, яке включало 48- або 72-тижневе лікування пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни пегінтерферону альфа-2а та рибавірину у 6 % та 7 % відповідно, при тривалості лікування 48 тижнів та у 12 % і 13 % відповідно при тривалості лікування 72 тижні. Аналогічно,

у пацієнтів з цирозом або переходом у цироз частота відміни терапії пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином була вищою у групі хворих, які отримували лікування протягом 72 тижнів, ніж у групі хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів. У дослідження не включали пацієнтів, яким було відмінено попереднє лікування (пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином) у зв'язку з гематологічною токсичністю.

В іншому клінічному дослідженні пацієнти, які не відповіли на попередню терапію, з поширеним фіброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рівнем тромбоцитів не більше  $50000/\text{мм}^3$  отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів, відзначених у перші 20 тижнів дослідження, належала анемія (рівень гемоглобіну становив  $< 100 \text{ г/л}$ ), нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів становила  $< 750/\text{мм}^3$ ) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів була  $< 50000/\text{мм}^3$ ).

### Ко-інфекція ВІЛ-хронічний гепатит С

Профіль безпеки пегінтерферону альфа-2а у режимі монотерапії або у комбінації з рибавірином у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС був порівнюваним з таким у пацієнтів з ВГС. До інших небажаних явищ, які виникали у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС при комбінованому лікуванні пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином, належать: гіперлактацидемія/лактоацидоз, грип, пневмонія, емоційна лабільність, апатія, фаринголарингеальний біль, хейліт, набута ліподистрофія і хроматурія. Терапія пегінтерфероном альфа-2а асоціювалася зі зниженням абсолютної кількості CD4 лімфоцитів у перші 4 тижні лікування без зміни їх відсоткового вмісту. Кількість CD4 лімфоцитів поверталася до початкового рівня після зниження дози або відміни терапії. Призначення пегінтерферону альфа-2а не мало негативного впливу на показник вірусного навантаження ВІЛ під час терапії і в період спостереження після завершення терапії. Дані про застосування пацієнтам із кількістю CD4 лімфоцитів менше 200 клітин/мкл обмежені (див. інструкцію для медичного застосування для пегінтерферону альфа-2а).

### Побічні реакції при комбінованій терапії препаратом Рибавірин-Астрафармі пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а у пацієнтів з вірусним гепатитом С

*Інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, кандидоз порожнини рота, простий герпес, інфекції нижніх дихальних шляхів, пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри, ендокардит, зовнішній отит.

*З боку системи крові:* анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, панцитопенія, апластична анемія, справжня еритроцитарна аплазія.

*З боку імунної системи:* саркоїдоз, тиреоїдит, анафілаксія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, ідіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура, відторгнення трансплантата печінки і нирок, хвороба Фогта-Коянагі-Харада.

*З боку ендокринної системи:* гіпотиреоз, гіпертиреоз, цукровий діабет.

*З боку метаболізму:* анорексія, дегідратація.

*З боку психіки:* депресія, безсоння, зміна настрою, емоційні розлади, тривожність, агресивність, нервозність, зниження лібідо, суїцидальні думки, галюцинації, гнів, суїцид, психічні розлади, манія, біполярні розлади, гоміцидальні ідеї.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, порушення концентрації уваги, порушення пам'яті, синкопальні стани, слабкість, мігрень, гіпестезія, гіперестезія, парестезія,



тремор, порушення смакових відчуттів, нічні кошмари, сонливість, периферична нейропатія, кома, судоми, параліч лицьового нерва, церебральна ішемія.

*З боку органів зору:* порушення зору, біль в очному яблуку, запальні захворювання очей, ксерофтальмія, крововилив у сітківку, оптична нейропатія, набряк диска зорового нерва, ураження судин сітківки, ретинопатія, виразка рогівки, втрата зору, серйозні випадки відшарування сітківки.

*З боку органів слуху:* вертиго, біль у вусі, дзвін у вухах, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, серцебиття, периферичні набряки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, перикардит, припливи, артеріальна гіпотензія/гіпертензія, крововилив у головний мозок, васкуліти.

*З боку дихальної системи:* диспное (задишка), кашель, диспное (задишка) при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, набряки пазух, закладеність носа, риніт, біль у горлі, свистяче дихання, інтерстиційний пневмоніт (включаючи випадки з летальним наслідком), емболія легеневої артерії.

*З боку травного тракту:* діарея, нудота, біль у животі, блювання, диспепсія, дисфагія, укривання виразками слизової оболонки ротової порожнини, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, метеоризм, запор, сухість слизової оболонки ротової порожнини, шлунково-кишкова кровотеча, хейліт, гінгівіт, пептична виразка, панкреатит, ішемічний коліт, виразковий коліт, пігментація язика.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, печінкова недостатність, холангіт, жирова дистрофія печінки.

*З боку шкіри:* алопеція, дерматит, свербіж, сухість шкіри, висипання, підвищене потовиділення, псоріаз, кропив'янка, екзема, шкірні реакції, реакції фотосенсибілізації, нічна пітливість, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.

*З боку кістково-м'язової системи:* міалгія, артралгія, біль у спині, артрит, м'язова слабкість, біль у кістках, біль у шиї, кістково-м'язовий біль, м'язові судоми, міозит, рабдоміоліз.

*З боку сечовидільної системи:* ниркова недостатність, нефротичний синдром.

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція.

*Загальні розлади:* гарячка, озноб, біль, астенія, втома, подразливість, біль у грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, загальмованість, припливи, спрага.

*Лабораторні показники:* зниження маси тіла.

*Травми та отруєння:* передозування речовини.

-

Лабораторні показники

У дослідженнях застосування рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або

інтерфероном альфа-2а більшість випадків зміни лабораторних показників коригувалися за допомогою зміни дози. При комбінованій терапії рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а спостерігалось підвищення активності аланінтрансамінази (АЛТ), що призводило до зменшення дози або припинення лікування.

Гемоліз є специфічним проявом токсичності терапії рибавірином. Зниження рівня гемоглобіну < 100 г/л спостерігалось у хворих, які отримували комбіноване лікування рибавірином у дозі 1000/1200 мг і пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів, і у хворих, які отримували комбіноване лікування рибавірином та інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні рибавірину 800 мг і пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів гемоглобін зменшувався до < 100 г/л. У більшості випадків зниження рівня гемоглобіну реєструвалося на початку лікування і стабілізувалося одночасно з компенсаторним збільшенням числа ретикулоцитів.

У більшості випадків анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія були легкого ступеня (I ступеня відповідно до ВООЗ). Були зареєстровані зміни лабораторних показників II ступеня відповідно до ВООЗ для гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів. Помірного ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів  $0,749-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) і тяжка (абсолютна кількість нейтрофілів <  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтропенія спостерігалася у пацієнтів, які отримували рибавірин у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів.

Збільшення рівня сечової кислоти і непрямого білірубіну, асоційовані з гемолізом, спостерігалось у деяких пацієнтів, які отримували рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а. При цьому значення цих лабораторних показників повернулися до початкового рівня протягом 4 тижнів після завершення лікування. Рідко (у 2 з 755 пацієнтів) це асоціювалося з клінічними проявами (гостра подагра).

*Лабораторні показники при коінфекції ВІЛ-ВГС.* Незважаючи на те, що явища гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія) у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС виникають частіше, більшість з них корегується зміною дози і використанням факторів росту. Потреба у передчасній відміні терапії виникає рідко. Зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче  $500 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалось у пацієнтів, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а і комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а. Зниження тромбоцитів нижче  $50000 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалось у пацієнтів при монотерапії пегінтерфероном альфа-2а і комбінованій терапії. У хворих, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а, і у хворих, які отримували комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а, була зареєстрована анемія (гемоглобін < 100 г/л).

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Астрафарм», Україна.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.