

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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

Склад:

діюча речовина: ribavirin;

1 капсула містить рибавіріну 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 (Е 171), індигокармін блакитний (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 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 рибавіріну 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_{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_{tf} і $C_{\max}$ збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності відбувалося за рахунок повільного транзиту або змінений 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^2 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 $1,5 \text{ мкг/кг}$ 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 рибавіріну 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 ≥ 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 рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a, інтерфероном альфа-2b і антацидами. Концентрації рибавіріну 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 рибавіріну) 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 Р450. Рибавірин не пригнічує ферменти системи цитохрому Р450. 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 Р450.

Антацидні засоби. Біодоступність рибавіріну у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містить сполучення магнію і алюмінію або симетикон, показник АUC 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 імунodefіциту 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 імунodefіциту 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 протівірусної терапії вірусного гепатиту С і одночасно призначеного азатіоприну і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів.

Комбіноване лікування препаратом Рибавірин-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 Рибавірин-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 Рибавірин-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 Рибавірин-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 Рибавірин-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 рибавірин не встановлені для пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні пегінтерферону альфа-2а як монотерапії чи у комбінації з препаратом Рибавірин-Астрафарм повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

Ко-інфекція ВІЛ-вірус гепатиту С (ВГС). Слід звернутися до інструкції для медичного застосування протівірусних 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 високоефективну 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 високоефективну

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 ≥ 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: ≥ 120 г/л (у жінок); ≥ 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 потім 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 пацієнок. 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 пацієнок 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 ^(a)	16 тижнів ^(a) 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.

^a 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 ≥ 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 ≥ 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 рибавірином (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 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 продовження 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 рибавіріну є гемолітична анемія, яка виникає протягом перших тижнів терапії. Гемолітична анемія, асоційована із застосуванням рибавіріну, 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.

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

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

Див. також інструкцію для медичного застосування лікарських засобів, з якими рибавірін 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 Рибавірін-Астрафарм у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівнянним 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 рибавіріну 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/мм³ отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів, відзначених у перші 20 тижнів дослідження, належала анемія (рівень гемоглобіну становив < 100 г/л), нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів становила < 750/мм³) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів була < 50000/мм³).

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 рибавіріну 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 (І ступеня відповідно до ВООЗ). Були зареєстровані зміни лабораторних показників ІІ 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, спостерігалася 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 $500 \text{ клітин}/\text{мм}^3$ спостерігалася у пацієнтів, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а і комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а. Зниження тромбоцитів нижче $50000 \text{ клітин}/\text{мм}^3$ спостерігалася 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 $< 100 \text{ г/л}$).

-

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РибавИрин-Астрафарм

(RIBAVIRIN-ASTRAPHARM)

Состав:

действующее вещество: ribavirin;

1 капсула содержит рибавирина в пересчете на 100 % вещество 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный;

состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), индигокармин голубой (Е 132), хинолиновый желтый (Е 104).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы с полусферическими концами: корпус белого цвета, крышечка зеленого цвета; содержимое капсул – порошок белого ил почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, за исключением ингибиторов обратной транскриптазы. Код АТХ J05A B04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рибавирин – синтетический аналог нуклеозидов, активный *in vitro* относительно некоторых РНК- и ДНК-вирусов. Механизм, благодаря которому рибавирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b влияет на вирус гепатита С, неизвестен. Монотерапия рибавирином хронического гепатита С не приводит к элиминации вируса (РНК-вируса гепатита С) или улучшения гистологической картины печени после 6-12 месяцев терапии и в течение 6 месяцев периода дальнейшего наблюдения. Однако комбинация рибавирина с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в ходе клинических исследований привела к повышению уровня ответа на лечение по сравнению с монотерапией пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b.

Фармакокинетика.

Рибавирин легко всасывается после приема внутрь разовой дозы ($T_{\max}=1,5$ часа) и быстро распределяется по организму. Фаза выведения из организма достаточно длительная. Полупериоды всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05; 3,73 и 79 часов соответственно. Рибавирин всасывается интенсивно; только приблизительно 10 % меченой дозы выводится с фекалиями. Однако абсолютная биодоступность составляет приблизительно 45-65 %, что, возможно, связано с метаболизмом первого прохождения. Существует линейная зависимость между дозой и показателем биодоступности ($AUC_{0-\infty}$) при приеме разовых доз рибавирина в количестве от 200 мг до 1200 мг. Объем распределения

составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы крови.

Перенос рибавирина неплазменным путем было исследовано особенно детально относительно эритроцитов; было показано, что в общем транспортирование происходит при участии уравновешенного нуклеозидного переносчика типа e_s . Этот вид переносчика присутствует практически во всех типах клеток и может быть фактором, обуславливающим большой объем распределения рибавирина. Соотношение концентрации рибавирина цельная кровь/плазма составляет приблизительно 60:1; остаток рибавирина в цельной крови существует в виде нуклеотидов рибавирина, изолированных в эритроцитах.

Рибавирин метаболизируется двумя путями: обратимым фосфорилированием и деградационным превращением, в которое входят дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Сам рибавирин и его метаболиты – триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота – выводятся из организма с мочой.

Была продемонстрирована высокая фармакокинетическая проходимость рибавирина после его однократного перорального применения как у одного пациента, так и между разными пациентами (вариабельность величин площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) у одного пациента составляет приблизительно 30 %), что может объясняться интенсивным метаболизмом первого прохождения и значительным перенесением в кровеносном русле и за его пределы.

При многократном применении рибавирин экстенсивно кумулируется в плазме крови; соотношение показателей биодоступности (AUC_{12h}) при многократном и однократном приеме равно 6. При пероральном приеме (600 мг 2 раза в сутки) стационарная концентрация рибавирина в плазме крови достигала до конца 4-го недели; при этом она составляла приблизительно 2,2 нг/мл. После прекращения приема период полувыведения составлял приблизительно 298 часов, что, возможно, говорит о его медленном выведении из внеплазменных структур.

Способность проникать в семенную жидкость. Изучалась способность рибавирина проникать в семенную жидкость. Концентрация рибавирина в семенной жидкости приблизительно в 2 раза выше, чем в сыворотке крови. Однако системная экспозиция рибавирина у женщины после полового контакта с мужчиной, который получает лечение, остается очень ограниченной по сравнению с терапевтическими концентрациями рибавирина в плазме крови.

Влияние еды. Биодоступность однократной пероральной дозы рибавирина повышается при одновременном употреблении еды с высоким содержанием жиров (оба показателя AUC_{0-12h} и C_{max} увеличиваются на 70 %). Возможно, повышение биодоступности происходило за счет медленного транзита или измененной pH. В клиническом исследовании эффективности для достижения максимальной плазменной концентрации рибавирина пациентам было предложено принимать рибавирин вместе с едой.

Функции почек. У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика рибавирина при однократном приеме изменяется (показатели AUC_{0-12h} и C_{max} увеличиваются) по сравнению с контролем (КК > 90 мл/мин). Это изменение прежде всего обусловлено снижением существующего клиренса у таких больных. Концентрации рибавирина не претерпевают существенных изменений при гемодиализе.

Функции печени. Фармакокинетика применения однократной дозы рибавирина пациентам с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени (класс А, В или С по классификации Чайлда-Пью) аналогичная фармакокинетика рибавирина у здоровых

добровольцев контрольной группы.

Пациенты пожилого возраста (с 65 лет). Специального фармакокинетического анализа для пациентов пожилого возраста не проводили. Однако в популяционном фармакокинетическом исследовании возраст не был одним из основных факторов, влияющих на кинетику рибавирина; основным таким фактором является функция почек.

Популяционный фармакокинетический анализ проводили с использованием данных исследований относительно уровней концентрации в сыворотке крови (при периодическом заборе образцов). Разработанная модель клиренса показала, что основными ковариатами являются масса тела, пол, возраст и уровень креатинина в сыворотке крови. У мужчин клиренс проявился приблизительно на 20 % выше, чем у женщин. Клиренс увеличивался в зависимости от массы тела и уменьшался у пациентов старше 40 лет. Из-за существования значительной вариабельности величин, которая не учитывалась в этой модели, влияние этих ковариатов на клиренс рибавирина имеет небольшое клиническое значение.

-

Дети

Рибавирин-Астрафарм в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b

Фармакокинетические свойства рибавирина и пегинтерферона альфа-2b при многократном применении оценивали на протяжении клинического исследования у детей с хроническим гепатитом С.

По расчетам, у детей, которым вводят пегинтерферон альфа-2b в дозе 60 мкг/м² в неделю, скорректированной по площади поверхности тела, логарифмически трансформированное соотношение системного действия на протяжении интервала между введениями на 58 % (90- % доверительный интервал: 141-177 %) превышает величину, которая наблюдалась у взрослых пациентов при дозе 1,5 мкг/кг в неделю. В этом исследовании фармакокинетика препарата (нормализованная по дозе) не отличалась от данных, полученных в предварительном исследовании при применении рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b как для детей, так и для взрослых пациентов.

Рибавирин-Астрафарм в комбинации с интерфероном альфа-2b

Фармакокинетика Рибавирина-Астрафарм и интерферона альфа-2b (нормализованная по дозе) не отличалась у взрослых и детей от 5 до 16 лет.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение хронического гепатита С (ХГС) в комбинации с другими лекарственными средствами.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к рибавирину или к любому из вспомогательных веществ.

- Тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, которые наблюдаются в течение 6 месяцев до начала лечения.
- Тяжелые изнурительные заболевания.
- Хроническая почечная недостаточность или клиренс креатинина < 50 мл/мин и/или состояния, требующие проведения гемодиализа.
- Тяжелые нарушения функции печени (степень В или С по классификации Чайлда-Пью) или декомпенсированный цирроз печени.
- Назначение пегинтерферона альфа-2b противопоказано пациентам, ко-инфицированным вирусом гепатита С/ВИЧ, с циррозом печени и нарушением функции печени ≥ 6 баллов по классификации Чайлда-Пью.
- Наличие анамнестических или клинических данных о тяжелом психическом расстройстве в частности о тяжелой депрессии, суицидальных мыслях или попытке самоубийства у детей.
- Аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе (в связи с комбинацией с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b).
- Гемоглобинопатии (например таласемия, серповидноклеточная анемия).
- Период беременности. Лечение препаратом Рибавирин-Астрафарм можно начинать только после получения отрицательного теста на беременность непосредственно перед началом лечения.
- Период кормления грудью.
- Мужчины, женщины которых являются беременными.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственных средств, применяемых в комбинации с рибавирином.

Исследования взаимодействий проводили при участии только взрослых пациентов.

Проводили исследования относительно взаимодействия рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2a, интерфероном альфа-2b и антацидами. Концентрации рибавирина сравнимы при монотерапии и в комбинации с пегинтерфероном альфа-2a или интерфероном альфа-2b.

После окончания лечения препаратом Рибавирин-Астрафарм период потенциального взаимодействия длится до 2 месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) в связи с длительным периодом полувыведения.

Результаты исследований *in vitro* при применении препаратов микросом печени человека и печени животных свидетельствуют о том, что метаболизм рибавирина не опосредован ферментом системы цитохрома P450. Рибавирин не угнетает ферменты системы цитохрома P450. В токсикологических исследованиях не были получены данные о том, что рибавирин

является индуктором печеночных ферментов. В связи с этим существует минимальный потенциал взаимодействий, связанных с системой ферментов P450.

Антацидные средства. Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг снижалась при одновременном приеме антацидного препарата, содержащего соединения магния и алюминия или симетикон, показатель AUC уменьшился на 14 %. Возможно, снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано задержкой транспортирования рибавирина или изменением pH. Считается, что это взаимодействие не имеет клинического значения.

Нуклеозидные аналоги. Было показано, что рибавирин *in vitro* угнетает фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническое значение этих данных неизвестно. Однако эти данные свидетельствуют о возможности того, что одновременное применение препарата Рибавирин-Астрафарм с зидовудином или ставудином может привести к увеличению ВИЧ-виремии в плазме крови. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг уровня РНК вируса иммунодефицита человека в плазме крови пациентов, получающих одновременное лечение препаратом Рибавирин-Астрафарм с любым из этих двух препаратов: зидовудином и/или ставудином. При повышении уровня РНК вируса иммунодефицита человека вопрос об одновременном применении препарата Рибавирин-Астрафарм с ингибиторами обратной транскриптазы необходимо пересмотреть.

Диданозин. Не рекомендуется одновременный прием рибавирина и диданозина. Экспозиция диданозина или его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) *in vitro* повышается при одновременном применении диданозина и рибавирина. Совместное применение этих препаратов может привести к печеночной недостаточности с летальным исходом, периферической нейропатии, панкреатиту и симптоматической гиперлактатемии или лактоацидозу.

Азатиоприн. Рибавирин, угнетая инозинмонофосфатдегидрогеназу, может влиять на метаболизм азатиоприна, что может приводить к кумуляции 6-метилтиоинозин монофосфата, ассоциированной с миелотоксичностью у больных, получающих азатиоприн. Следует избегать одновременного применения препарата Рибавирин-Астрафарм и пегинтерферона альфа-2а с азатиоприном. В отдельных случаях при преимуществе пользы одновременного применения рибавирина и азатиоприна над потенциальным риском рекомендуется тщательный мониторинг гематологических показателей с целью выявления миелотоксичности, при развитии которой лечение данными препаратами необходимо прекратить.

Больные с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС. Не обнаруживалось выраженных признаков взаимодействия у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, которые завершили 12-недельное подисследование фармакокинетики с изучения влияния рибавирина на внутриклеточное фосфорилирование некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ламивудина и зидовудина или ставудина). Однако из-за значительной вариабельности доверительные интервалы были достаточно широкими. Сопутствующее применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы не влияло на экспозицию рибавирина в плазме крови.

Усиление анемии, ассоциированной с лечением рибавирином, наблюдалось при одновременном применении зидовудина в схеме терапии ВИЧ-инфекции, хотя точный механизм этого явления неизвестен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском анемии. При возникновении анемии на протяжении одновременного применения рибавирина и зидовудина необходимо рассмотреть вопрос о замене зидовудина в комбинированной антиретровирусной схеме. Это особенно важно для пациентов с наличием в анамнезе анемии, вызванной зидовудином.

Особенности применения.

Препарат Рибавирин-Астрафарм нельзя применять в качестве монотерапии.

Комбинированная терапия рибавирином и пегинтерфероном альфа

Зарегистрировано несколько серьезных побочных реакций, ассоциированных с комбинированной терапией рибавирином и пегинтерфероном альфа, включающие:

- тяжелые эффекты со стороны центральной нервной системы (такие как депрессия, суицидальные идеи и попытки самоубийства, агрессивное поведение);
- тяжелые расстройства со стороны органов зрения;
- расстройства со стороны зубов и пародонта;
- угнетение роста у детей, которое может быть обратимым у некоторых пациентов.

До начала лечения следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения пегинтерферона альфа относительно рекомендаций по мониторингу и лечебной тактики этих побочных реакций.

Риск тератогенного действия (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Перед началом лечения рибавирином врач должен в полном объеме проинформировать пациентов о тератогенном действии рибавирина, необходимости применения надежной и длительной контрацепции, о вероятности неэффективности методов контрацепции и возможных последствиях беременности в случае ее возникновения во время терапии рибавирином. Относительно лабораторного мониторинга беременности см. «Лабораторные показатели» в этом разделе инструкции.

Канцерогенность. В некоторых исследованиях генотоксичности *in vivo* и *in vitro* было выявлено мутагенное действие рибавирина. Потенциальное канцерогенное действие рибавирина не может быть исключено.

Гемодиализ и сердечно-сосудистая система. Снижение уровня гемоглобина до < 100 г/л было зарегистрировано не более чем у 15 % больных, получающих лечение на протяжении 48 недель рибавирином в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а, и не более чем у 19 % больных – в комбинации с интерфероном альфа-2а. При комбинированном применении рибавирина в дозе 800 мг и пегинтерферона альфа-2а на протяжении 24 недель у больных уровень гемоглобина уменьшался до < 100 г/л. Риск развития анемии выше у женщин. Хотя рибавирин не оказывает непосредственного действия на сердечно-сосудистую систему, анемия, ассоциированная с применением рибавирина, может ухудшать сердечную функцию и/или приводить к обострению ишемической болезни сердца. Поэтому препарат Рибавирин-Астрафарм следует с осторожностью применять пациентам с заболеваниями сердца.

Кардиальный статус необходимо оценивать до начала лечения и проводить клинический мониторинг на протяжении терапии. При ухудшении функции сердца лечение рибавирином следует прекратить. Больных с застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями в анамнезе или в данное время необходимо тщательно наблюдать. Пациентам с заболеваниями сердца рекомендуется проводить электрокардиографию до и во время курса лечения. Сердечные аритмии (преимущественно наджелудочковые), как правило, отвечают на стандартное лечение, однако может возникнуть необходимость прекращения лечения.

Есть данные о возникновении панцитопении и угнетения костного мозга на протяжении 3-7

недель после сопутствующего применения рибавирина и пегинтерферона с азатиоприном. Указанные проявления миелотоксичности были обратимыми на протяжении 4-6 недель после отмены противовирусной терапии вирусного гепатита С и одновременно назначенного азатиоприна и не повторялись после продолжения лечения отдельно каждым из препаратов.

Комбинированное лечение препаратом Рибавирин-Астрафарм и пегинтерфероном альфа-2а в случае хронического гепатита С, когда предыдущая терапия была неэффективна, достаточно не изучались у больных, у которых предварительное лечение было прекращено из-за гематологических побочных явлений. При решении вопроса о повторном лечении врачу необходимо тщательно оценить преимущества и риск.

Реакции гиперчувствительности немедленного типа. При развитии острой реакции гиперчувствительности (такой как крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) препарат Рибавирин-Астрафарм следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение. Быстропроходящие высыпания не требуют отмены терапии.

Функция печени. При развитии декомпенсации функции печени во время лечения препаратом Рибавирин-Астрафарм в комбинации с другими лекарственными средствами следует прекратить терапию. При прогрессирующем и клинически значимом повышении уровня АЛТ, несмотря на снижение дозы, или при одновременном повышении уровня прямого билирубина лечение следует отменить.

Нарушение функции почек. Фармакокинетика рибавирина меняется у больных с нарушением функции почек в связи со снижением клиренса рибавирина. Поэтому перед применением препарата Рибавирин-Астрафарм рекомендуется исследовать функцию почек у всех больных, при этом ее желательно оценивать по клиренсу креатинина. Наблюдалось значительное увеличение концентрации рибавирина в плазме крови у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови более 20 мг/л или клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Поэтому таким пациентам рекомендуется коррекция дозы препарата Рибавирин-Астрафарм.

Уровень гемоглобина необходимо тщательно контролировать во время лечения и использовать мер коррекции в случае необходимости на протяжении всего периода лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты после трансплантации. Безопасность и эффективность применения комбинированной схемы пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин не установлены для пациентов с трансплантацией печени и других органов. При применении пегинтерферона альфа-2а в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом Рибавирин-Астрафарм сообщалось о случаях отторжения трансплантата печени и почек.

Ко-инфекция ВИЧ-вирус гепатита С (ВГС). Следует обратиться к инструкции для медицинского применения противовирусных лекарственных средств, которые можно принимать одновременно при лечении хронического гепатита С, с целью ознакомления с тактикой лечения токсических явлений, характерных для каждого препарата, а также возможной перекрестной токсичности с рибавирином и другими лекарственными средствами. В исследовании NR15961 у больных, получающих одновременное лечение ставудином и интерфероном с или без рибавирина, частота возникновения панкреатита и/или лактоацидоза составила 3 %.

У больных с хроническим гепатитом С и ко-инфекцией ВИЧ, получающих высокоэффективную антиретровирусную терапию, может быть повышен риск серьезных побочных эффектов (лактоацидоз, периферическая нейропатия, панкреатит).

У больных с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС и обширным циррозом, получающих высокоэффективную антиретровирусную терапию, может быть повышен риск декомпенсации функций печени и, возможно, летального исхода при комбинированном применении с препаратом Рибавирин-Астрафарм и интерферонами. Начальными факторами у больных с коинфекцией ВИЧ-ВГС и циррозом, которые могут ассоциироваться с декомпенсацией функций печени, являются: повышение уровня билирубина в сыворотке крови, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня щелочной фосфатазы или уменьшение количества тромбоцитов, лечение диданозином. Поэтому следует проявлять осторожность при решении вопроса об одновременном применении пегинтерферона альфа-2а и препарата Рибавирин-Астрафарм с высокоэффективной антиретровирусной терапией.

Одновременное лечение рибавирином и зидовудином не рекомендуется в связи с повышенным риском анемии.

Во время лечения ко-инфицированных больных необходим тщательный мониторинг относительно выявления симптомов печеночной декомпенсации (включая асцит, энцефалопатию, кровотечение из варикозно расширенных вен, нарушение синтетической функции печени; например, показатель по шкале Чайлда-Пью ≥ 7). Показатель по шкале Чайлда-Пью не всегда достоверно отображает наличие печеночной декомпенсации и может изменяться под влиянием таких факторов как, например, непрямая гипербилирубинемия, гипоальбуминемия вследствие медикаментозной терапии. При развитии печеночной декомпенсации терапию препаратом Рибавирин-Астрафарм в комбинации с другими лекарственными средствами следует немедленно отменить.

Одновременное назначение препарата Рибавирин-Астрафарм и диданозина не рекомендуется в связи с риском митохондриальной токсичности. Необходимо избегать одновременного применения препарата Рибавирин-Астрафарм и ставудина с целью снижения риска перекрестной митохондриальной токсичности.

Лабораторные показатели. Перед началом лечения нужно проводить стандартные гематологические и биохимические лабораторные исследования (общий клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов, количество тромбоцитов, анализ электролитов, уровень глюкозы, содержание креатинина в сыворотке крови, функциональные пробы печени, уровень мочевого кислоты). Рекомендуемые нормы лабораторных показателей до начала лечения препаратом Рибавирин-Астрафарм: гемоглобин: ≥ 120 г/л (у женщин); ≥ 130 г/л (у мужчин).

Для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС с количеством CD4 лимфоцитов < 200 клеток/мкл недостаточно данных по эффективности и безопасности комбинированного лечения. Следует проявлять осторожность при назначении комбинированного лечения пациентам с низким уровнем CD4 лимфоцитов.

Лабораторные показатели следует оценивать на 2 и 4 неделе терапии и периодически после нее в случае необходимости.

Уровень мочевого кислоты может повышаться при применении препарата Рибавирин-Астрафарм вследствие гемолиза. Поэтому у пациентов со склонностью необходимо тщательно проводить мониторинг уровня мочевого кислоты относительно развития подагры.

Утилизация неиспользованного препарата и препарата с просроченным сроком годности. Попадание препарата во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Препарат не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так

называемую «систему забора отходов» при наличии таковой.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат Рибавирин-Астрафарм не следует применять в период беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Нужно приложить все возможные усилия для избегания беременности у пациенток. Лечение препаратом Рибавирин-Астрафарм можно начинать только после получения негативного теста на беременность непосредственно перед началом лечения. Любой метод контрацепции может быть неэффективным, поэтому очень важно, чтобы женщины репродуктивного возраста и их половые партнеры использовали эффективные контрацептивные средства во время лечения, а также на протяжении 4 месяцев после завершения лечения; во время лечения следует проводить ежемесячные стандартные тесты на беременность. При возникновении беременности во время лечения и на протяжении 4 месяцев после его окончания пациенток необходимо проинформировать о существенном риске тератогенного действия на плод вследствие применения рибавирина.

Необходимо сделать все возможное, чтобы избежать беременности у партнерш мужчин, которые получают препарат Рибавирин-Астрафарм. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Не установлено, оказывает ли содержащийся в сперме рибавирин тератогенное действие на оплодотворение яйцеклетки. Пациентов-мужчин и их партнерш репродуктивного возраста следует проинформировать о необходимости применения эффективной контрацепции в период лечения рибавирином и на протяжении 7 месяцев после его окончания. До начала лечения у женщин должен быть отрицательный результат теста на беременность. Мужчинам следует пользоваться презервативом, чтобы минимизировать передачу рибавирина беременным партнершам.

Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли рибавирин в грудное молоко. В связи с потенциальными нежелательными реакциями у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, перед началом лечения кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат Рибавирин-Астрафарм не влияет или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Однако при применении в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а возможно некоторое влияние. Дополнительную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, которые применяют в комбинации с рибавирином.

Способ применения и дозы.

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита С. Препарат Рибавирин-Астрафарм следует принимать 2 раза в сутки (утром и вечером) во время употребления пищи. В связи с тератогенным потенциалом рибавирина капсулы не следует разламывать.

Рибавирин следует применять в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном

альфа-2а. Точная доза и длительность применения препарата зависит от применяемого интерферона.

С дополнительной информацией относительно дозирования и длительности применения можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению пегинтерферона альфа-2а или интерферона альфа-2а в случае применения рибавирина в комбинации с одним из этих препаратов.

Лечение в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а.

Рекомендуемые дозы препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а, раствором для инъекций, зависит от массы тела больного и генотипа вируса.

Длительность комбинированного лечения рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а зависит от генотипа вируса. У пациентов с 1 генотипом ВГС, у которых через 4 недели терапии проявляется РНК ВГС независимо от уровня вирусной нагрузки до лечения, длительность лечения должна составлять 48 недель.

Длительность терапии на протяжении 24 недель можно рассматривать у пациентов:

- с генотипом 1 и начальной низкой вирусной нагрузкой ($\leq 800\,000$ МЕ/мл);
- с генотипом 4, у которых на 4-й неделе результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным на 24-й неделе.

В целом длительность лечения на протяжении 24 недель может ассоциироваться с более высоким риском рецидива по сравнению с длительностью лечения 48 недель. У таких пациентов при решении вопроса о длительности лечения необходимо учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные прогностические факторы, в частности степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении длительности терапии у пациентов с генотипом 1 и высокой начальной вирусной нагрузкой ($> 800\,000$ МЕ/мл), у которых через 4 недели терапии результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным через 24 недели лечения, поскольку ограниченные данные свидетельствуют, что сокращение длительности терапии может отрицательно повлиять на стойкость вирусологического ответа.

У пациентов с 2 и 3 генотипом ВГС, у которых через 4 недели терапии проявляется РНК ВГС независимо от начального уровня вирусной нагрузки, длительность лечения должна составлять 24 недели. Возможное сокращение терапии до 16 недель в отдельных группах пациентов с генотипом 2 или 3 с низкой начальной вирусной нагрузкой ($\leq 800\,000$ МЕ/мл), у которых через 4 недели терапии результат определения ВГС отрицательный и остается отрицательным через 16 недель. В общем в случае 16-недельного курса вероятность ответа на лечение может быть меньше, а риск рецидива больше, чем в случае 24-недельной терапии. У таких пациентов при решении вопроса о длительности лечения, которое отклоняется от стандартного 24-недельного лечения, необходимо учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные прогностические факторы, в частности степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении длительности терапии у пациентов с генотипом 2 или 3 и высокой начальной вирусной нагрузкой ($> 800\,000$ МЕ/мл), у которых через 4 недели терапии результат определения ВГС отрицательный, так как сокращение длительности терапии может очень отрицательно повлиять на стойкость вирусологического ответа.

Клинические данные относительно пациентов с генотипом 5 и 6 ограничены, рекомендуется

комбинированная терапия с рибавирином (1000-1200 мг) в течение 48 недель.

Режим дозирования препарата при комбинированном лечении с пегинтерфероном альфа-2а для пациентов с ВГС

Таблица 1

Генотип	Суточная доза препарату	Длительность лечения	Количество капсул по 200 мг
Генотип 1, низкая вирусная нагрузка с БВО*	< 75 кг = 1000 мг ³ 75 кг = 1200 мг	24 недели или 48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 1, высокая вирусная нагрузка с БВО*	< 75 кг = 1000 мг ³ 75 кг = 1200 мг	48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 4 с БВО*	< 75 кг = 1000 мг ³ 75 кг = 1200 мг	24 недели или 48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 1 или 4 без БВО*	< 75 кг = 1000 мг ³ 75 кг = 1200 мг	48 недель	5 (2 утром; 3 вечером) 6 (3 утром; 3 вечером)
Генотип 2 или 3, низкая вирусная нагрузка с БВО**	800 мг ^(a)	16 недель ^(a) или 24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)
Генотип 2 или 3, высокая вирусная нагрузка с БВО**	800 мг	24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)
Генотип 2 или 3, без БВО	800 мг	24 недели	4 (2 утром; 2 вечером)

* Быстрый вирусный ответ (БВО) – отсутствие РНК ВГС при определении через 4 недели и через 24 недели лечения.

** Быстрый вирусный ответ (БВО) – отрицательная РНК ВГС при определении через 4 недели.

Низкая вирусная нагрузка – ≤ 800 000 МЕ/мл.

Высокая вирусная нагрузка – >800 000 МЕ/мл.

^a На данное время неизвестно, обеспечивает ли высокая доза рибавирина (например 1000/1200 мг в сутки в зависимости от массы тела) большую частоту стойкого вирусологического ответа, чем доза 800 мг в сутки, при сокращении длительности лечения до 16 недель.

Окончательный клинический эффект сокращения начального курса лечения до 16 недель вместо 24 недель неизвестный, учитывая потребность в повторном лечении пациентов, которые не ответили на лечение, и пациентов с рецидивом.

Хронический гепатит С – лечение больных, которые уже получали лечение

Рекомендуемая доза препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а 180 мкг 1 раз в неделю составляет 1000 мг в сутки при массе тела < 75 кг и 1200 мг/сутки при массе тела ≥ 75 кг соответственно независимо от генотипа.

При выявлении вируса на 12 неделе лечения терапию следует прекратить. Рекомендуемая общая длительность лечения составляет 48 недель. При решении вопроса о лечении пациентов

с генотипом 1, которые не ответили на предыдущее лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, рекомендуемая общая длительность терапии должна составлять 72 недели.

Ко-инфекция ВИЧ-ВГС

Рекомендуемая доза препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а 180 мкг 1 раз в неделю на протяжении 48 недель составляет: для пациентов с генотипом 1 ВГС при массе тела < 75 кг – 1000 мг/сут; у пациентов с генотипом 1 ВГС при массе тела ≥ 75 кг – 1200 мг/сут; для пациентов, инфицированных другими генотипами ВГС, – 800 мг/сут. Курс лечения длительностью меньше 48 недель надлежащим образом не исследовался.

Прогнозирование ответа и его отсутствие у пациентов, которые ранее не получали лечение

Определение раннего вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ниже порога определения РНК ВГС или не меньше 2 log) на 12-й неделе терапии может прогнозировать достижение стойкого вирусологического ответа (таблица 2).

Прогностическая ценность вирусологического ответа на 12 неделе комбинированной терапии препаратом и пегинтерфероном в рекомендуемом режиме

Таблица 2

Генотип	Отрицательный			Положительный		
	Отсутствие ответа на 12-й неделе	Отсутствие стойкого ответа	Прогностическая ценность	Ответ на 12-й неделе	Стойкий ответ	Прогностическая ценность
Генотип 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Генотип 2 и 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Подобное отрицательное прогностическое значение определялось у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, которые применяли пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином (100 % (130/130) или 98 % (83/85) соответственно). Положительные прогнозируемые значения 45 % (50/110) и 70 % (59/84) определялись у пациентов,

инфицированных ВГС генотипа 1 и $2/3$ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые получали комбинированное лечение.

Прогнозируемость ответа и ее отсутствие у пациентов, которые ранее получали лечение

У больных, которые не ответили на лечение, при повторном лечении на протяжении 48 или 72 недель было показано, что супрессия вируса на 12-й неделе (уровень РНК ВГС невозможно определить, то есть < 50 МЕ/мл) является прогностическим критерием достижения стойкого вирусологического ответа. Вероятность не достижения стойкого вирусологического ответа при длительности лечения 48 или 72 недель, в случае отсутствия вирусной супрессии на 12-й неделе, составляла 96 % (363 из 380) и 96 % (324 из 339) соответственно. Вероятность достижения стойкого вирусологического ответа при длительности лечения 48 или 72 недель, в случае вирусной супрессии на 12-й неделе, составляла 35 % (20 из 57) и 57 % (57 из 100) соответственно.

Комбинированное лечение с интерфероном альфа-2а.

Рекомендуемая доза препарата в комбинации с раствором для инъекций интерферона альфа-2а зависит от массы тела больного (таблица 3).

Длительность комбинированной терапии должна составлять по крайней мере не меньше 6 месяцев. Длительность комбинированного лечения у пациентов с 1 генотипом ВГС должна составлять 48 недель. У пациентов, инфицированных другими генотипами ВГС, решение о продолжении лечения до 48 недель должно основываться на других прогностических факторах (высокая начальная вирусная нагрузка, мужской пол, возраст от 40 лет, распространенный фиброз).

Режим дозирования препарата при комбинированном лечении с интерфероном альфа-2а

Таблица 3

Масса тела	Суточная доза препарата	Длительность лечения	Количество капсул по 200 мг
< 75 кг	1000 мг	24 или 48 недель	5 (2 утром, 3 вечером)
≥ 75 кг	1200 мг	24 или 48 недель	6 (3 утром, 3 вечером)

Коррекция дозы с точки зрения на нежелательные реакции

С дополнительной информацией по поводу коррекции дозы и отмены лечения пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению в случае применения Рибавирина-Астрафарм в комбинации с одним из этих препаратов.

Если во время комбинированного лечения препаратом с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а развились тяжелые нежелательные реакции или ухудшились лабораторные показатели, необходимо изменять дозу до полного исчезновения нежелательных реакций. Рекомендации относительно коррекции дозы были разработаны на основе результатов клинических исследований (таблица 4).

Если возникли признаки непереносимости после коррекции дозы, следует рассмотреть вопрос

о прекращении лечения рибавирином или рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а.

Рекомендации относительно коррекции дозы при возникновении анемии, связанной с лечением

Таблица 4

Лабораторные показатели	Снизить только дозу препарата до 600 мг в сутки, если *	Прекратить применение препарата, если **
Гемоглобин у пациентов без сердечных заболеваний в анамнезе	< 100 г/л	< 85 г/л
Гемоглобин у пациентов со стабильными заболеваниями в анамнезе	Снижение гемоглобина > 20 г/л на протяжении любых 4 недель во время лечение (длительное снижение дозы)	< 120 г/л, несмотря на применение уменьшенной дозы на протяжении 4 недель

* По 1 капсуле (200 мг) утром и по 2 капсулы (200 мг) вечером (суммарная доза 600 мг).

** После исчезновения нежелательных реакций применение препарата можно возобновить в дозе 600 мг в сутки, которую затем повышать до 800 мг в сутки по решению врача. Дальнейшее повышение дозы не рекомендуется.

Особые группы больных

Применение при нарушении функции почек. Применение рибавирина в соответствии с рекомендуемой схемой (в зависимости от массы тела) у больных с нарушением функции почек сопровождалось значительным повышением концентрации препарата в плазме крови. Недостаточно данных по безопасности, эффективности и фармакокинетики рибавирина для осуществления коррекции дозы у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл или клиренсом креатинина < 50 мл/мин, находящихся или не находящихся на гемодиализе (см. раздел «Фармакокинетика»). Поэтому Рибавирин-Астрафарм можно применять данной категории больных только в случае необходимости. Лечение следует начинать (или продолжать в случае развития почечной недостаточности во время лечения) с особой осторожностью. Необходим тщательный мониторинг уровня гемоглобина и корректирование в случае необходимости на протяжении всего периода лечения (см. раздел «Особенности применения»).

Применение при нарушении функции печени. Функция печени не влияет на фармакокинетику рибавирина (см. раздел «Фармакокинетика»), поэтому коррекция дозы Рибавирина-Астрафарм для пациентов с нарушенной функцией печени не нужна. Применение пегинтерферона альфа-2а и интерферона альфа-2а противопоказано больным с декомпенсированным циррозом и другими формами тяжелого нарушения функции печени.

Применение пациентам пожилого возраста (старше 65 лет). Значимого влияния возраста на фармакокинетику рибавирина не выявлено. Однако, как и для пациентов более молодого возраста, перед применением препарата необходимо исследовать функцию почек.

Применение детям (до 18 лет). В связи с недостаточностью данных относительно

безопасности и эффективности применения рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и интерфероном альфа-2а детям лечение препаратом не рекомендуется. Данные относительно безопасности и эффективности применения препарата Рибавирин-Астрафарм в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а детям с 6 лет ограничены.

Дети.

Относительно применения препарата Рибавирин-Астрафарм детям необходима оценка соотношения польза/риск в каждом отдельном случае (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Передозировка.

Известен максимальный уровень передозировки рибавирином во время проведения клинических исследований составлял 10 г (50 капсул по 200 мг) вместе с 39 млн МЕ интерферона альфа-2b в виде раствора для инъекций (13 подкожных инъекций по 3 млн МЕ). Такое количество с целью самоубийства принял пациент в течение дня. Пациент наблюдался 2 дня в отделении неотложной терапии; за это время никаких побочных реакций, связанных с передозировкой, определено не было.

Вследствие большого объема распределения рибавирин не выводится значительным образом при помощи гемодиализа.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Побочные реакции.

Характерно для профиля безопасности рибавирина является гемолитическая анемия, возникающая в течение первых недель терапии. Гемолитическая анемия, ассоциированная с применением рибавирина, может привести к ухудшению сердечной функции и/или ухудшению существующей патологии сердца. У некоторых пациентов также наблюдалось увеличение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина, ассоциированных с гемолизом.

Побочные реакции, указанные в данном разделе, наблюдались в клинических исследованиях и/или получены из спонтанных сообщений в основном при применении рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2а или пегинтерфероном альфа-2а.

Побочные реакции у пациентов, получающих рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2а, в общем были одинаковыми с такими, которые определялись при применении рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а.

См. также инструкцию по медицинскому применению лекарственных средств, с которыми рибавирин применяется в комбинации.

Хронический гепатит С

Наиболее распространенные побочные реакции при комбинированном лечении рибавирином и

пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг были выражены, как правило, легко или умеренно и не требовали коррекции дозы или отмены препарата.

Хронический гепатит С у пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию

В целом профиль безопасности препарата Рибавирин-Астрафарм в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а у пациентов, которые не ответили на предыдущее лечение, был по сравнению с таким у пациентов, которые ранее не получали лечение. В клиническом исследовании, включающем 48- или 72-недельное лечение пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене пегинтерферона альфа-2а и рибавирина в 6 % и 7 % соответственно, при длительности лечения 48 недель и в 12 % и 13 % соответственно при длительности лечения 72 недели. Аналогично, у пациентов с циррозом или переходом в цирроз частота отмены терапии пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином была выше в группе больных, получающих лечение на протяжении 72 недель, чем в группе больных, получающих лечение на протяжении 48 недель. В исследования не включали пациентов, которым было отменено предыдущее лечение (пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) в связи с гематологической токсичностью.

В другом клиническом исследовании пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию, с распространенным фиброзом или циррозом (3-6 баллов по шкале Ishak) и начальным уровнем тромбоцитов не более $50000/\text{мм}^3$ получали 48-недельный курс лечения. К гематологическим расстройствам, определенным в первые 20 недель исследования, принадлежала анемия (уровень гемоглобина составлял $< 100 \text{ г/л}$), нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов составляло $< 750/\text{мм}^3$) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов было $< 50000/\text{мм}^3$).

Ко-инфекция ВИЧ-хронический гепатит С

Профиль безопасности пегинтерферона альфа-2а в режиме монотерапии или в комбинации с рибавирином у больных с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС был сравним с таким у пациентов с ВГС. К другим нежелательным явлениям, возникающим у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС при комбинированном лечении пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином, относятся: гиперлактацидемия/лактоацидоз, грипп, пневмония, эмоциональная лабильность, апатия, фаринголарингеальная боль, хейлит, приобретенная липодистрофия и хромотурия. Терапия пегинтерфероном альфа-2а ассоциировалась со снижением абсолютного количества CD4 лимфоцитов в первые 4 недели лечения без изменения их процентного содержания. Количество CD4 лимфоцитов возвращалось к начальному уровню после снижения дозы или отмены терапии. Назначение пегинтерферона альфа-2а не имело отрицательного влияния на показатель вирусной нагрузки ВИЧ во время терапии и в период наблюдения после завершения терапии. Данные о применении пациентам с количеством CD4 лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл ограничены (см. инструкцию по медицинскому применению для пегинтерферона альфа-2а).

Побочные реакции при комбинированной терапии препаратом Рибавирин-Астрафарм и пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а у пациентов с вирусным гепатитом С

Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, кандидоз полости рта, простой герпес, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи, эндокардит, наружный отит.

Со стороны системы крови: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лимфаденопатия,

панцитопения, апластическая анемия, настоящая эритроцитарная аплазия.

Со стороны иммунной системы: саркоидоз, тиреоидит, анафилаксия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, отторжение трансплантата печени и почек, болезнь Фогта-Коянаги-Харада.

Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет.

Со стороны метаболизма: анорексия, дегидратация.

Со стороны психики: депрессия, бессонница, изменение настроения, эмоциональные расстройства, тревожность, агрессивность, нервозность, снижение либидо, суицидальные мысли, галлюцинации, гнев, суицид, психические расстройства, мания, биполярные расстройства, гомицидальные идеи.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, синкопальные состояния, слабость, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, нарушение вкусовых ощущений, ночные кошмары, сонливость, периферическая нейропатия, кома, судороги, паралич лицевого нерва, церебральная ишемия.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, боль в глазном яблоке, воспалительные заболевания глаз, ксерофтальмия, кровоизлияние в сетчатку, оптическая нейропатия, отек диска зрительного нерва, поражение сосудов сетчатки, ретинопатия, язва роговицы, потеря зрения, серьезные случаи отслоения сетчатки.

Со стороны органов слуха: вертиго, боль в ухе, звон в ушах, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение, периферические отеки, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, перикардит, приливы, артериальная гипотензия/гипертензия, кровоизлияния в головной мозг, васкулиты.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ (одышка), кашель, диспноэ (одышка) при физической нагрузке, носовое кровотечение, назофарингит, отеки пазух, заложенность носа, ринит, боль в горле, свистящее дыхание, интерстициальный пневмонит (включая случаи с летальным исходом), эмболия легочной артерии.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение, хейлит, гингивит, пептическая язва, панкреатит, ишемический колит, язвенный колит, пигментация языка.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени, печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени.

Со стороны кожи: алопеция, дерматит, зуд, сухость кожи, сыпь, повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, экзема, кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, ночная потливость, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, боль в спине, артрит, мышечная

слабость, боль в костях, боль в шее, костно-мышечная боль, мышечные судороги, миозит, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция.

Общие расстройства: лихорадка, озноб, боль, астения, утомляемость, раздражительность, боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, заторможенность, приливы, жажда.

Лабораторные показатели: снижение массы тела.

Травмы и отравление: передозировка вещества.

-

Лабораторные показатели

В исследованиях применения рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а большинство случаев изменения лабораторных показателей корректировалось при помощи изменения дозы. При комбинированной терапии рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а наблюдалось повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ), что приводило к уменьшению дозы или прекращению лечения.

Гемолиз является специфическим проявлением токсичности терапии рибавирином. Снижение уровня гемоглобина < 100 г/л наблюдалось у больных, получающих комбинированное лечение рибавирином в дозе 1000/1200 мг и пегинтерфероном альфа-2а в течение 48 недель, и у больных, получающих комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2а. При комбинированном применении рибавирина 800 мг и пегинтерферона альфа-2а на протяжении 24 недель гемоглобин уменьшался до < 100 г/л. В большинстве случаев снижение уровня гемоглобина регистрировалось в начале лечения и стабилизировалось одновременно с компенсаторным увеличением количества ретикулоцитов.

В большинстве случаев анемия, лейкопения и тромбоцитопения были легкой степени (I степени в соответствии с ВООЗ). Были зарегистрированы изменения лабораторных показателей II степени в соответствии с ВООЗ для гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Умеренной степени (абсолютное количество нейтрофилов $0,749-0,5 \times 10^9$ /л) и тяжелая (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$ /л) нейтропения наблюдалась у пациентов, получающих рибавирин в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а на протяжении 48 недель.

Увеличение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина, ассоциированные с гемолизом, наблюдалось у некоторых пациентов, получающих рибавирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а. При этом значение этих лабораторных показателей возвращались к начальному уровню на протяжении 4 недель после завершения лечения. Редко (в 2 из 755 пациентов) это ассоциировалось с клиническими проявлениями (острая подагра).

Лабораторные показатели при ко-инфекции ВИЧ-ВГС. Несмотря на то, что явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС возникают чаще, большинство из них корректируется изменением дозы и

использованием факторов роста. Потребность в преждевременной отмене терапии возникает редко. Снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 500 клеток/мм³ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию пегинтерфероном альфа-2а и комбинированную терапию рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а. Снижение тромбоцитов ниже 50000 клеток/мм³ наблюдалось у пациентов при монотерапии пегинтерфероном альфа-2а и комбинированной терапии. У больных, получающих монотерапию пегинтерфероном альфа-2а, и у больных, получающих комбинированную терапию рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а, была зарегистрирована анемия (гемоглобин < 100 г/л).

-

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в блистере; по 3 или 6 блистеров в коробке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «Астрафарм», Украина.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.