

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## 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 (E 171), індигокармін блакитний (E 132), хіноліновий жовтий (E 104).

**Лікарська форма.** Капсули.

### **Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби прямої дії; нуклеозиди і нуклеотиди. Код АТС J05A B04.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

У комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2а для лікування хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів, у сироватці крові яких визначається РНК вірусу гепатиту С (РНК ВГС), включаючи хворих із цирозом у стадії компенсації. Як монотерапію препарат Рибавірин-Астрафарм не призначають. Комбіноване лікування з пегінтерфероном альфа-2а також показане пацієнтам з коінфекцією ВІЛ-ВГС зі стабільним перебігом ВІЛ-інфекції, у тому числі при компенсованому цирозі.

Комбінована терапія рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а хворих, які раніше не лікувалися, або хворих, у яких було неефективним попереднє лікування інтерфероном альфа (пегільованим чи непегільованим) як монотерапії чи в комбінації з рибавірином.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до рибавіріну або до інших компонентів препарату; вагітності (лікування рибавірином можна розпочинати лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування) і період годування груддю; тяжка патологія серця в анамнезі, у тому числі нестабільна та неконтрольована патологія серця протягом попередніх 6 місяців; тяжкі порушення функції печінки чи некомпенсований цироз печінки; гемоглобінопатії (таласемія, серпоподібно клітинна анемія); лікування пегінтерфероном альфа-2а протипоказане пацієнтам з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з цирозом за шкалою Чайлда-П'ю  $\geq 6$ , у разі, якщо підвищення даного показника не пов'язане з непрямую гіпербілірубінемією внаслідок прийому препаратів, таких як атазанавір та індинавір.

Додатково у разі комбінованого лікування пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а плюс рибавірином необхідно враховувати протипоказання для застосування пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а.

#### **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 таблетки не слід розламувати або подрібнювати.

Рибавірин слід застосовувати у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи 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 тижні результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним на 24 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 рибавірином (1000-1200 мг) протягом 48 тижнів.

Таблиця 1

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

Генотип	Добова доза препарату	Тривалість лікування	Кількість таблеток по 200 мг
Генотип 1, низьке вірусне навантаження зі ШВВ*	$<75$ кг = 1000 мг	24 тижні чи 48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
	$\square 75$ кг = 1200 мг		

Генотип 1, високе вірусне навантаження зі ШВВ*		48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
	<75 кг = 1000 мг		
	□75 кг = 1200 мг		
Генотип 4 зі ШВВ*		24 тижні чи 48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
	<75 кг = 1000 мг		
	□75 кг = 1200 мг		
Генотип 1 чи 4 без ШВВ*		48 тижнів	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)
	<75 кг = 1000 мг		
	□75 кг = 1200 мг		
Генотип 2 чи 3, низьке вірусне навантаження зі ШВВ**	800 мг (а)	16 тижнів <sup>(а)</sup> чи 24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)
Генотип 2 чи 3, високе вірусне навантаження зі ШВВ**	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)
Генотип 2 чи 3, без ШВВ	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)

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

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

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

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

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

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

Хронічний гепатит С – лікування хворих, які вже отримували лікування

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

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

### Ко-інфекція ВІЛ-ВГС

Рекомендована доза препарату у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг 1 раз на тиждень протягом 48 тижнів становить: для пацієнтів з генотипом 1 ВГС при масі тіла <75 кг– 1000 мг /добу; у пацієнтів з генотипом 1 ВГС при масі тіла  $\geq 75$  кг– 1200 мг/добу; для пацієнтів, інфікованих іншими генотипами ВГС, – 800 мг/добу. Курс лікування тривалістю менше 48 тижнів належним чином не досліджувався.

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

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

Таблиця 2

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

Генотип	Негативний			Позитивний		
	Відсутність відповіді на 12 тижні	Відсутність стійкої відповіді	Прогностична цінність	Відповідь на 12 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 коінфекцією 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 тижні, 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 тижні, у разі вірусної супресії на 12-му тижні, становила 35 % (20 з 57) та 57 % (57 зі 100) відповідно.

### Комбіноване лікування з інтерфероном альфа-2а

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

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

Таблиця 3

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

Маса тіла	Добова доза препарату	Тривалість лікування	Кількість таблеток по 200 мг
<75 кг	1000 мг	24 чи 48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері)
$\geq 75$ кг	1200 мг	24 чи 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 Рибавірину-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	Знизити 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-х тижнів під час лікування (тривале зниження дози)	□ 120 г/л, незважаючи на застосування зменшеної дози протягом 4 тижнів

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

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

#### Особливі групи хворих

*Застосування при порушенні функції нирок.* Застосування рибавірину 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 рибавірину для здійснення корекції дози у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові > 2 мг/дл або кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, які перебувають чи не перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому Рибавірин-Астрафарм можна застосовувати даній категорії хворих лише у разі необхідності. Лікування слід розпочинати (чи 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 рибавірину (див. розділ «Фармакокінетика»), тому корекція дози Рибавірину-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).* Значимого впливу віку на фармакокінетику рибавірину не виявлено. Однак, як і для пацієнтів більш молодого віку, перед застосуванням препарату необхідно дослідити функцію нирок.

*Застосування дітям (до 18 років).* У зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності застосування рибавірину 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.

#### **Побічні реакції.**

Див. також інструкцію для медичного застосування пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а у разі застосування рибавірину у комбінації з одним із цих препаратів.

Побічні реакції у пацієнтів, які отримували рибавірину комбінації з інтерфероном альфа-2а, загалом були подібними до таких, що відзначалися при застосуванні препарату у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а. У кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості.

### Хронічний гепатит С

Найпоширеніші побічні реакції при комбінованому лікуванні рибавірином пегінтерфероном альфа-2ау 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 рибавірину комбінації з пегінтерфероном альфа-2ау пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівнянним з таким у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Існують дані, що при 72- і 48-тижневому лікуванні пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни пегінтерферону альфа-2а та рибавірину у 6 % та 7 % відповідно, при тривалості лікування 48 тижнів, та у 12 % і 13 % відповідно при тривалості лікування 72 тижні. Аналогічно, у пацієнтів з цирозом або переходом у цироз частота відміни терапії пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином була вищою у групі хворих, які отримували лікування протягом 72 тижнів, ніж у групі хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів (за винятком пацієнтів, яким було відмінено попереднє лікування пегільованим інтерфероном альфа-2/рибавірином у зв'язку з гематологічною токсичністю).

Повідомлялося, що пацієнти, які не відповіли на попередню терапію, з поширеним фіброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рівнем тромбоцитів не більше 50 000/мм<sup>3</sup> отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів належала анемія (у 26 % пацієнтів рівень гемоглобіну становив < 10 г/дл), нейтропенія (у 30 % абсолютна кількість нейтрофілів становила < 750/мм<sup>3</sup>) та тромбоцитопенія (у 13 % пацієнтів кількість тромбоцитів була < 50 000/мм<sup>3</sup>).

### Коінфекція ВІЛ-ВГС

Профіль безпеки пегінтерферону альфа-2а у режимі монотерапії чи у комбінації з рибавірином у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС був порівнянним з таким у пацієнтів з хронічним гепатитом С. До інших небажаних явищ, які виникали у  $\geq 1$ -2 % пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС при комбінованому лікуванні пегінтерфероном альфа-2а і рибавірином, належать: гіперлактацидемія/лактоацидоз, грип, пневмонія, емоційна лабільність, апатія, дзвін у вухах, біль у горлі і гортані, 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 впливало негативно на показник вірусного навантаження ВІЛ під час терапії і в період спостереження після завершення терапії. Дані про застосування пацієнтам з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл обмежені.

### Побічні реакції при комбінованій терапії рибавірином і 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, інфекції сечостатевої системи, інфекції шкіри, ендокардит, зовнішній отит.  
*Доброякісні та злоякісні новоутворення:* злоякісне новоутворення печінки.

*З боку системи крові:* анемія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, панцитопенія, апластична анемія, парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку.

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

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

*Метаболічні порушення:* анорексія, дегідратація.

*З боку психіки:* депресія, безсоння, зміна настрою, емоційні розлади, тривога, 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, ушкодження лицьового нерва.

*З боку органів зору:* порушення зору, біль в очному яблуці, 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, 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 гіпертензія, крововилив у головний мозок.

*З боку дихальної системи:* задишка, кашель, задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, набряки пазух, закладеність носа, риніт, біль у горлі, свистяче дихання, інтерстиціальний 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.

*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, нічні потіння, аксичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.

*З боку кістково-м'язової системи:* міалгії, артралгії, біль у спині, артрит, м'язова слабкість, біль у кістках, біль у шії, 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, астения, слабкість, дратівливість, біль у грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, загальмованість, припливи, спрага.

*Лабораторні показники:* зниження маси тіла.

*Травми та отруєння:* передозування речовини.

### Лабораторні показники

Є дані, що при застосуванні рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а більшість випадків зміни лабораторних показників коригувалися шляхом зміни дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При комбінованій терапії рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а до 2 % пацієнтів мали підвищення активності АЛТ, що потребувало зменшення дози або припинення лікування.

Гемоліз є специфічним проявом токсичності терапії рибавірином. Зниження рівня гемоглобіну  $< 10$  г/дл спостерігалось майже у 15 % хворих, які отримували комбіноване лікування рибавірином у дозі 1000/1200 мг і пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів, і до 19 % хворих, які отримували комбіноване лікування рибавірином та інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні рибавіріну 800 мг і пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів гемоглобін зменшився до  $< 10$  г/дл у 3 % хворих. У більшості випадків зниження рівня гемоглобіну реєструвалось на початку лікування і стабілізувалось одночасно з компенсаторним збільшенням кількості ретикулоцитів.

У більшості випадків анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія були легкого ступеня (I ступеня відповідно до ВООЗ). Були зареєстровані зміни лабораторних показників II ступеня відповідно до ВООЗ для гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів. Помірного ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів:  $0,749-0,5 \times 10^9$ ) і тяжка (абсолютна кількість нейтрофілів:  $< 0,5 \times 10^9$ ) нейтропенія спостерігалась у 24 % і 5 % пацієнтів, які отримували рибавірін у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а протягом 48 тижнів. Збільшення рівня сечової кислоти і непрямого білірубіну, асоційовані з гемолізом, спостерігалось у деяких пацієнтів, які отримували рибавірін 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 (2/755) це асоціювалось з клінічними проявами (гостра подагра).

Лабораторні показники при коінфекції ВІЛ-ВГС. Незважаючи на те, що явища гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія) у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС зустрічаються частіше, більшість з них корегується шляхом зміни дози і використання факторів росту і рідко виникає потреба у передчасній відміні терапії. Зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче 500 клітин/мм<sup>3</sup> спостерігалось у 13 % і 11 % пацієнтів, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а і комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а відповідно. Зниження тромбоцитів нижче 50 000 клітин/мм<sup>3</sup> спостерігалось у 10 % і 8 % пацієнтів при монотерапії пегінтерфероном альфа-2а і комбінованій терапії відповідно. У 7 % хворих, які отримували монотерапію пегінтерфероном альфа-2а, і у 14 % хворих, які отримували комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а, була зареєстрована анемія (гемоглобін < 10 г/дл).

### **Передозування.**

У ході клінічних досліджень не були зареєстровані випадки передозування рибавірином. При перевищенні максимальної рекомендованої дози більш ніж у 4 рази спостерігалися гіпокальціємія і гіпомагніємія. У багатьох із вказаних випадків рибавірин вводили внутрішньовенно. Внаслідок великого об'єму розподілу рибавірин не виводиться за допомогою гемодіалізу в значних кількостях.

*Лікування:* відміна препарату, симптоматична терапія.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат не слід застосовувати у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Потрібно докласти всіх можливих зусиль для уникнення вагітності у пацієнок. Лікування рибавірином можна розпочинати лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування. Жінки репродуктивного віку та їхні статеві партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування та протягом 4 місяців після завершення лікування; під час лікування потрібно щомісячно проводити стандартний тест 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 рибавірину.

*Пацієнти та їхні партнерки.* Необхідно зробити все можливе, щоб уникнути вагітності у партнерок чоловіків, які отримують рибавірин. Рибавірин накопичується внутрішньоклітинно і виводиться з організму дуже повільно. Не встановлено, чи рибавірин, який міститься у спермі, чинить тератогенну дію на запліднення яйцеклітини. Таким чином, чоловіків та їх партнерок репродуктивного віку слід проінформувати про необхідність застосування ефективної контрацепції у період лікування рибавірином протягом 7 місяців після закінчення застосування препарату. До початку лікування у жінок повинен бути негативний результат тесту на вагітність. Чоловікам слід користуватися презервативом, щоб мінізувати передачу рибавірину вагітним партнершам.

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

### **Діти.**

Не рекомендується застосовувати рибавірин дітям, оскільки безпека та ефективність його застосування у комбінації з інтерфероном альфа для даної категорії пацієнтів не встановлені.

### **Особливості застосування.**

*Психіка та центральна нервова система.* Тяжкі ефекти з боку центральної нервової системи, особливо депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства, були зареєстровані у деяких хворих під час комбінованого лікування рибавірином і пегінтерфероном альфа-2 чи інтерфероном альфа-2а і навіть протягом 6 місяців після припинення лікування. При застосуванні альфа-інтерферонів були зареєстровані також такі розлади з боку ЦНС, як агресивна поведінка (інколи направлена проти інших, наприклад гомоцидні ідеї), біполярні розлади, манія, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу. Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення ознак або симптомів психічних розладів. Якщо такі симптоми виникають, то лікар повинен пам'ятати про потенційну серйозність вказаних небажаних явищ і необхідність відповідного лікування. У разі, якщо симптоми психічних розладів



зберігаються або погіршуються або виявляється суїцидальний настрій, рекомендується відмінити терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а та постерігати хворого, а також надавати психіатричну допомогу у разі необхідності.

*Пацієнти з тяжкими психічними захворюваннями (у тому числі в анамнезі).* При прийнятті рішення про необхідність призначення рибавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2а пацієнтам з тяжкими психічними захворюваннями (у тому числі в анамнезі) терапію слід розпочинати лише після проведення відповідного обстеження і лікування психічного розладу.

Перед початком лікування необхідно також ознайомитися з інструкцією для медичного застосування пегінтерферону альфа-2а та інтерферону альфа-2а.

Усім пацієнтам перед включенням у дослідження хронічного гепатиту С проводилася біопсія печінки, однак в окремих випадках (наприклад, у пацієнтів з генотипом 2 або 3), лікування можливе і без гістологічного підтвердження. Необхідно враховувати сучасні клінічні рекомендації для визначення необхідності біопсії печінки перед початком лікування.

У пацієнтів з нормальним рівнем активності АЛТ прогресування фіброзу відбувається зазвичай повільніше, ніж у пацієнтів з підвищеним рівнем активності АЛТ. При вирішенні питання про лікування цей факт потрібно брати до уваги із врахуванням інших факторів (генотип ВГС, вік, позапечінкові прояви, ризик передачі інфекції).

*Ризик тератогенної дії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).* Перед початком лікування рибавірином пацієнтів слід проінформувати 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 лікування 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. Потенційну канцерогенну дію рибавірину не можна виключати.

*Гемодіаліз і серцево-судинна система.* Зниження рівня гемоглобіну до < 100 г/л було зареєстроване у майже 15 % хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів рибавірином у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а, та у майже 19 % хворих – у комбінації з інтерфероном альфа-2а. При комбінованому застосуванні рибавірину у дозі 800 мг та пегінтерферону альфа-2а протягом 24 тижнів у 3 % хворих рівень гемоглобіну зменшився 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 рибавірин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями серця. Кардіальний статус необхідно оцінювати до початку лікування і здійснювати клінічний моніторинг протягом лікування. При погіршенні функції серця лікування рибавірином слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворих із застійною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда і/чи аритміями в анамнезі чи в даний час необхідно ретельно спостерігати. У пацієнтів 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 у припиненні лікування.

Є дані про виникнення панцитопенії і пригнічення кісткового мозку протягом 3-7 тижнів після супутнього застосування рибавірину та пегінтерферону з азатіоприном. Указані прояви мієлотоксичності були оборотними протягом 4-6 тижнів після відміни противірусної терапії вірусного гепатиту С і супутньо призначеного азатіоприну і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбіноване лікування рибавірином та пегінтерфероном альфа-2а хронічного гепатиту С за умови неефективності попередньої терапії достатньо не вивчалось у хворих, у яких попереднє лікування було припинене через гематологічні побічні явища. При вирішенні питання про повторне лікування необхідно ретельно оцінити переваги та ризик.

*Реакції гіперчутливості негайного типу.* При розвитку гострих алергічних реакцій (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) рибавірин слід негайно відмінити і призначити відповідне лікування. Скороминучі висипання не потребують відміни терапії.

*Функція печінки.* При розвитку печінкової недостатності лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2а слід припинити. При прогресуючому та клінічно значущому підвищенні рівня АЛТ, незважаючи на зниження дози, чи при одночасному підвищенні рівня прямого білірубіну лікування слід відмінити.

*Порушення функції нирок.* Фармакокінетика рибавірину змінюється у хворих із порушенням функції нирок у зв'язку зі зниженням кліренсу рибавірину. Тому перед застосуванням рибавірину рекомендується дослідити функцію нирок в усіх хворих, при цьому її бажано оцінювати за кліренсом креатиніну.

Застосування рибавірину відповідно до рекомендованої схеми у хворих із порушенням функції нирок з рівнем креатиніну в сироватці крові  $> 2$  мг/дл чи кліренсом креатиніну  $< 50$  мл/хв супроводжується значним підвищенням концентрації препарату у плазмі крові. Недостатньо даних з безпеки, ефективності та фармакокінетики рибавірину для корекції дози хворим з рівнем креатиніну в сироватці крові  $> 2$  мг/дл чи кліренсом креатиніну  $< 50$  мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому терапію рибавірином не слід розпочинати (або продовжувати у разі виникнення порушення функції нирок під час лікування) даній категорії хворих, які перебувають чи не перебувають на гемодіалізі, за винятком випадків, коли це дійсно необхідно. При цьому слід дотримуватися особливої обережності. Рівень гемоглобіну необхідно ретельно контролювати під час лікування та коригувати у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Зміни з боку органів зору.* При комбінованому застосуванні з альфа-інтерферонами зареєстровано окремі випадки ретинопатії, яка включала крововиливи у сітківку, «ватні» ексудати, набряк диска зорового нерва, неврит зорового нерва, тромбоз артерій чи вен сітківки, які можуть призвести до втрати зору. Перед застосуванням рибавірину рекомендується провести обстеження очей. При зниженні чи втраті зору хворому слід негайно провести повне обстеження очей. Пацієнтам із супутніми захворюваннями органів зору (такими як діабетична або гіпертонічна ретинопатія) необхідно проводити додаткові огляди під час терапії альфа-інтерферонами. Комбіноване лікування з альфа-інтерферонами необхідно відмінити при виникненні або загостренні офтальмологічних розладів.

*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 рибавірином повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

*Коінфекція ВІЛ-ВГС.* Необхідно звернутись до інструкцій для медичного застосування антиретровірусних препаратів, які приймають одночасно з препаратами для лікування хронічного гепатиту С, з метою корекції токсичних явищ, характерних для кожного препарату, а також можливої перехресної токсичності з пегінтерфероном альфа-2а з чи без рибавірину. У дослідженні NR15961 у хворих, які отримували лікування ставудином та інтерфероном з чи без рибавірину, частота виникнення панкреатиту та/або лактоацидозу становила 3 % (12/398).

У хворих з коінфекцією ВІЛ-ВГС, які отримують високоефективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик серйозних побічних ефектів (лактоацидоз, периферична нейропатія, панкреатит).

У хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та поширеним цирозом, які отримують високоефективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик декомпенсації функцій печінки та, можливо, летального наслідку при комбінованому застосуванні з рибавірином 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 чи зменшення числа тромбоцитів, лікування диданозином. Слід виявляти обережність при вирішенні питання про одночасне застосування пегінтерферону альфа-2а і рибавірину з високоефективною антиретровірусною терапією.

Одночасне лікування рибавірином та зидовудином не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час лікування коінфікованих хворих необхідний ретельний моніторинг стосовно виявлення ознак і симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; показник за шкалою Чайлда-П'ю  $\geq 7$ ). Показник за шкалою Чайлда-П'ю не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів, як непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або

інтерфероном альфа-2аслід негайно відмінити.

Одночасне призначення рибавіріну та диданозину не рекомендується у зв'язку з ризиком мітохондріальної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно уникати одночасного призначення рибавіріну та ставудину з метою зниження ризику перехресної мітохондріальної токсичності.

*Лабораторні показники.* Перед початком лікування потрібно проводити стандартні гематологічні та біохімічні лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, число тромбоцитів, аналіз електролітів, функціональні проби печінки, вміст креатиніну в сироватці крові, рівень сечової кислоти).

Рекомендовані норми лабораторних показників до початку лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2а:

гемоглобін:  $\geq 120$  г/л (у жінок);  $\geq 130$  г/л (у чоловіків);

тромбоцити:  $\geq 90\ 000/\text{мм}^3$ ;

нейтрофіли:  $\geq 1500/\text{мм}^3$ .

У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл недостатньо даних з ефективності та безпеки комбінованого лікування. Слід виявляти обережність при призначенні комбінованого лікування пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів.

Лабораторні показники слід оцінювати на 2 і 4 тижнях терапії та періодично потому за необхідності.

Жінкам репродуктивного віку необхідно щомісячно під час лікування та протягом 4 місяців після закінчення проводити тести на вагітність. Жінкам-партнеркам чоловіків, які отримують лікування рибавірином, необхідно щомісячно під час лікування та протягом 7 місяців після закінчення лікування проводити рутинні тести на вагітність.

При застосуванні препарату може відбуватися збільшення концентрації сечової кислоти через гемоліз, тому необхідно ретельно спостерігати за схильними до цього захворювання пацієнтами для виявлення ознак подагри.

*Порушення з боку зубів та періодонту.* При комбінованому застосуванні рибавіріну та пегінтерферону альфа-2а були зареєстровані порушення з боку зубів та періодонту, які можуть призвести до втрати зубів. Під час тривалого лікування рибавірином та пегінтерфероном альфа-2а сухість у роті може пошкоджувати зуби та слизові оболонки. Хворим рекомендується ретельно чистити зуби двічі на день та регулярно відвідувати стоматолога. Окрім того, у деяких хворих може виникати блювання, після якого рекомендується ретельно ополіскувати ротову порожнину.

*Утилізація незастосованого 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.

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

Препарат не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними 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 пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а.

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

Проводилися дослідження взаємодії рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а, інтерфероном альфа-2б і антацидами. Концентрації рибавіріну є порівнянними при монотерапії чи у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа-2б.

Після закінчення лікування рибавірином період потенційної взаємодії триває до 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавіріну) у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Результати досліджень *invitro* при застосуванні препаратів мікросом печінки людини і печінки щурів свідчать про те, що метаболізм рибавіріну не опосередкований цитохромом P450. Рибавірин не пригнічує ферменти системи цитохрому P450. Рибавірин не є індуктором печінкових ферментів. У зв'язку з цим існує мінімальний потенціал взаємодій, пов'язаних із системою ферментів P450.

**Антацидні засоби.** Біодоступність рибавіріну у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містив сполуки магнію та алюмінію або симетикон; показник площі під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшився на 14 %. Можливо, зниження біодоступності у цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавіріну або зміною рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

**Нуклеозидні аналоги.** Було показано, що рибавірін *in vitro* пригнічує фосфорилування зидовудину і ставудину. Клінічне значення цих даних невідоме. Однак ці дані свідчать про можливість того, що одночасне застосування рибавіріну із зидовудином або ставудином може призвести до збільшення ВІЛ-віремії у плазмі крові. Тому рекомендується ретельний моніторинг рівня РНК – вірусу імунодефіциту людини у плазмі крові у пацієнтів, які отримують одночасне лікування рибавірином і зидовудином та/або ставудином. При збільшенні рівня РНК – вірусу імунодефіциту людини питання про одночасне застосування рибавіріну з інгібіторами зворотної транскриптази необхідно переглянути.

**Диданозин.** Не рекомендується одночасний прийом рибавіріну та диданозину. Під дією рибавіріну підвищується рівень диданозину чи його активного метаболіту (дидеоксіаденозин 5'-трифосфат) *in vitro*. Сумісне застосування цих препаратів може призвести до печінкової недостатності з летальним наслідком, периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії чи молочного ацидозу.

**Азатіоприн.** Рибавірін, пригнічуючи інозинмонофосфатдегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіоприну, що може призвести до кумуляції 6-метилгіінозин монофосфату, який асоціювався з мієлотоксичністю у хворих, які отримували азатіоприн. Слід уникати одночасного застосування рибавіріну 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

**Хворі з коінфекцією ВІЛ-ВГС.** Не відзначалося виражених ознак міжлікарської взаємодії у 47 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 плазмові експозиції рибавіріну.

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 виникнення анемії (див. розділ «Особливості застосування»). При виникненні анемії під час одночасного застосування рибавіріну та зидовудину необхідно розглянути питання про заміну зидовудину у комбінованій антиретровірусній схемі. Це особливо важливо для пацієнтів із наявністю в анамнезі спричиненої зидовудином анемії.

## **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Рибавірін – синтетичний аналог нуклеозидів, активний *in vitro* відносно деяких РНК- і ДНК-вірусів. Механізм, завдяки якому рибавірін 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 випробувань призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

**Фармакокінетика.** Рибавірін 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. Рибавірін всмоктується інтенсивно; лише близько 10 % міченої дози виводиться з фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45-65 %, що, можливо, пов'язано з метаболізмом першого проходження. Існує лінійна залежність між дозою та показником біодоступності (AUC) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 6000 л.

Рибавірин не зв'язується з білками плазми крові.

Для рибавірину після його одноразового перорального застосування була продемонстрована висока фармакокінетична мінливість як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин AUC і  $C_{max}$  у одного пацієнта приблизно становить 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого шляху і значним перенесенням у кровоносному руслі та за його межами. Перенесення рибавірину неплазмовим шляхом було досліджено особливо детально щодо еритроцитів; було показано, що загалом транспорт відбувається за участю зрівноважуючого 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 і деградаційним перетворенням, куди входять дерибозилування та амідний гідроліз з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту. Сам рибавірин та його метаболіти – триазолкарбоксамід і триазолкарбонова кислота – виводяться з організму із сечею.

При багаторазовому застосуванні рибавірин екстенсивно кумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності ( $AUC_{2h}$ ) при багаторазовому прийомі та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на день) 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, мабуть, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур.

Вплив їжі. Біодоступність одноразової пероральної дози рибавірину підвищується при одночасному вживанні їжі з високим вмістом жирів (обидва показники  $AUC_{0-2h}$  і  $C_{max}$  збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності відбувається за рахунок повільного транзиту або зміненого рН.

Функція нирок. У хворих із нирковою недостатністю фармакокінетика рибавірину при одноразовому прийомі змінюється (показники  $AUC_{0-2h}$  і  $C_{max}$  збільшуються) порівняно з контролем (кліренс креатиніну  $\bar{u}$  90 мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації рибавірину не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

Функція печінки. Фармакокінетика рибавірину при застосуванні одноразової дози хворим із печінковою недостатністю незначного, помірного або значного ступеня тяжкості (типи А, В або С за класифікацією Чайлд-П'ю) аналогічна фармакокінетиці рибавірину у здорових добровольців у групі контролю.

Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$  років). Спеціального фармакокінетичного аналізу для пацієнтів літнього віку не проводили. Проте у проведених дослідженнях вік не був одним із основних факторів, які впливають на кінетику рибавірину; основним таким фактором є функція нирок.

#### Діти

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

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

### **Фармацевтичні характеристики.**

**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.

**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».

**Місцезнаходження.**

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