

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного препарата

ВИРОРИБ®
(VIRORIB®)

Состав:

Действующее вещество: рибавирин;

1 капсула содержит рибавирин 200 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный;

Оболочка капсулы: твердая желатиновая капсула: желатин, вода очищенная, патентованный синий V (E 131), кармоизин (E 122), титана диоксид (E 171), понсо 4R (E 124), желтый закат FCF (E 110).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: капсулы с корпусом розового цвета и крышечкой фиолетового цвета, содержащие порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активный *in vitro* относительно некоторых РНК и ДНК-вирусов. Механизм, благодаря которому рибавирин в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -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 рибавирин с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b в клинических испытаниях привела к повышению уровня ответа на лечение по сравнению с монотерапией пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b.

Фармакокинетика.

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

Объем распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы крови. Переносимость рибавирина неплазменным путем было исследовано особенно детально в отношении эритроцитов; было показано, что в общем транспорт происходит с участием уравнивающего 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 примерно 60:1; избыток рибавирина в цельной крови существует в виде нуклеотидов рибавирина, изолированных в эритроцитах.

Рибавирин метаболизируется двумя путями: обратное фосфорилирование и деградиационные преобразования, куда входят дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Сам рибавирин и его метаболиты – триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота – выводятся из организма с мочой.

Для рибавирина после его однократного перорального приема было продемонстрировано высокую фармакокинетическую изменчивость как у одного пациента, так и между различными пациентами (вариабельность величин AUC и C_{max} у одного пациента составляет приблизительно 30%), что может объясняться интенсивным метаболизмом первого пути и значительным переносом в кровеносном русле и за его пределами.

При многократном применении рибавирин естественно кумулируется в плазме крови; соотношение показателей биодоступности (AUC_{12h}) при многократном приеме и однократном приеме равняется 6. При пероральном приеме (600 мг 2 раза в сутки) стационарная концентрация рибавирина в плазме крови достигалась к концу 4-й 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 крайне ограниченной по сравнению с терапевтическими концентрациями рибавирина в плазме крови.

Влияние еды. Биодоступность однократной пероральной дозы рибавирина повышается при одновременном употреблении пищи с высоким содержанием жиров (оба показателя AUC_{0-12h} и C_{max} увеличиваются на 70%). Возможно, повышение биодоступности происходит за счет медленного транзита или измененного pH.

Функция почек. У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика рибавирина при однократном приеме не изменяется (показатели AUC_{0-12h} и C_{max} увеличиваются) по сравнению с контролем (клиренс креатина > 90 мл/мин.). Это изменение прежде всего обусловлено снижением действительного клиренса у таких больных. Концентрации рибавирина существенно не изменяются при гемодиализе.

Функция печени. Фармакокинетика рибавирина при применении однократной дозы больным с печеночной недостаточностью незначительной, умеренной или значительной степени тяжести (типы А, В или С по классификации Чайлда-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев в группе контроля.

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

Дети.

Фармакокинетика рибавирина в комбинации с интерфероном α -2b или интерфероном α -2b (нормализованных по дозе) не отличалась у взрослых и детей в возрасте от 5 до 16 лет.

Клинические характеристики.

Показания.

Терапия тремя препаратами.

Вирориб® в сочетании с боцепревиром и пегинтерфероном α -2b показан для лечения хронического гепатита С (генотип 1) у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет) с компенсированным заболеванием печени, ранее не получавших лечения, или если предыдущее лечение было неэффективным.

Следует ознакомиться с инструкциями для применения пегинтерферона α -2b и боцепревира, если препарат Вирориб® применяют в комбинации с такими препаратами.

Терапия двумя препаратами.

Вирориб® показан для лечения хронического гепатита С у взрослых, подростков и детей в возрасте от 3 лет; препарат следует применять только в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b. Препарат Вирориб® нельзя применять в качестве монотерапии.

Следует ознакомиться с инструкциями для применения пегинтерферона α -2b или интерферона α -2b, если препарат Вирориб® применяют в сочетании с такими препаратами.

Информации о безопасности или эффективности применения препарата Вирориб® с другими формами интерферона (то есть кроме α -2b) не существует.

Пациенты, ранее не получавшие лечения.

Взрослые (в возрасте 18 лет).

Вирориб® показан:

- в схеме лечения тремя препаратами в комбинации с пегинтерфероном α -2b и боцепревиром для лечения хронического гепатита С (генотип 1) у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени;
- в схеме лечения двумя препаратами: в комбинации с интерфероном α -2b или пегинтерфероном α -2b для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов, которые ранее не получали лечения (при отсутствии декомпенсации функции печени, при повышении уровня АЛТ и при положительном тесте на РНК вируса гепатита С (РНК-ВГС);
- в схеме лечения двумя препаратами: в комбинации с пегинтерфероном α -2b для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным циррозом и/или клинически стабильной сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Терапия двумя препаратами.

Дети от 3 лет, подростки.

Вирориб® показан в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b для лечения хронического гепатита С у детей в возрасте от 3 лет, а также подростков, ранее не получавших лечения, при отсутствии декомпенсации функции печени и при наличии РНК вируса гепатита С.

Если рассматривается вопрос об откладывании лечения до достижения взрослого возраста, следует помнить, что комбинированная терапия индуцирует задержку роста, что может иметь необратимый характер у некоторых пациентов. Решение о лечении следует принимать индивидуально для каждого пациента.

Пациенты, которые ранее получали лечение.

Взрослые.

Вирориб® показан:

- в схеме лечения тремя препаратами: в комбинации с пегинтерфероном α -2b и боцепревиром для лечения хронического гепатита С (генотип 1) у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени;
- в схеме лечения двумя препаратами: в комбинации с пегинтерфероном α -2b для лечения хронического гепатита С в случае, если предыдущее лечение только α -интерфероном (пегилированным или непегильзованным) или его комбинацией с рибавирином было неэффективным;
- в схеме лечения двумя препаратами: в комбинации с интерфероном α -2b для лечения хронического гепатита С в случае, если предыдущая монотерапия α -интерфероном сначала была эффективной (нормализация АЛТ к моменту окончания курса лечения), но впоследствии возник рецидив.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к рибавирину или к любому компоненту препарата.

Беременность. Терапию следует начинать, пока непосредственно перед началом лечения не будут получены данные об отрицательном результате теста на беременность.

Мужчины, женщины которых являются беременными.

Период кормления грудью.

Тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, наблюдаемые 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.

Гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия).

Назначение пегинтерферона α -2b противопоказано пациентам, коинфицированным 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, суицидальные мысли или попытки самоубийства у детей и подростков.

Аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе (в связи с комбинацией с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами или другие виды взаимодействий.

Исследование взаимодействий проводилось с участием только взрослых пациентов.

По результатам исследований *in vitro* на микросомальных препаратах печени человека, ферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболических превращениях рибавирина. Рибавирин не угнетает ферменты цитохрома P450. Токсикологические испытания не дают основания считать, что рибавирин стимулирует ферментативную активность печени. Поэтому существует минимальная вероятность для взаимодействия с цитохромом P450.

Рибавирин, ингибируя инозин монофосфат дегидрогеназу, может влиять на метаболизм азатиоприна с накоплением 6-метилтиоинозин монофосфата, который ассоциирован с миелотоксичностью у пациентов, получающих лечение азатиоприном. Следует избегать применения пегилированного α -интерферона и рибавирина одновременно с азатиоприном. В индивидуальных случаях, когда преимущество применения рибавирина одновременно с азатиоприном превышает потенциальный риск, рекомендуется часто контролировать гематологические показатели в период одновременного применения азатиоприна, чтобы идентифицировать признаки миелотоксичности, а при их наличии – применение этих препаратов следует прекратить.

Не проводились исследования взаимодействия рибавирина с другими лекарственными средствами, кроме пегинтерферона α -2b, интерферона α -2b и антацидов.

Интерферон α -2b. В фармакокинетических исследованиях с применением многократных доз не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия между рибавирином и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b.

Антациды. Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг снижалась при одновременном приеме антацидного препарата, содержащего соединения магния и алюминия или симетикон; показатель AUC_{0-12} уменьшался на 14%. Возможно, снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано задержкой транспортировки рибавирина или изменением pH. Считается, что это взаимодействие не имеет клинического значения.

Аналоги нуклеозидов. Применение нуклеозидных аналогов отдельно или в комбинации с другими нуклеозидами может привести к развитию лактоацидоза. Рибавирин *in vitro* повышает содержание фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может усиливать риск возникновения лактоацидоза, вызванного пуриновыми аналогами нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром). Не рекомендуется одновременное применение

рибавирина и диданозина. Зафиксированы случаи митохондриальной токсичности (лактоацидоз и панкреатит), некоторые из них были летальными.

Сообщали об обострении анемии, вызванной рибавирином, когда зидовудин применяли как часть схемы лечения ВИЧ, хотя точный механизм еще не изучен. Из-за повышенного риска развития анемии рибавирин не рекомендуется применять вместе с зидовудином. Следует пересмотреть схему совместного приема зидовудина и рибавирина на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), если наблюдается анемия. Это особенно важно для пациентов, у которых уже возникала анемия при применении зидовудина.

Возможность взаимодействия с рибавирином сохраняется в течение 2 месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) после отмены применения в связи с длительным периодом полувыведения.

Не наблюдалось взаимодействия рибавирина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеазы.

Опубликовано противоречивые данные относительно одновременного применения абакавиру и рибавирина. Некоторые данные указывают на риск меньшего ответа на лечение пегилированным интерфероном / рибавирином у пациентов с коинфекцией вируса гепатита С и ВИЧ, получающих абакавир при антиретровирусной терапии. Следует принять меры предосторожности при одновременном применении этих препаратов.

Особенности применения.

Психические заболевания и расстройства со стороны центральной нервной системы (ЦНС). У некоторых пациентов во время комбинированной терапии рибавирином и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b и даже в течение 6-месячного периода наблюдения после прекращения такого лечения отмечались тяжелые нарушения со стороны ЦНС, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки самоубийства. Среди детей и подростков, которым проводили лечение рибавирином в комбинации с интерфероном α -2b, суицидальные мысли или попытки самоубийства в течение лечения и 6-месячного периода наблюдения после лечения отмечались чаще, чем среди взрослых пациентов (2,4% по сравнению с 1%). У детей и подростков, так же как и у взрослых пациентов, возникали другие психические расстройства (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость). При применении α -интерферонов также наблюдались другие нарушения со стороны ЦНС, включая агрессивное поведение (иногда направленную против других людей, например, мысли об убийстве), биполярное расстройство, мании, спутанность сознания и нарушение ментального статуса.

Пациентам необходимо тщательное наблюдение для выявления каких-либо признаков или симптомов психических расстройств. В случае появления таких симптомов врач, который назначил лечение, должен оценить потенциальную серьезность таких нежелательных эффектов и потребность в проведении соответствующего лечения. Если симптомы со стороны психики не исчезнут или даже усилятся, а также если появятся суицидальные мысли или мысли об убийстве, рекомендуется прекратить лечение препаратом Вирориб® в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b и, в случае необходимости, оказать пациенту соответствующую психиатрическую помощь.

Пациенты с наличием в анамнезе или клиническими проявлениями тяжелых психических состояний. Если решено, что комбинированная терапия препаратом Вирориб® и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b является необходимым для взрослых пациентов с клиническими или анамнестическими данными о тяжелых психических состояниях, ее следует начинать только после проведения соответствующей индивидуальной диагностики и на фоне терапевтического ведения психического состояния.

Применение препарата Вирориб® и пегинтерферона α -2b или интерферона α -2b для лечения детей и подростков с клиническими или анамнестическими данными о тяжелом психическом расстройстве противопоказано.

Пациенты, употребляющие/злоупотребляют психоактивными веществами. У пациентов с вирусным гепатитом С, одновременно употребляющих психоактивные вещества (алкоголь, марихуану), существует высокий риск развития нарушений со стороны психики или обострение существующего нарушения психики при лечении α -интерфероном. Если для таких

пациентов лечение α -интерфероном необходимо, наличие психических сопутствующих заболеваний и потенциал для применения других веществ следует тщательно оценить и принять соответствующие меры перед началом терапии. Если необходимо (для оценки состояния, лечения и последующего наблюдения), следует рассмотреть вопрос о междисциплинарном подходе, включая психолога или нарколога. Состояние пациента следует тщательно контролировать во время терапии, а также после прекращения лечения. Рекомендуется раннее вмешательство относительно повторного возникновения или развития психических нарушений и применения психоактивных веществ.

Гемолиз. Есть клинические данные по снижению уровня гемоглобина у взрослых пациентов (<10 г/дл) и у детей и подростков, лечившихся рибавирином в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b. Хотя рибавирин не имеет непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приемом рибавирина, может влиять на функцию сердца и/или обострять симптомы коронарного заболевания. Поэтому Вирориб® следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями сердца. Следует оценивать состояние сердечно-сосудистой системы перед началом лечения и в течение терапии. В случае каких-либо признаков ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы терапию необходимо прекратить.

Сердечно-сосудистая система. Взрослые пациенты, которые имеют или имели застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и/или аритмию, должны находиться под постоянным наблюдением врача. Пациентам с заболеваниями сердца перед началом и во время лечения рекомендуется проводить электрокардиографию. Аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются обычной терапии, но могут требовать прекращения лечения. Нет данных относительно применения комбинированной терапии детям и подросткам с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе.

Гиперчувствительность немедленного типа. При развитии острой реакции гиперчувствительности (например, крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма, анафилаксии) применение препарата Вирориб® следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Преходящие высыпания не являются основанием для прекращения лечения.

Офтальмологические изменения. Рибавирин следует применять в сочетании с α -интерфероном. В редких случаях при проведении комбинированного лечения с помощью α -интерферонов отмечались случаи ретинопатии, включая кровотечение в сетчатке, экссудаты сетчатки, папиллярный отек, нейропатию зрительного нерва и окклюзии артерии или вены сетчатки, что может привести к ухудшению зрения. Всем пациентам необходимо провести офтальмологическое обследование перед началом лечения. Для пациента, у которого появились признаки заболевания глаз или ухудшилось зрение, нужно безотлагательно провести полное офтальмологическое обследование. Для пациентов с существующими офтальмологическими заболеваниями (например, диабетическая или гипертензивная ретинопатия) при комбинированном лечении с помощью α -интерферонов необходимо периодически проводить офтальмологическое обследование. Пациентам, у которых появятся новые или усилятся существующие офтальмологические заболевания, необходимо прекратить комбинированное лечение с α -интерферонами.

Функция печени. Все пациенты, у которых во время лечения обнаружили признаки значительного ухудшения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением. Следует прекратить терапию пациентам, у которых было выявлено повышение коагуляции, что может указывать на декомпенсацию печени.

Потенциал усиления иммуносупрессии. Опубликовано сообщение о панцитопении и угнетении костного мозга, которые возникали в течение 3-7 недель после применения пегинтерферона и рибавирина одновременно с азатиоприном. Такая миелотоксичность исчезала через 4-6 недель после отмены противовирусной терапии гепатита С и одновременно азатиоприна, а также не возникала снова после повторного индивидуального применения любого из препаратов.

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита С.

Митохондриальная токсичность и лактоацидоз. Необходима осторожность в отношении пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей инфекцией вирусного гепатита С, которым проводится лечение нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (особенно диданозином и ставудином) в комплексе с комбинацией рибавирина и интерферона α -2b. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, врачи при лечении рибавирином должны тщательно контролировать маркеры митохондриальной токсичности и лактатацидоза. В частности, рибавирин не рекомендуется принимать вместе с диданозином и ставудином из-за риска митохондриальной токсичности и для ограничения риска дублирования митохондриальной токсичности соответственно.

Декомпенсация функции печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С и прогрессирующим циррозом. У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и прогрессирующим циррозом, получающих ВААРТ, может увеличиваться риск развития декомпенсации функции печени и летального исхода. Дополнительное применение α -интерферонов отдельно или в комбинации с рибавирином повышает вышеупомянутый риск у данной категории пациентов. Другие начальные факторы у пациентов с сопутствующей инфекцией, которые могут увеличивать риск развития декомпенсации функции печени, включают лечение диданозином и увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови. По состоянию пациентов с сопутствующей инфекцией, которым проводится как антиретровирусная терапия, так и лечение против гепатита, следует проводить тщательное наблюдение и оценивать во время лечения степень нарушений функции печени по классификации Чайлда-Пью. В случае возникновения печеночной декомпенсации, необходимо немедленно прекратить лечение гепатита и провести повторную оценку схемы антиретровирусной терапии.

Гематологические нарушения у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С. У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ и лечение рибавирином в комбинации с пегинтерфероном α -2b, может увеличиваться риск развития гематологических нарушений (например, нейтропения, тромбоцитопения и анемия) по сравнению с пациентами с вирусом гепатита С. Большинство таких нарушений исчезает при снижении дозы, но необходимо проводить тщательное наблюдение за гематологическими параметрами у таких пациентов. У пациентов, которых лечат рибавирином и зидовудином, увеличивается риск развития анемии, поэтому рибавирин не рекомендуется применять вместе с зидовудином.

Пациенты с уменьшенным количеством CD4-клеток. Данные по эффективности и безопасности лечения пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С, с уровнем CD4-клеток $<200/\text{мкл}$ ограничены. Лечение пациентов с низким уровнем CD4-клеток необходимо проводить осторожно.

Следует руководствоваться инструкцией по медицинскому применению соответствующих антиретровирусных препаратов, которые применяются вместе с препаратами для лечения вирусного гепатита С (для получения информации о токсичности каждого препарата и возможное усиление токсичности при совместном применении рибавирина и пегинтерферона α -2b).

Дентальные и периодонтальные нарушения. Сообщалось о развитии дентальных и периодонтальных нарушений (которые могут приводить к выпадению зубов) у пациентов, получавших комбинированную терапию рибавирином и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b. К тому же, сухость во рту может негативно влиять на зубы и слизистую оболочку рта во время длительной комбинированной терапии рибавирином и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b. Пациентам следует рекомендовать тщательно чистить зубы 2 раза в день и регулярно проходить стоматологическое обследование. Кроме этого, у некоторых пациентов может возникать рвота, после которого они должны тщательно споласкивать полость рта.

Лабораторные исследования. Всем больным до начала терапии рекомендуется проводить общий анализ крови (развернутый анализ с определением лейкоцитарной формулы) и биохимический анализ крови (электролиты, сывороточный креатинин, печеночные пробы,

мочевая кислота). К началу комбинированной терапии приемлемыми являются следующие исходные значения показателей крови:

- гемоглобин взрослые: ≥ 120 г/л (женщины) и ≥ 130 г/л (мужчины)
 дети и подростки: ≥ 110 г/л (девушки) и ≥ 120 г/л (мальчики);
- тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л;
- нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л.

Лабораторные исследования необходимо проводить на 2-й и 4-й неделе лечения, а в дальнейшем – по клиническим показаниям. Периодически во время лечения необходимо определять уровень РНК-ВГС.

Женщины репродуктивного возраста. Женщины, которые получают лечение, и женщины – половые партнерши мужчин, получающие лечение, должны ежемесячно в течение всего периода лечения и в течение 4 месяцев и 7 месяцев соответственно после завершения лечения проводить тесты на беременность, так как рибавирин нельзя применять беременным.

При применении рибавирина возможно увеличение концентрации мочевой кислоты через гемолиз эритроцитов, поэтому необходимо тщательно наблюдать за склонными к этому заболеванию пациентами для выявления возможных признаков подагры.

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Если установлена непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот лекарственный препарат.

Препарат содержит понсо 4R (E124), желтый закат FCF (E 110), кармоизин (E 122), поэтому может вызывать аллергические реакции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Применение препарата Вирориб® противопоказано в период беременности.

Кормления грудью. Неизвестно, проникает рибавирин в грудное молоко человека. Из-за возможного развития побочных реакций у ребенка кормление грудью необходимо прекратить до начала лечения.

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин.

Женщины (пациентки). Вирориб® нельзя применять беременным. Для предохранения пациентки должны применять эффективные средства контрацепции. Терапию не следует начинать, пока не будет получен отрицательный результат теста на беременность. Женщины репродуктивного возраста и их половые партнеры должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения лечения; а в течение этого периода нужно ежемесячно проводить стандартный тест на беременность. Если женщина забеременеет во время лечения или в течение 4 месяцев после завершения лечения, то ей нужно предоставить информацию о значительном риске тератогенного действия рибавирина на плод.

Мужчины (пациенты) и их партнерши. Следует применять эффективные средства контрацепции для предупреждения беременности у партнерш мужчин, которые лечатся препаратом Вирориб®. Рибавирин накапливается в клетках и очень медленно выводится из организма. Остается неизвестным, возможно тератогенное или генотоксическое воздействие рибавирина, который содержится в сперме, на эмбрион/плод.

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

Рибавирин не влияет или оказывает лишь незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, но при его комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b может изменяться такая способность. Поэтому пациентам, у которых во время лечения появились усталость, сонливость или спутанность сознания, рекомендуется избегать управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт лечения больных гепатитом С.

Вирориб® необходимо применять в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b (схема лечения двумя препаратами), или – взрослым пациентам с хроническим гепатитом С (генотип 1) – в сочетании с боцепревиrom и интерфероном α -2b (схема лечение тремя препаратами).

При назначении комбинированной терапии следует руководствоваться также инструкциями по медицинскому применению боцепревира, пегинтерферона α -2b или интерферона α -2b.

Дозировка.

Доза препарата Вирориб® зависит от массы тела пациента. Вирориб®, капсулы, принимают внутрь с пищей ежедневно в 2 приема (утром и вечером).

Взрослые пациенты.

Доза препарата Вирориб® зависит от массы тела пациента (см. таблицу 1).

Вирориб® необходимо применять в комбинации с пегинтерфероном α -2b (1,5 мкг/кг/неделю), или с интерфероном α -2b (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Режим комбинированной терапии определяет врач индивидуально с учетом ожидаемой эффективности и безопасности выбранной комбинации.

Таблица 1. Доза препарата Вирориб® (в зависимости от массы тела) у пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С или коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ, а также независимо от генотипа.

Масса тела пациента (кг)	Суточная доза Вирориб®	Количество капсул по 200 мг
< 65	800 мг	4 (2 утром, 2 вечером)
65–80	1000 мг	5 (2 утром, 3 вечером)
81–105	1200 мг	6 (3 утром, 3 вечером)
> 105	1400 мг	7 (3 утром, 4 вечером)

Продолжительность терапии у пациентов, ранее не получавших лечения.

Схема лечения тремя препаратами.

Следует ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению боцепревира и пегинтерферона α -2b.

Схема лечения двумя препаратами (с пегинтерфероном α -2b).

Прогнозирование развития стойкого вирусологического ответа. У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, у которых не происходило уменьшение РНК-ВГС до уровня ниже уровня определения, или у которых не достигался адекватный вирусологический ответ после 4 или 12 недель лечения, вероятность развития стойкого вирусологического ответа очень низкая, поэтому таким пациентам рекомендуется прекратить это лечение.

Генотип 1.

Пациентам, у которых достигнуто отсутствие РНК вируса гепатита С через 12 недель лечения, терапию следует продолжать последующие 9 месяцев (в целом 48 недель).

Для пациентов, у которых через 12 недель лечения уровень РНК-ВГС уменьшился на ≥ 2 log по сравнению с начальным периодом, нужно провести повторную оценку на 24 неделе лечения и если уровень РНК-ВГС будет ниже уровня определения, необходимо провести полный курс лечения (то есть всего 48 недель). Однако если через 24 недели лечения уровень РНК-ВГС будет все еще превышать уровень определения, необходимо прекратить лечение.

Для подгруппы пациентов с инфекцией генотипа 1 и низкой вирусной нагрузкой (<600000 МЕ/мл), у которых через 4 недели лечения не обнаруживается РНК-ВГС и через 24 недели лечения результат анализа на выявление РНК-ВГС остается негативным, лечение можно или прекратить после этих 24 недель, или продолжить в течение еще 24 недель (то есть общая продолжительность лечения – 48 недель). Но при 24-недельной общей продолжительности лечения может увеличиваться риск рецидива по сравнению с 48-недельной продолжительности лечения.

Генотип 2 или 3. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели для всех

пациентов, кроме пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, лечение которых нужно проводить в течение 48 недель.

Генотип 4. Считается, что пациенты, инфицированные вирусом генотипа 4, тяжелее поддаются лечению; однако ограниченные клинические данные (n = 66) обнаружили сходство в лечении этих пациентов и пациентов с генотипом 1.

Продолжительность терапии у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С и ВИЧ, ранее не получавших лечения.

Схема лечения двумя препаратами. Для пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией рекомендованная продолжительность лечения Вирориб® в дозе, зависящей от массы тела (см. таблицу 1), составляет 48 недель независимо от генотипа.

Прогнозирование развития или отсутствия ответа у пациентов с коинфекцией вируса гепатита С и ВИЧ, ранее не получавших лечения.

Ранний вирусологический ответ на 12-й неделе лечения (снижение вирусологической нагрузки на 2 log или уровень РНК-ВГС ниже уровня определения) является прогностическим фактором относительно развития стойкого вирусологического ответа. В группе негативного прогноза (пациенты, которые не продемонстрировали ранний вирусологический ответ) 99% пациентов (67 пациентов из 68) не получили стойкого вирусологического ответа при применении комбинированной терапии рибавирином с пегинтерфероном α-2b. В группе положительного прогноза (пациенты, которые продемонстрировали ранний вирусологический ответ) 50% пациентов (52 пациента из 104) получили стойкий вирусологический ответ при применении комбинированной терапии.

Продолжительность лечения при повторном лечении.

Схема лечения тремя препаратами. Следует ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению боцепревира и пегинтерферона α-2b.

Схема лечения двумя препаратами (с пегинтерфероном α-2b).

Прогнозирование развития стойкого вирусологического ответа. Всем пациентам независимо от генотипа вируса, у которых через 12 недель лечения произошло уменьшение РНК-ВГС до уровня ниже уровня определения, необходимо провести 48-недельный курс лечения. При проведении повторного лечения у пациентов, у которых через 12 недель лечения отсутствует вирусологический ответ (то есть величина РНК-ВГС не уменьшилась до уровня ниже уровня определения), вероятность развития стойкого вирусологического ответа через 48 недель лечения очень низкая.

Для пациентов с вирусом генотипа 1, у которых отсутствует реакция на лечение, целесообразность повторного лечения продолжительностью более 48 недель не изучали при проведении комбинированной терапии с помощью пегилированного интерферона α-2b и рибавирина.

Применение препарата Вирориб®, капсулы, в комбинации с интерфероном α-2b (только в схеме лечения двумя препаратами).

Продолжительность терапии при применении интерферона α-2b.

На основании результатов клинических исследований рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 6 месяцев. Во время клинических исследований, в которых лечение продолжалось в течение 1 года у пациентов, у которых не достигался вирусологический ответ после 6 месяцев лечения (РНК вируса гепатита С ниже уровня обнаружения), вероятность развития стойкого вирусологического ответа (РНК вируса гепатита С ниже уровня обнаружения в течение 6 месяцев после окончания курса терапии) была очень низкой.

Генотип 1. Для пациентов, у которых после 6 месяцев лечения не обнаруживается РНК-ВГС, необходимо продолжать лечение в течение следующих 6 месяцев (то есть всего в течение 1 года).

Любой другой генотип. Для пациентов, у которых после 6 месяцев лечения не обнаруживается РНК-ВГС, решение о продолжении лечения до 1 года базируется на других прогностических факторах (например, возраст пациента > 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз печени).

Дети (схема лечения двумя препаратами).

Препарат Вирориб® применяется детям с массой тела не менее 47 кг, и которые могут глотать капсулы.

Дозу препарата Вирориб® для детей и подростков необходимо определять по массе тела, а дозу пегинтерферона α -2b и интерферона α -2b определять по площади поверхности тела.

Дозировка для детей при комбинированном лечении с пегинтерфероном α -2b.

Вирориб® в дозе 15 мг/кг в сутки рекомендуется применять в комбинации с пегинтерфероном α -2b для подкожного введения в дозе 60 мкг/м² в неделю (таблица 2).

Дозировка для детей при комбинированном лечении интерфероном α -2b.

В клинических исследованиях, проведенных для этой группы пациентов, рибавирин и интерферон α -2b применяли соответственно в дозах 15 мг/кг в сутки и 3 млн МЕ/ м² 3 раза в неделю (таблица 2).

Таблица 2. Доза препарата Вирориб® для детей и подростков в зависимости от массы тела при его применении в комбинации с интерфероном α -2b или пегинтерфероном α -2b

Масса тела пациента (кг)	Суточная доза препарата Вирориб®	Количество капсул по 200 мг
47–49	600 мг	3 (1 утром, 2 вечером)
50–65	800 мг	4 (2 утром, 2 вечером)
> 65	Соответствует дозировке для взрослых (таблица 1)	

Продолжительность лечения детей и подростков.

Генотип 1. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1 год. Детям и подросткам, которым проводится лечение интерфероном α -2b (пегилированным или непегилированным) в комбинации с препаратом Вирориб®, рекомендуется отменить такое лечение, если через 12 недель лечения уровни РНК вируса гепатита С снижены на $<2 \log_{10}$ по сравнению с исходным показателем или если через 24 недели лечения все еще определяется РНК-ВГС.

Генотип 2 или 3. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Генотип 4. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1 год. Детям и подросткам, которым проводится лечение пегинтерфероном α -2b в комбинации с препаратом Вирориб®, рекомендуется отменить такое лечение, если через 12 недель лечения уровень РНК-ВГС уменьшился на $<2 \log_{10}$ по сравнению с исходным показателем или если через 24 недели лечения все еще определяется РНК-ВГС.

Модификация дозы для всех пациентов.

Комбинированная терапия.

При возникновении тяжелой формы побочных реакций или патологических отклонений в лабораторных показателях во время проведения комбинированной терапии препаратом Вирориб® и пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b или препаратом Вирориб®, пегинтерфероном α -2b и боцепревиром следует модифицировать дозу (как указано в таблице 3) до исчезновения побочных реакций. Снижение дозы боцепревира не рекомендуется. Поскольку соблюдение схемы лечения может быть важным для результата терапии, доза должна быть сохранена максимально близкой к рекомендованной стандартной дозе. Нельзя исключить потенциальное негативное воздействие снижения дозы рибавирина на результаты эффективности.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от лабораторных показателей

Лабораторные параметры	Снижение суточной дозы только препарата	Снижение дозы только пегинтерферона α -2b или интерферона α -	Прекращение комбинированного лечения в случае определения указанной ниже
------------------------	---	---	--

	Вирориб® (см. Примечание 1), если:	2b (см. Примечание 2), если:	величины:**
Гемоглобин (взрослые пациенты без заболевания сердца)	< 100 г/л	-	< 85 г/л
Гемоглобин (взрослые пациенты с заболеванием сердца в анамнезе, которое имеет стабильный ход).	Содержание гемоглобина уменьшилось на ≥ 20 г/л в течение любых 4 недель во время лечения (постоянное применение сниженной дозы)		< 120 г / л через 4 недели лечения после снижения дозы
Лейкоциты	-	$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы	-	$< 0,75 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	-	$< 50 \times 10^9/\text{л}$ (взрослые) $< 70 \times 10^9/\text{л}$ (дети и подростки)	$< 25 \times 10^9/\text{л}$ (взрослые) $< 50 \times 10^9/\text{л}$ (дети и подростки)
Билирубин прямой	-	-	$2,5 \times \text{ВЧН}^*$
Билирубин не прямой	> 5 мг/дл	-	> 4 мг/дл (взрослые) > 5 мг/дл (больше 4 недель) (дети и подростки, которым проводится лечение интерфероном α -2b) или > 4 мг/дл (больше 4 недель) (дети и подростки, которым проводится лечение пегинтерфероном α -2b)
Креатинин (сыворотка крови)	-	-	$> 2,0$ мг/дл
Клиренс креатина	-	-	Прекращение применения препарат Вирориб®, если клиренс креатинина < 50 мл/мин
АЛТ/АСТ	-	-	$2 \times$ значение начального уровня и $> 10 \times \text{ВЧН}^{**}$

* ВЧН – верхняя черта нормы.

** Следует руководствоваться инструкциями по применению для пегинтерферона α -2b или интерферона α -2b по рекомендациям по изменению дозы и отмены применения интерферона α -2b и пегилированного интерферона α -2b.

Примечание 1. Для взрослых пациентов первый раз дозу препарата Вирориб® уменьшают на 200 мг в сутки (за исключением пациентов, принимающих дозу 1400 мг, для них дозу необходимо уменьшить на 400 мг в сутки). При необходимости дозу следует уменьшить еще на 200 мг в сутки. Пациенты, которым уменьшили дозу Вирориб® до 600 мг в сутки, должны принимать 1 капсулу 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером.

Для детей и подростков, которым проводится лечение препаратом Вирориб® в комбинации с интерфероном α -2b, первый раз дозу препарата Вирориб® необходимо уменьшить до 12 мг/кг в сутки, а второй раз – до 8 мг/кг в сутки. Для детей и подростков, которым проводится лечение препаратом Вирориб® в

комбинации с интерфероном α -2b, дозу препарата Вирориб® уменьшают до 7,5 мг/кг в сутки.

Примечание 2. Для взрослых пациентов, которым проводится лечение препаратом Вирориб® в комбинации с пегинтерфероном α -2b, первый раз дозу пегинтерферона α -2b уменьшают до 1 мкг / кг в неделю. При необходимости дозу пегинтерферона α -2b уменьшают до 0,5 мкг / кг в неделю.

Для детей и подростков, которым проводится лечение препаратом Вирориб® в комбинации с пегинтерфероном α -2b, первый раз дозу пегинтерферона α -2b уменьшают до 40 мкг / м² в неделю, а второй раз дозу пегинтерферона α -2b уменьшают до 20 мкг / м² в неделю.

Для взрослых пациентов, а также для детей и подростков, которым проводится лечение препаратом Вирориб® в комбинации с интерфероном α -2b, дозу интерферона α -2b уменьшают вдвое.

Отдельные группы пациентов.

Применение при нарушении функции почек. В связи со снижением видимого клиренса креатинина у пациентов с нарушением функции почек фармакокинетика рибавирина у таких пациентов меняется. Поэтому рекомендуется контролировать функцию почек у всех пациентов до начала терапии препаратом Вирориб®. Пациентам с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин следует лечиться препаратом Вирориб®. Пациентам с нарушением функции почек следует проводить тщательный осмотр по развитию анемии. Если концентрация креатинина в сыворотке крови увеличится до > 2,0 мг / дл (таблица 3), необходимо прекратить применение препарата Вирориб® и пегинтерферона α -2b или интерферона α -2b.

Применение при нарушении функции печени. Фармакокинетического воздействия рибавирина на функцию печени не выявлено. Поэтому для пациентов с нарушением функции печени модификация дозы Вирориб® не нужна. Применение рибавирина противопоказано при тяжелой дисфункции печени или при декомпенсированном циррозе печени.

Применение у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет). Явной зависимости фармакокинетики рибавирина от возраста нет. Однако, как и у более молодых пациентов, рекомендуется оценивать функцию почек до начала терапии препаратом Вирориб®.

Применение пациентам в возрасте до 18 лет. Вирориб® в комбинации с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b назначают детям в возрасте от 3 лет и подросткам. Выбор схемы лечения зависит от индивидуальных характеристик пациента. Безопасность и эффективность препарата Вирориб® в сочетании с другими формами интерферона (то есть кроме α -2b) для этой категории пациентов не оценивали.

Применение пациентам с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. У пациентов, получающих терапию нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы в комплексе с комбинацией рибавирина с пегинтерфероном α -2b или интерфероном α -2b, может возрастать риск митохондриальной токсичности, лактоацидоза и печеночной недостаточности. При назначении такой терапии необходимо также руководствоваться инструкцией по медицинскому применению соответствующих антиретровирусных препаратов.

Дети.

Рост и развитие (дети и подростки).

В течение курса комбинированного лечения интерфероном (стандартным и пегилированным)/рибавирином длительностью 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет часто наблюдались снижение массы тела и замедление роста. Имеющиеся данные за длительный период относительно лечения детей комбинацией пегилированного интерферона/рибавирина свидетельствуют о существенном замедлении роста, несмотря на то, что после прекращения лечения прошло 5 и более лет.

Индивидуальная оценка польза/риск у детей.

Ожидаемую пользу при лечении следует тщательно сопоставить с данными по безопасности, полученными в клинических исследованиях с участием детей и подростков.

- Важно учитывать, что комбинированная терапия индуцирует задержку роста, что приводит к снижению показателя роста в некоторых пациентах.
- Риск следует сопоставить с такими характеристиками заболевания у ребенка как признаки прогрессирования заболевания (особенно фиброз), сопутствующие заболевания, которые могут негативно влиять на прогрессирование заболевания (например, сопутствующая ВИЧ-инфекция), а также с прогностическими факторами относительно вирусологического ответа (генотип вируса гепатита С и вирусная нагрузка).

Если возможно, лечение ребенка следует проводить после пубертатного скачка роста, чтобы снизить риск задержки роста. Хотя данные ограничены, не наблюдалось признаков отдаленных последствий относительно полового созревания в течение 5 лет последующего наблюдения.

Дополнительный мониторинг функции щитовидной железы у детей и подростков.

Есть данные, что у части детей, получавших лечение рибавирином и интерфероном α -2b (пегилированным и непегилированным), наблюдалось повышение уровня ТТГ и транзиторное снижение уровня гормона (ниже нижней границы нормы). Перед началом применения интерферона α -2b следует определить уровни ТТГ. При обнаружении каких-либо патологий со стороны щитовидной железы рекомендуется провести стандартное лечение. Если уровень ТТГ удастся поддерживать медикаментозной терапией на нормальном уровне, можно начать лечение интерфероном α -2b (пегилированным и непегилированным). Наблюдалось нарушение функции щитовидной железы в ходе лечения рибавирином и интерфероном α -2b, а также рибавирином и пегинтерфероном α -2b. При выявлении патологии со стороны щитовидной железы следует определить тиреоидный статус и провести соответствующее лечение. У детей и подростков следует контролировать функцию щитовидной железы каждые 3 месяца (в частности определять уровень ТТГ).

Передозировка.

Схема лечения тремя препаратами. (См. инструкцию на боцепревир).

Схема лечения двумя препаратами. Известный максимальный уровень передозировки рибавирином составлял 10 г (50 капсул по 200 мг) вместе с 39 млн МЕ интерферона α -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, отмечено не было.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Побочные реакции.

Взрослые.

Инфекции и инвазии: вирусная инфекция, грипп, простой герпес, грибковая инфекция, бактериальная инфекция (включая сепсис), инфекция респираторных путей, инфекция нижних респираторных путей, фарингит, бронхит, пневмония, ринит, синусит, средний отит, инфекции мочевыводящих путей.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы): новообразование неопределенное.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, настоящая эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы: медикаментозная чувствительность, реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксии, саркоидоз, ревматоидный артрит (впервые или обострения), синдром Фогта-Коянаги-Харада, системная красная волчанка, васкулит.

Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз.

Метаболические нарушения: анорексия, усиление аппетита, гипергликемия, сахарный диабет, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, гипертриглицеридемия.

Психические нарушения: депрессия, апатия, плаксивость, беспокойство, эмоциональная лабильность, агрессивное поведение, ажитация, гнев, изменение настроения, необычное поведение, нервозность, приступ паники, спутанность сознания, бессонница, нарушения сна, необычные сны, суицидальные мысли, суицид, мысли об убийстве, попытка самоубийства, психоз, галлюцинации, мании, биполярное расстройство, снижение либидо, изменение умственного статуса.

Со стороны нервной системы: головная боль, мигрень, головокружение, сухость во рту, потеря вкусовых ощущений, дисгевзия, дисфония, снижение концентрации внимания, амнезия, нарушение памяти, атаксия, парестезии, гипестезия, гиперестезия, сонливость, ухудшение внимания, тремор, нейропатия, периферическая нейропатия, судороги, цереброваскулярная геморрагия, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия, полинейропатия, лицевой паралич, мононейропатия.

Со стороны органов зрения: ухудшение зрения, нечеткость зрения, нарушение остроты зрения, снижение остроты зрения или сужение поля зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, нарушения со стороны слезных желез, сухость глаз, кровоизлияние в сетчатку, ретинопатии (включая макулярный отек), окклюзия артерии сетчатки, окклюзия вены сетчатки, неврит зрительного нерва, папиллярный отек, экссудаты сетчатки, серозное отслоение сетчатки.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго, ослабление / потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: пальпитация, тахикардия, аритмия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, перикардиальный выпот, перикардит, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы, васкулит, периферическая ишемия.

Со стороны органов дыхания: одышка, заложенность носа, ринорея, носовое кровотечение, нарушение дыхания, кашель, застой в дыхательных путях, застой в синусах, усиление секреции верхних дыхательных путей, боль в горле и в глотке, легочный инфильтрат, пневмонит, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительного тракта: стоматит, язвенный стоматит, язвы во рту, боль во рту, глоссит, хейлит, гингивит, кровотечение десен, пигментация языка, зубные нарушения, нарушения со стороны периодонта, стоматологические нарушения, тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, боль в правом верхнем квадранте живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, вздутие живота, метеоризм, колит, диарея, частый жидкий стул, запор, колит, ишемический колит, язвенный колит, панкреатит.

Со стороны пищеварительной системы: гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия, гепатотоксичность (включая летальные случаи).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: облысение, патологические изменения структуры волос, нарушения со стороны ногтей, зуд, сухость кожи, сыпь, макулопапулезная сыпь, кожная сыпь, псориаз, усиление псориаза, экземы, реакция фоточувствительности, ночная потливость, повышенная потливость (гипергидроз), дерматит, акне, фурункул, эритема, крапивница, нарушения со стороны кожи, синяк, кожный саркоидоз, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Со стороны опорно-двигательной системы: артралгия, артрит, боли в спине, боль в конечностях, боль в костях, костно-мышечная боль, миалгия, слабость мышц, рабдомиолиз, миозит, судороги мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: частое мочеиспускание, полиурия, патологические изменения цвета мочи, почечная недостаточность, нарушение функции почек, нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в груди, нарушения со стороны яичников, влагалищные нарушения; мужчины: импотенция, простатит, эректильная дисфункция, половая дисфункция (без уточнения).

Системные нарушения: усталость, озноб, пирексия, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность, боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, необычное самочувствие, жажда, отек лица.

Результаты обследований: уменьшение массы тела, сердечный шум.

Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, принимавших рибавирин в комбинации с пегинтерфероном α -2b, другими побочными реакциями (не наблюдались у пациентов с моноинфекцией вирусного гепатита С) были: оральный кандидоз, приобретенная липодистрофия, снижение количества лимфоцитов CD4, снижение аппетита, увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы, боль в спине, повышение уровня амилазы в крови, повышение уровня молочной кислоты в крови, цитолитический гепатит, повышение уровня липазы и боль в конечностях.

Митохондриальная токсичность.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, которым проводили высокоактивную антиретровирусную терапию и комплексное лечение рибавирином для устранения сопутствующей инфекции, вызванной вирусом гепатита С, отмечались случаи митохондриальной токсичности и молочнокислого ацидоза.

Лабораторные показатели у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией чаще возникали такие признаки гематологической токсичности как нейтропения, тромбоцитопения и анемия, но в большинстве случаев такие нарушения исчезали при изменении дозы и не нуждались в досрочном прекращении лечения. Гематологические нарушения чаще возникали у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пегинтерфероном α -2b, по сравнению с пациентами, которые принимали рибавирин в комбинации с интерфероном α -2b.

Уменьшение количества лимфоцитов CD4.

Лечение рибавирином в комбинации с пегинтерфероном α -2b в течение первых 4 недель сопровождалось уменьшением абсолютного количества клеток CD4 +, но при этом процентная доля клеток CD4 + не уменьшалась. Такое уменьшение абсолютного количества клеток CD4 + было обратимым после снижения дозы или прекращения лечения. Применение рибавирина в комбинации с пегинтерфероном α -2b не сопровождалось заметным негативным воздействием на контроль вирусной нагрузки ВИЧ в течение периода лечения или дальнейшего наблюдения. Данные о безопасности для пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией с показателем CD4 < 200 клеток / мкл ограничены.

Дети.

Профиль побочных реакций у детей в основном схож с таковым у взрослых пациентов, но некоторые побочные реакции являются специфическими для детского возраста и касаются снижения массы тела и задержке роста, оборачиваемость которых неизвестна. Степень снижения роста была самой большой у детей подросткового возраста.

Инфекции и инвазии: вирусная инфекция, грипп, оральная герпес, простой герпес, опоясывающий лишай, бактериальная инфекция, грибковая инфекция, легочная инфекция, назофарингит, фарингит, стрептококковый фарингит, средний отит, пневмония, синусит, абсцесс зуба, инфекция мочевыводящих путей, вагинит, целлюлит, аскаридоз, энтеробиоз.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы): новообразование неопределенное.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз, вирилизм.

Метаболические нарушения: анорексия, повышение аппетита, снижение аппетита, гипертриглицеридемия, гиперурикемия.

Психические нарушения: депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, суицидальные мысли, мысли о самоубийстве, попытки самоубийства, агрессия, спутанность сознания, склонность к аффекту, изменение поведения, ажитация, сомнамбулизм, тревога, изменение настроения, беспокойство, нервозность, нарушения сна, необычные сны, апатия, необычное

поведение, депрессивное настроение, эмоциональные расстройства, страх, ночные кошмары, гнев.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, гиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, снижение концентрации внимания, сонливость, ухудшение внимания, плохое качество сна, невралгия, летаргия, психомоторная гиперактивность.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, боль в глазах, патологические изменения остроты зрения, нарушения со стороны слезных желез, кровоизлияние в конъюнктиву, зуд глаз, кератит, нечеткость зрения, фотофобия, серозное отслоение сетчатки.

Со стороны органов слуха: вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, palpitation, бледность, приливы, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: одышка, тахипноэ, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, раздражение в носу, ринорея, чихание, боль в горле и глотке, тяжелое дыхание, дискомфорт в носу.

Со стороны пищеварительного тракта: боль в животе, боль в верхней части живота, рвота, диарея, тошнота, язвы во рту, язвенный стоматит, стоматит, стоматит, диспепсия, хейлоз, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ректальные нарушения, желудочно-кишечное расстройство, запор, частый жидкий стул, зубная боль, нарушения со стороны зубов, дискомфорт в желудке, боль во рту, гингивит, гастроэнтерит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени, гепатомегалия.

Со стороны кожи: облысение, сыпь, зуд, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, экзема, гипергидроз, акне, нарушения со стороны кожи, нарушения со стороны ногтей, изменение цвета кожи, сухость кожи, эритема, кровоподтек, пигментация, атопический дерматит, эксфолиация кожи.

Со стороны опорно-двигательной системы: артралгия, миалгия, костно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в спине, контрактура мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: энурез, нарушение мочеиспускания, недержание мочи, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: девушки: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, вагинальные нарушения, дисменорея; ребята: боль в яичках (тестикулах).

Системные нарушения: усталость, повышенная утомляемость, озноб, пирексия, гриппоподобные симптомы, астения, недомогание, раздражительность, боль в грудной клетке, отек, ощущение холода, дискомфорт в грудной клетке, боль лица.

Результаты обследований: уменьшение скорости роста (пониженный рост и / или масса тела для данного возраста), увеличение уровня ТСГ (тиреоидит стимулирующий гормон) в крови, увеличение уровня тиреоглобулина, наличие антитиреоидных антител.

Травмы, отравления и процедурные осложнения: ушиб, ссадины на коже.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в блистере или стрипе; по 10 блистеров или стрипов в картонной упаковке № 100 (10 × 10).

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 40020, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Дата последнего пересмотра.

11.01.2019 №81