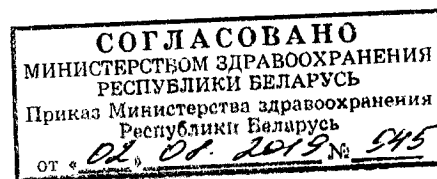


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

(информация для пациента)

по медицинскому применению лекарственного средства
РИБАВИРИН

Перед использованием лекарственного средства Рибавирин Вы должны проконсультироваться с врачом. Для достижения оптимальных результатов лекарственное средство следует использовать строго выполняя все рекомендации, изложенные в листке-вкладыше.

Сохраните листок-вкладыш по медицинскому применению, он может потребоваться вновь. Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

Это лекарственное средство прописано только Вам. Не передавайте его другим лицам. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Более подробную информацию по лекарственному средству Вы можете посмотреть также в инструкции по медицинскому применению.

Торговое название: Рибавирин.

Международное непатентованное название: Ribavirin.

Форма выпуска: капсулы 200 мг.

Описание: капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, белого цвета.

Состав: одна капсула содержит: действующего вещества: рибавирин – 200 мг; вспомогательные вещества: крахмал 1500, крахмал кукурузный частично прежелатинизированный; магния стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный; целлюлозу микрокристаллическую.

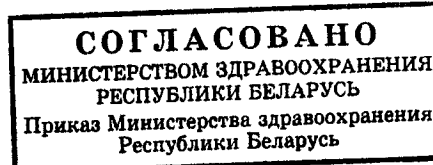
Состав капсулы: желатин, титана диоксид Е 171, метилпарагидроксибензоат Е 218, пропилпарагидроксибензоат Е 216.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства прямого действия. Противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP01.

Фармакологическое действие

Фармакологические свойства



Рибавирин останавливает размножение многих типов вирусов, включая вирус гепатита С. Это лекарственное средство недопустимо использовать как монотерапию (то есть без приема других лекарств). Рибавирин назначается с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b («двойная терапия»), с боцепревиrom и пегинтерфероном альфа-2b («тройная терапия»). Оптимальный курс терапии назначает врач в зависимости от Вашего возраста и сопутствующих заболеваний.

Показания к применению

Рибавирин показан в комбинированной терапии хронического гепатита С у взрослых.

Рибавирин показан в комбинированной терапии хронического гепатита С у детей и подростков (с массой тела более 47 кг), которым ранее не проводилось лечение и не имеющих признаков декомпенсации заболеваний печени.

Рибавирин показан в комбинированной терапии для лечения хронического гепатита С у детей старше 3 лет и подростков, но данная лекарственная форма – Рибавирин в капсулах 200 мг, не подходит для лечения детей старше 3 лет и подростков с массой тела менее 47 кг из-за высокого содержания действующего вещества в капсуле (для данной формы нет возможности точно рассчитать дозировку на 1 кг массы тела). Детям старше 3 лет, чей вес менее 47 кг или которые не могут глотать капсулы, рибавирин рекомендуется назначать в виде жидких форм для приема внутрь.

Способ применения и дозы

Лечение должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита С.

ЛС Рибавирин используют только в комбинации с другими лекарственными средствами.

Перед началом лечения необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных средств, которые используются в комбинации с ЛС Рибавирин, для получения дополнительной информации и подбора соответствующей дозировки при совместном применении с ЛС Рибавирин.

Суточную дозу лекарственного средства распределяют на два приема (утром и вечером) и принимают во время еды.

Взрослые

Рекомендуемая доза и длительность лечения зависит от массы тела пациента и лекарственных средств используемых совместно.

В случаях, когда не требуется специального подбора дозы, должны использоваться следующие суточные дозировки: масса тела <75 кг = 1000 мг, масса тела >75 кг = 1200 мг.

Дети

Данные о применении у детей до 3-х лет отсутствуют.

Детям, чей вес менее 47 кг или которые не могут глотать капсулы, рекомендуется назначать рибавирин в виде жидких форм для приема внутрь.

При принятии решения о необходимости лечения педиатрических пациентов важно учитывать, что комбинированная терапия может вызвать задержку роста у некоторых пациентов детского возраста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая.

Дозировка для детей и подростков зависит от массы тела. В Таблице №1 указана доза в зависимости от массы тела при совместном использовании с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b. Перед началом лечения необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных средств, которые используются в комбинации с ЛС Рибавирин, так

как режим дозирования при совместном применении ЛС Рибавирин и ЛС Интерферон альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b указанного в таблице.

Таблица 1. Применение ЛС Рибавирин у детей в зависимости от массы тела в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b

Масса тела пациента, кг	Суточная доза Рибавирин, мг	Количество капсул по 200 мг
47-49	600	3 (1 утром и 2 вечером)
50-65	800	4 (2 утром и 2 вечером)
>65	Соответствует дозе для взрослых	

Изменение режима дозирования при развитии побочных эффектов

У взрослых пациентов

Снижение дозировки ЛС Рибавирин зависит от начального режима дозирования, который зависит от лекарственных средств, используемых совместно.

Если у пациента возникают серьезные побочные реакции потенциально связанные с ЛС Рибавирин, дозировку следует изменить или отменить прием, если это подходит, до тех пор, пока побочные реакции не исчезнут или не уменьшится их выраженность.

Таблица 2. Указания по изменению дозы в зависимости от лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Снижение суточной дозы Рибавирин*	Прекращение приема Рибавирин
Содержания гемоглобина у пациентов без заболевания сердца	< 10 г/дл	<8,5 г/дл
Содержания гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца (стабильное течение) в анамнезе	Содержание гемоглобина снизилось на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель во время лечения (постоянное применение сниженной дозы)	<12 г/дл через 4 недели после снижения дозы
Содержание непрямого билирубина	> 5мг/дл	> 4мг/дл (взрослые)

* Для пациентов принимающих 1000 мг (<75 кг) или 1200 мг (>75 кг), дозировка должна быть уменьшена до 600 мг в сутки (по 1 капсуле 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером). Если лабораторные показатели улучшаться, можно возобновить прием ЛС Рибавирин в дозе 600 мг в сутки, с дальнейшим повышением до 800 мг в сутки по усмотрению врача. Тем не менее, возвращение к более высокой дозе не рекомендуется.

Для пациентов принимающих 800 мг (<65 кг), 1000 мг (65-80 кг), 1200 мг (81-105 кг), 1400 мг (>105 кг), первое снижение дозы ЛС Рибавирин составляет 200 мг/сутки (у пациентов, принимающих 1400 мг в сутки, уменьшение дозы должно составлять 400 мг/сутки). При необходимости второе уменьшение дозы ЛС Рибавирин составляет дополнительные 200 мг/сутки. Пациенты, у которых доза ЛС Рибавирин снижена до 600 мг в сутки, принимают 1 капсулу 200 мг утром и 2 капсулы 200 мг вечером.

В случае серьезных побочных эффектов потенциально связанных с лекарственными средствами, используемыми совместно с ЛС Рибавирин, необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению данных препаратов, так как некоторые режимы комбинированного применения не придерживаются изменения дозы и прекращение приема ЛС Рибавирин указанного в таблице 2.

У детей

Указания по снижению дозировки у детей без заболевания сердца такие же, как для взрослых без заболевания сердца в зависимости от уровня гемоглобина (Таблица 2).

Нет клинических данных в отношении детей с заболеванием сердца.

Таблица 3. Руководство для прекращения приема ЛС Рибавирин по лабораторному показателю содержанию непрямого билирубина

Лабораторный показатель	Прекращение приема Рибавирина
Содержание непрямого билирубина	>5 мг/дл (более 4 недель) (дети и подростки совместно с интерфероном альфа-2b) Или

	> 4 мг/дл (более 4 недели) (дети и подростки совместно с пегинтерфероном альфа-2b)
--	---

Отдельные группы пациентов

Применение у лиц пожилого возраста (старше 65 лет)

Не наблюдалось выраженного влияния возраста на фармакокинетику рибавирина. Однако, как и у более молодых пациентов, следует обследовать функцию почек перед применением рибавирина.

Дети (старше 3 лет и подростки)

Рибавирин возможно использовать в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b и интерфероном альфа-2b.

Выбор назначения рибавирина основывается на индивидуальных характеристиках пациента.

Безопасность и эффективность рибавирина используемого совместно с противовирусными препаратами прямого действия у данных пациентов не установлена. Клинические данные отсутствуют.

Перед началом лечения необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных средств, которые используются в комбинации с ЛС Рибавирин, для получения дополнительной информации и подбора соответствующей дозировки при совместном применении с ЛС Рибавирин.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек вследствие снижения явного клиренса креатинина у таких пациентов. По этой причине рекомендовано обследовать функцию почек у всех пациентов перед началом применения рибавирина. Взрослым с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) назначается чередование суточной дозировки 200 мг и 400 мг. Взрослые пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациенты с конечной стадией почечной недостаточности или на гемодиализе должны прини-

мать 200 мг в сутки. Пациентов с нарушением функции почек следует наблюдать относительно развития анемии. Данные применения рибавирина у детей с нарушением функции почек отсутствуют.

Таблица 4. *Изменение дозировки у взрослых пациентов с нарушением функции почек*

<i>Клиренс креатинина</i>	<i>Доза рибавирина</i>
30-50 мл/мин	Чередование суточной дозировки, 200мг и 400мг через день
Менее 30 мл/мин	200 мг
Гемодиализ (конечная стадия почечной недостаточности)	200 мг

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетического взаимодействия между рибавирином и функцией печени не наблюдалось. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы рибавирина.

При использовании рибавирина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени или тяжелой печеночной недостаточностью необходимо ознакомиться с инструкциями лекарственных средств, которые используют в комбинации с рибавирином.

Способ приема

Рибавирин нужно принимать во время еды.

Противопоказания

ЛС Рибавирин противопоказано:

- пациентам с повышенной чувствительностью к рибавирину и другим компонентам препарата;
- в период беременности. У женщин детородного возраста Рибавирин нельзя назначать до получения отрицательного результата на беременность;
- в период грудного вскармливания;
- при гемоглобинопатии (талассемии, серповидно-клеточной анемии);

- при тяжелых заболеваниях сердца в анамнезе, в том числе и резистентные формы, проявившиеся в течение 6 месяцев до начала лечения рибавирином.

Побочное действие

Общий профиль безопасности

Существенный вопрос безопасности приема рибавирина связан со случаями гемолитической анемии, возникающими во время первых недель лечения. Анемия, связанная с терапией рибавирином, может быть результатом ухудшения сердечной функции и/или ухудшением уже существующих заболеваний сердца. Увеличение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина вызванные гемолизом, также наблюдается у некоторых пациентов.

Побочные реакции, указанные в данном отделе, преимущественно получены из клинических исследований и/или из периодических отчетов по безопасности комбинированного применения рибавирина с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.

Необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных средств, которые используются в комбинации с ЛС Рибавирин, для получения дополнительной информации относительно побочных реакций для этих препаратов.

Взрослые

Двойная терапия с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b

Безопасность применения рибавирина оценивалась по данным четырех клинических исследований у пациентов, которые раньше не принимали интерферон альфа-2b (пациенты, ранее не получавшие терапию интерфероном): в двух исследованиях изучалось применение рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b, в двух - в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

У пациентов, получающих комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином, после неэффективности монотерапии интерфероном

или у которых лечение длилось меньше стандартного срока, может наблюдаться улучшенный профиль безопасности в сравнении с описанным ниже.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных клинических исследований у взрослых пациентов, ранее не принимавших интерферон, лечение которых проводилось в течение 1 года, и на основании данных применения препарата в пострегистрационном периоде. Определенное количество нежелательных реакций, обычно приписываемых терапии интерферонами, но также зарегистрированных при терапии гепатита С (в комбинации с рибавирином) также представлены ниже. Данные о нежелательных реакциях, представленные в инструкциях по медицинскому применению пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b, также могут быть применимы к монотерапии интерферонами. Нежелательные реакции представлены по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно. В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 5. Побочные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований или постмаркетингового применения Рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b

Класс систем органов	Побочные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Вирусная инфекция, фарингит
Часто	Бактериальная инфекция (включая сепсис), грибковая инфекция, грипп, инфекции дыхательных путей, бронхит, простой герпес, синусит, средний отит, ринит, инфекция мочевыводящих путей
Нечасто	Инфекция нижних дыхательных путей
Редко	Пневмония*
<i>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</i>	
Часто	Неуточненные новообразования
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	

Очень часто	Анемия, нейтропения
Часто	Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Очень редко	Апластическая анемия*
Неизвестно	Истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Лекарственная гиперчувствительность
Редко	Саркоидоз*, ревматоидный артрит (впервые возникший или обострение)
Неизвестно	Синдром Фогта-Коянаги-Гарада, системный волчаночный эритематоз, васкулит, реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Гипотиреоз, гипертиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Анорексия
Часто	Гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита
Нечасто	Сахарный диабет, гипертриглицеридемия*
<i>Нарушения со стороны психики</i>	
Очень часто	Депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность, бессонница
Часто	Суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, растерянность, возбуждение, гнев, изменение настроения, патологическое поведение, нервозность, нарушение сна, снижение либидо, апатия, патологические сны, плаксивость
Нечасто	Попытка суицида, паническая атака, галлюцинации
Редко	Биполярные нарушения*
Очень редко	Суицид*
Неизвестно	Гомицидальная направленность мышления, мания*, изменение психического статуса
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль, головокружение, сухость во рту, ухудшение концентрации внимания
Часто	Амнезия, ухудшение памяти, синкопе, мигрень, атаксия, парестезия, дисфония, потеря вкуса, гипестезия, гиперестезия, гипертония, сонливость, нарушения внимания, тремор, дисгевзия
Нечасто	Нейропатия, периферическая невропатия
Редко	Эпилептический припадок (судороги)*

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Министром здравоохранения
 Республики Беларусь

Очень редко	Цереброваскулярное кровоизлияние*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полиневропатия*
Неизвестно	Паралич лицевого нерва, мононевропатия
<i>Нарушения со стороны зрения</i>	
Часто	Нарушение зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, патологическое изменение зрения, нарушения со стороны слезных желез, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Ретинальные кровоизлияния*, ретинопатии, окклюзия артерий и вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, папиллоэдема*, снижение остроты зрения, нарушение полей зрения*, экссудаты сетчатки
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Часто	Головокружение, ухудшение/потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Сердцебиение, тахикардия
Нечасто	Инфаркт миокарда
Редко	Кардиомиопатия, аритмия*
Очень редко	Ишемия сердца*
Неизвестно	Перикардальный выпот*, перикардит*
<i>Нарушения со стороны сосудистой системы</i>	
Часто	Гипотензия, гипертензия, приливы крови
Редко	Васкулит
Очень редко	Периферическая ишемия*
<i>Нарушения со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Диспноэ, кашель
Часто	Носовое кровотечение, респираторные нарушения, застойные явления в органах дыхания, застойные явления в синусах, заложенность носа, ринорея, повышение секреции в верхних отделах дыхательных путей, фаринголарингальная боль, непродуктивный кашель
Очень редко	Легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота, абдоминальная боль
Часто	Язвенный стоматит, стоматит, изъязвления в полости рта, колит, боль в верхнем правом квадранте живота, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс*, глоссит, хейлит, вздутие живота, кровотечение десен, гингивит, жидкий стул, болезни зубов, запор, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, боль в полости рта

Редко	Ишемический колит
Очень редко	Язвенный колит*
Неизвестно	Периодонтальные нарушения, дентальные нарушения, пигментация языка
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарного тракта</i>	
Часто	Гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия
Очень редко	Гепатотоксичность (включая с фатальным исходом)*
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Очень часто	Алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь
Часто	Псориаз, ухудшение состояния при псориазе, экзема, реакции фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, ночная потливость, гипергидроз, дерматит, акне, фурункул, эритема, крапивница, кожные нарушения, кровоподтек, патологическое изменение текстуры волос, нарушения со стороны ногтей*
Редко	Кожный саркоидоз
Очень редко	Синдром Стивена-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная эритема*
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Артралгия, миалгия, мышечно-скелетная боль
Часто	Артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто	Боль в костях, мышечная слабость
Редко	Рабдомиолиз*, миозит*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Частое мочеиспускание, полиурия, патологические изменения мочи
Редко	Почечная недостаточность, нарушение функции почек*
Очень редко	Нефротический синдром*
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Часто	Женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в молочной железе, овариальные нарушения, вагинальные нарушения. Мужчины: импотенция, простатит, эректильная дисфункция. Нарушения сексуальной функции (не уточнено)*
<i>Нарушения общего состояния и состояния связанные со способом применения препарата</i>	
Очень часто	Усталость, озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, астения, раздражительность

Часто	Боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, патологическое изменение самочувствия, жажда
Нечасто	Отек лица
<i>Обследования</i>	
Очень часто	Снижение массы тела
Часто	Сердечный шум
*Поскольку Рибавирин всегда применяется с препаратом альфа-интерферона, следовательно в раздел были включены все перечисленные побочные реакции. Опыт постмаркетингового применения не позволяет точно определить частоту. Частота указанных выше побочных реакций получена в ходе клинических испытаний с использованием рибавирина в сочетании с интерфероном альфа-2b (пегилированным или непегилированным)	

Описание отдельных побочных реакций

У 30 % пациентов, принимавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, и у 37 % пациентов, принимавших рибавирин и интерферон альфа-2b, наблюдалось снижение концентраций гемоглобина более чем на 4 г/дл. У 14 % взрослых пациентов и у 7 % детей от 3 до 18 лет, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, концентрации гемоглобина снизились до 10 г/дл и ниже.

В большинстве случаев были зарегистрированы легкие степени анемии, нейтропении и тромбоцитопении (1 или 2 степени по шкале ВОЗ). Были зарегистрированы некоторые случаи тяжелой нейтропении у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (шкала ВОЗ, 3 степень: 39 из 186 [21 %]; и шкала ВОЗ, 4 степень: 13 из 186 [7 %]); лейкопения 3 степени по шкале ВОЗ была зарегистрирована у 7 % пациентов из данной группы.

Увеличение концентраций мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанное с гемолизом, наблюдалось у некоторых пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях, но через 4 недели после окончания лечения концентрации возвращались к исходным значениям. В нескольких случаях

среди пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты была зарегистрирована подагра, но никому из них не потребовалось изменение лечения, и никто не был исключен из клинических исследований.

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ

У пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ, принимающих рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, другими нежелательными реакциями (не наблюдавшимися у пациентов только с гепатитом С), частота которых составила >5 %, являлись: кандидоз полости рта (14 %), приобретенная липодистрофия (13 %), снижение концентрации лимфоцитов CD4 (8 %), снижение аппетита (8 %), увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы (9 %), боль в спине (5 %), повышение активности амилазы в крови (6 %), повышение концентрации молочной кислоты в крови (5 %), цитолитический гепатит (6 %), повышение активности липазы (6 %) и боль в конечностях (6 %).

Митохондриальная токсичность

Митохондриальная токсичность и лактоацидоз были зарегистрированы у ВИЧ-положительных пациентов, принимающих НИОТ и рибавирин для лечения гепатита С (см. раздел «Меры предосторожности»).

Лабораторные значения у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ

Хотя гематологические нарушения в виде нейтропении, тромбоцитопении и анемии чаще возникали у пациентов с коинфекцией гепатита С и ВИЧ, большинство данных реакций поддавались коррекции путем изменения дозы и редко требовали отмены терапии (см. раздел «Меры предосторожности»). Гематологические нарушения чаще регистрировались у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, чем у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b. По данным исследования снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 500 клеток/мм³, а также снижение количества тромбоцитов ниже 50000 клеток/мм³ наблюдалось у 4 % (8/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации

с пэгинтерфероном альфа-2b. Анемия (гемоглобин <9,4 г/дл) была зарегистрирована у 12 % (23/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

Снижение количества лимфоцитов CD4

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лечение рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b было связано со снижением абсолютного количества клеток CD4+ в течение первых 4 недель без уменьшения процентного соотношения клеток CD4+. Снижение количества клеток CD4+ было обратимым после уменьшения дозы или прекращения терапии. Применение рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b не оказывало значительного отрицательного влияния на контроль вирусной нагрузки ВИЧ во время лечения или после. Данные по безопасности для пациентов с коинфекцией с количеством клеток CD4+ <200 / мкл ограничены (n=25) (см. раздел «Меры предосторожности»).

При совместном приеме антиретровирусных лекарственных средств и препаратов для лечения вируса гепатита С для выявления специфической токсичности каждого препарата и развития перекрестной токсичности рибавирин и пэгинтерферона альфа-2b следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению каждого из применяемых препаратов.

Дети от 3 до 18 лет (только двойная терапия):

В комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b

В клиническом исследовании у 107 детей (от 3 до 18 лет), получавших комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, изменение доз потребовалось в 25 % случаях, большей частью из-за анемии, нейтропении и снижения массы тела. В целом, профиль нежелательных реакций у детей соответствовал профилю, наблюдаемому у взрослых, хотя присутствовала возможность задержки роста. Во время комбинированной терапии пэгинтерферона альфа-2b и рибавирином продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому, что рост некоторых пациентов был ниже нормы (см. раздел «Меры предосторожности»). Снижение массы тела и задержка роста являлись очень частыми

явлениями во время лечения (по окончании ~~лечения~~ ~~среднее снижение~~ от исходного значения массы тела и роста составило 15 и 8 перцентилей соответственно); также уменьшалась скорость роста (<3-го перцентиля у 70 % пациентов).

В конце 24 недели контроля после окончания лечения среднее снижение от исходного значения массы тела и роста составило 3 и 7 перцентилей соответственно, и у 20 % детей наблюдалось уменьшение скорости роста (<3-го перцентиля). 94 из 107 детей участвовали в пятилетнем долгосрочном исследовании с последующим наблюдением. Воздействие препарата на рост было ниже у детей, лечившихся в течение 24 недель, по сравнению с детьми, получавшими лечение в течение 48 недель. От момента, предшествующего началу лечения, до конца наблюдения перцентиль роста у детей, получавших лечение в течение 24 и 48 недель, снижался на 1,3 и 9,0 перцентилей соответственно. Уменьшение роста у 24 % детей (11/46), получавших лечение в течение 24 недель, и 40 % детей (19/48), получавших лечение в течение 48 недель, достигало более 15 перцентилей с момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением по сравнению с исходным значением. У 11% детей (5/46), получавших терапию в течение 24 недель и у 13% детей (6 из 48), получавших терапию в течение 48 недель, наблюдалось снижение роста относительно базовой линии более чем на 30 перцентилей соотношения роста-возраста с момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением. С момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением снижение массы тела составляло 1,3 перцентиля у детей, получавших лечение в течение 24 недель, и 5,5 перцентилей у детей, получавших лечение в течение 48 недель. Индекс массы тела уменьшался на 1,8 и 7,5 перцентилей соответственно.

В данном исследовании наиболее распространенными реакциями у всех пациентов были лихорадка (80 %), головная боль (62 %), нейтропения (33 %), усталость (30 %), анорексия (29 %) и покраснение в месте инъекции (29 %).

Только у 1 пациента лечение было прекращено в результате развития нежелательной реакции (тромбоцитопении). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных в данном исследовании, было легкой или средней степени тяжести. Тяжелые нежелательные реакции были зарегистрированы в 7 % (8/107) случаях и включали боль в месте инъекции (1 %), боль в конечностях (1 %), головную боль (1 %), нейтропению (1 %) и лихорадку (4 %). Существенными нежелательными реакциями в данной популяции пациентов были нервозность (8 %), агрессия (3%), гнев (2 %), депрессия/подавленное настроение (4 %) и гипофункция щитовидной железы (3 %). Пять пациентов принимали левотироксин по поводу гипофункции щитовидной железы/повышенной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ).

В комбинации с интерфероном альфа-2b

В клинических исследованиях 118 детей от 3 до 16 лет, получавших комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином, у 6 % лечение было прекращено из-за нежелательных реакций. В целом профиль нежелательных реакций в ограниченной популяции детей от 3 до 18 лет был схож с профилем, наблюдаемым у взрослых, однако в детской популяции возникали опасения в отношении задержки роста, поскольку во время лечения наблюдалось уменьшение скорости роста (среднее снижение роста 9 перцентилей) и массы тела (среднее снижение массы тела 13 перцентилей). В течение 5 лет последующего наблюдения средний рост детей составил 44 перцентилья, что было ниже среднего значения у нормальной популяции и меньше их среднего изначального роста (48 перцентилей). Двадцать (21 %) из 97 детей имели >15 перцентилей снижения роста, из которых 10 из 20 детей имели >30 перцентилей снижения роста с момента начала лечения до конца долгосрочного наблюдения (до 5 лет). Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (10-12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста (более 15 перцентилей). В течение комбинированной терапии интерфероном альфа-2b и рибавирином продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому,

что рост некоторых пациентов к достижению ~~взрослого~~ ~~возраста~~ ~~был~~ ниже нормы. Снижение среднего процентиля роста по сравнению с исходным значением в конце долгосрочного периода наблюдения преобладало у детей препубертатного возраста (см. раздел «Меры предосторожности»).

Более того, в данной группе пациентов суицидальные мысли и попытки суицида наблюдались чаще, чем у взрослых (2,4 % по сравнению с 1 %) во время лечения и в течение 6 месяцев последующего наблюдения. Как и у взрослых пациентов, у детей от 3 до 18 лет также развивались другие нарушения психической сферы (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость) (см. раздел «Меры предосторожности»). Кроме того, поражения места инъекции, лихорадка, анорексия, рвота и эмоциональная лабильность встречались более часто у детей от 3 до 18 лет по сравнению со взрослыми пациентами. Изменение доз потребовалось в 30 % случаях, в основном из-за анемии и нейтропении. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных двух многоцентровых клинических исследований применения рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет. Нежелательные реакции представлены по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты, в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 6. Побочные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований с участием детей и подростков, получавших Рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b

Класс систем органов	Побочные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Вирусная инфекция, фарингит
Часто	Грибковая инфекция, бактериальная инфекция, инфекции дыхательных путей, назофарингит, стрептококковый фарингит, средний отит, синусит, абсцесс зуба, грипп, герпес

	полости рта, простой герпес, инфекция мочевыводящего тракта, вагинит, гастроэнтерит
Нечасто	Пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит
<i>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</i>	
Часто	Неуточненные новообразования
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Анемия, нейтропения
Часто	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Очень часто	Гипотиреоз
Часто	Гипертиреоз, вирилизм
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Анорексия, повышение аппетита, снижение аппетита
Часто	Гипертриглицеридемия, гиперурикемия
<i>Нарушения со стороны психики</i>	
Очень часто	Депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность
Часто	Суицидальные мысли, агрессивное поведение, растерянность, возбуждение, расстройство поведения, ажитация, сомнамбулизм, беспокойство, изменение настроения, нервозность, нарушение сна, патологические сны, апатия
Нечасто	Патологическое поведение, подавленное настроение, эмоциональные нарушения, страх, ночные кошмары
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Гиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, ухудшение концентрации внимания, сонливость, нарушение внимания, плохой сон
Нечасто	Нейралгия, летаргия, психомоторная гиперактивность
<i>Нарушения со стороны зрения</i>	
Часто	Конъюнктивит, боль в глазах, патологическое изменение зрения, нарушения со стороны слезных желез
Нечасто	Кровоизлияние в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечеткость зрения, фотофобия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Часто	Головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия, сердцебиение
<i>Нарушения со стороны сосудистой системы</i>	
Часто	Бледность, приливы крови
Нечасто	Гипотензия

<i>Нарушения со стороны респираторной системы, органов зрения, слуха и средостения</i>	
Часто	Диспноэ, тахипноэ, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, раздражение слизистой носа, риноррея, чихание, фаринголарингеальная боль
Нечасто	Хрипы, ощущение дискомфорта в носу
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>	
Очень часто	Абдоминальная боль, боль в верхней части живота, рвота, диарея, тошнота
Часто	Изъязвления в полости рта, язвенный стоматит, стоматит, афтозный стоматит, диспепсия, хейлит, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ректальные нарушения, гастроинтестинальные нарушения, запор, жидкий стул, зубная боль, болезни зубов, дискомфорт в области желудка, боль в полости рта
Нечасто	Гингивит
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарного тракта</i>	
Часто	Патологическое изменение функции печени
Нечасто	Гепатомегалия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Очень часто	Алопеция, сыпь
Часто	Зуд, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, экзема, гипергидроз, акне, кожные нарушения, нарушения со стороны ногтей, изменение цвета кожи, сухость кожи, эритема, кровоподтек
Нечасто	Нарушение пигментации, атопический дерматит, шелушение кожи
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Артралгия, миалгия, мышечно-скелетная боль
Часто	Боль в конечностях, боль в спине, мышечные спазмы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Энурез, нарушение мочеиспускания, недержание мочи, протеинурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Часто	Девушки: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, вагинальные нарушения Юноши: боль в тестикулах
Нечасто	Девушки: дисменорея
<i>Нарушения общего состояния и состояния связанные со способом применения препарата</i>	
Очень часто	Усталость, озноб, пирексия, гриппоподобное заболевание, астения, недомогание, раздражительность
Часто	Боль в грудной клетке, отеки, боль, чувство холода

Нечасто	Дискомфорт в грудной клетке
<i>Обследования</i>	
Очень часто	Снижение скорости роста (снижение показателей роста и/или массы тела соответственно возрасту)
Часто	Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), повышение уровня тиреоглобулина
Нечасто	Положительный тест на антитиреоидные антитела
<i>Травмы, отравления и осложнения процедур</i>	
Часто	Трещины кожи
Нечасто	Ушибы

Большинство изменений лабораторных показателей в клинических исследованиях применения рибавирин/пэгинтерферона альфа-2b были легкими или средними. Снижение концентрации гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и увеличение билирубина может потребовать уменьшения дозы или отмены терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Хотя в клинических исследованиях при лечении рибавирин/пэгинтерфероном альфа-2b наблюдались изменения лабораторных значений, через несколько недель после окончания терапии они приходили к нормальным показателям.

Меры предосторожности

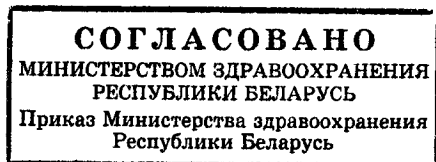
На основании результатов клинических исследований можно утверждать, что применение рибавирина в виде монотерапии не является эффективным и не может применяться в виде монотерапии.

Необходимо подробно ознакомиться с инструкциями на (пег)интерферон – альфа перед началом лечения для получения детальной информации по наблюдению и руководству побочных реакций перечисленных ниже, а также других предосторожностей ассоциированных с (пег)интерфероном альфа.

Тяжелые побочные реакции связанные с комбинированной терапией рибавирина с (пег)интерфероном-альфа включают:

- тяжелые реакции со стороны ЦНС (в частности депрессия, суицидальное мышление, попытка суицида и агрессивное поведение, и т.д.);
- задержка роста у детей и подростков, которая может быть необратима у некоторых пациентов;
- увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у детей и подростков;

- тяжелые нарушения зрения ;
- заболевания зубочелюстной системы.



Дети

При решении не откладывать комбинированную терапию с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b до зрелого возраста, важно принимать во внимание, что комбинированная терапия вызывает задержку в росте, которая может быть необратима у некоторых пациентов. Решение о терапии должно приниматься индивидуально.

Гемолиз

Снижение уровня гемоглобина до <10 г/дл наблюдалось у 14 % взрослых пациентов и 7 % детей, получавших лечение рибавирином в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях.

Хотя рибавирин не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с применением рибавирина, может приводить к ухудшению функции сердца и/или обострению симптомов коронарной недостаточности. Поэтому рибавирин следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердца. Следует оценивать состояние сердечно-сосудистой системы перед началом лечения и контролировать во время терапии. В случае выявления любых признаков ухудшения терапия должна быть прекращена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Заболевания сердца

Пациентам с заболеваниями сердца (застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или аритмии) рибавирин назначается только после соответствующего обследования и под наблюдением кардиолога. Для пациентов, которые имеют перечисленные заболевания, рекомендовано провести ЭКГ-обследование до начала и в течение лечения. Аритмии при лечении рибавирином носят наджелудочковый характер и обычно лечатся стандартно, но при этом может потребоваться прекращение терапии. Данных о применении рибавирина у детей с заболеваниями сердца нет.

Тератогенный риск

Перед началом лечения рибавирином врач должен исчерпывающе проинформировать своих пациентов (мужчин и женщин) о тератогенном потенциале рибавирина, и необходимости эффективного и постоянного использования контрацепции, о возможности неэффективности контрацепции и возможных последствиях беременности случившейся во время или после лечения рибавирином.

Женщина ежемесячно, в течение всего периода времени пока получает лечение, должна выполнять тесты на беременность.

Аллергические реакции

При развитии анафилактической реакции (крапивница, ангионевротический отёк, бронхоспазм) применение рибавирина следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Временные высыпания на коже не требуют прерывания лечения.

Функция печени

Любой пациент со значительными нарушениями функции печени должен находиться под контролем врача. Необходимо подробно изучить инструкции для применения лекарственных средств, принимаемых совместно в комбинированной терапии, для принятия решения по прекращению или изменению дозировки.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения явного клиренса креатинина у данных пациентов. Таким образом, до начала терапии рибавирином рекомендуется оценить функцию почек у всех пациентов. У пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин требуется корректировка дозы. Данные о коррекции дозы у детей при нарушениях функции почек отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под более тщательным контролем на предмет развития анемии.

Возможность повышения иммуносупрессии

По литературным данным в течение от 3 до 7 недель после применения пэгинтерферона и рибавирина в комбинации с азатиоприном у пациентов развивалась панцитопения и наблюдалось подавление функции костного мозга. Эта миелотоксичность была обратимой в течение 4-6 недель после отмены противовирусной терапии гепатита С и азатиоприна и не возникала при повторном применении одного из препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Коинфекция вирусом гепатита С и ВИЧ

Митохондриальная токсичность и лактоацидоз: следует с осторожностью проводить лечение у ВИЧ-положительных пациентов с коинфекцией вируса гепатита С, получающих терапию НИОТ (особенно диданозин и ставудин), одновременно с интерфероном альфа-2b и рибавирином. У ВИЧ-положительных пациентов, получающих НИОТ, врачи должны тщательно контролировать маркеры митохондриальной токсичности и лактацидоза при применении рибавирина.

В частности:

- одновременное применение Рибавирина и диданозина не рекомендовано по причине риска развития митохондриальной активности;
- следует избегать одновременного применения Рибавирина и ставудина, чтобы ограничить риск дублирования митохондриальной токсичности.

Декомпенсация функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ и прогрессирующим циррозом

У пациентов с коинфекцией и прогрессирующим циррозом, получающих комбинированную антиретровирусную терапию (кАРТ), может быть повышен риск декомпенсации функции печени и смертельного исхода. Другие исходные факторы у пациентов с коинфекцией, которые могут быть связаны с высоким риском декомпенсации функции печени, включают лечение диданозином и повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови.

Состояние коинфицированных пациентов, получающих противовирусную терапию, так и терапию по поводу гепатита, следует тщательно контролировать, оценивая показатель Чайлд-Пью в ходе лечения. Необходимо ознакомиться с инструкциями лекарственных средств, используемых в комбинации с рибавирином для решения вопроса об отмене лекарственного средства или изменений дозы. Пациентам, с прогрессированием заболевания до декомпенсации функции печени следует немедленно прекратить лечение по поводу гепатита и пересмотреть антиретровирусную терапию.

Гематологические нарушения у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ

У пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ, получающих лечение пегинтерфероном альфа-2b/рибавирин и кАРТ, может быть повышен риск развития патологических изменений гематологических показателей (таких как нейтропения, тромбоцитопения и анемия) по сравнению с пациентами, инфицированными только вирусом гепатита С. Хотя большинство таких изменений может быть устранено путем снижения дозы, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей в данной группе пациентов.

Пациенты, принимающие рибавирин и зидовудин, находятся в группе повышенного риска развития анемии. Таким образом, одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Пациенты с низким значением CD4

Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности (n=25) терапии у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ и значением CD4 менее 200 клеток/мкл. Таким образом, при лечении пациентов с низким значением CD4 необходимо соблюдать осторожность.

Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению антиретровирусного лекарственного средства относительно проявлений и лечения при токсичности, специфической для каждого препарата, а также потенциала дублирования токсичности рибавирина.

Лабораторные анализы

У всех пациентов до начала терапии должны быть сделаны стандартные анализы крови (клинический анализ крови и лейкоцитарная формула, число тромбоцитов, содержание электролитов, концентрация креатинина в сыворотке, показатели печеночной функции, концентрация мочевой кислоты), у женщин дополнительно тест на беременность. Терапия рибавирином может быть начата, если показатели гемоглобина составляют: ≥ 120 г/л (женщины), ≥ 130 г/л (мужчины), ≥ 110 г/л (девочки), ≥ 120 г/л (мальчики).

Лабораторные анализы должны проводиться на 2 и 4 неделе терапии, и далее регулярно, по мере необходимости. Во время лечения должно регулярно определяться значение РНК вируса гепатита С.

При приеме рибавирина может увеличиваться мочевая кислота, из-за гемолиза. Следовательно, потенциал развития подагры должны тщательно контролироваться у предрасположенных лиц.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Изучение взаимодействия с другими лекарственными средствами проводилось только с участием взрослых пациентов.

Согласно результатам исследований *in vitro*, проведенных на микросомальных лекарственных средствах печени человека и крысы, не было установлено метаболизма рибавирина, обусловленного изоферментами цитохрома Р450. Рибавирин не ингибирует изоферменты цитохрома Р450. Данные токсических исследований не свидетельствует о том, что рибавирин индуцирует ферменты печени. Таким образом, существует лишь минимальная возможность взаимодействий, связанных с изоферментами цитохрома Р450.

Рибавирин, оказывая ингибирующий эффект на инозинмонофосфатдегидрогеназу, может нарушать метаболизм азатиоприна, приводя к накоплению б-метилтиоинозин монофосфата, что способствует появлению миелотоксичности у пациентов, принимающих азатиоприн. Необходимо избегать одновременного применения пэгилированных интерферонов альфа и рибавирина с азатио-

прином. В отдельных случаях, когда польза от одновременного применения рибавирин и азатиоприна превышает потенциальный риск, рекомендуется проводить тщательный контроль показателей крови для выявления признаков миелотоксичности. Если таковые присутствуют, то лечение данными препаратами должно быть прекращено (см. раздел «Меры предосторожности»).

Исследований взаимодействия препарата рибавирин и других лекарственных средств, за исключением пэгинтерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b и антацидов, не проводилось.

В фармакокинетическом исследовании с применением многократных доз не было выявлено фармакокинетических взаимодействий между рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b.

Антациды

При одновременном применении антацида, содержащего магний, алюминий или симетикон, биодоступность рибавирин 600 мг снижалась; AUC_{0-t} снижалась на 14 %. Возможно, что уменьшение биодоступности рибавирин в данном исследовании было вызвано задержкой транспорта рибавирин или изменением pH. Данное взаимодействие не признано клинически значимым.

Аналоги нуклеозидов

Применение аналогов нуклеозидов отдельно или в комбинации с другими нуклеозидами приводило к развитию лактоацидоза. Рибавирин увеличивает количество фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов *in vitro*. Данная активность может повышать риск развития лактоацидоза, вызванного аналогами пуриновых нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром). Одновременное применение рибавирин и диданозина не рекомендуется. Были зарегистрированы случаи митохондриальной токсичности, в частности, лактоацидоза и панкреатита, причем некоторые имели летальный исход.

При включении зидовудина в схему лечения ВИЧ прием рибавирин вызывал случаи анемии, хотя точный механизм данного явления не известен. Одновременное применение рибавирин и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Необходимо рассмотреть возможность замены зидовудина на нуклеозидную антиретровирусной терапии (кАРТ), если таковая уже была назначена. Это особенно важно для пациентов с анамнезом анемии, вызванной применением зидовудина.

Возможность взаимодействий может сохраняться до 2 месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) после прекращения терапии рибавирином из-за длинного периода полувыведения.

Нет данных о том, что рибавирин взаимодействует с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеазы.

В литературе представлены противоречивые данные об одновременном применении абакавира и рибавирина. Некоторые данные свидетельствуют о том, что пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ, получающие кАРТ, содержащую абакавир, могут находиться в группе риска развития более слабого ответа на терапию пэгилированным интерфероном/рибавирином. При одновременном применении данных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

Беременность и грудное вскармливание

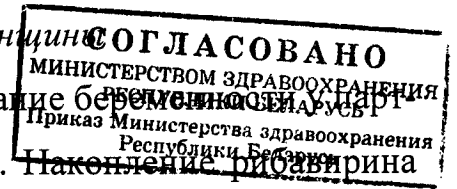
Женщины детородного возраста/контрацепция женщин и мужчин

Пациенты женского пола

Препарат рибавирин противопоказан для применения у беременных (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принимать особые меры во избежание наступления беременности у пациенток. Лечение рибавирином не должно быть начато до получения отрицательного теста на беременность. Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения терапии; тесты на беременность должны проводиться ежемесячно. Если во время лечения или в течение 4 месяцев после него наступает беременность, то пациентку необходимо предупредить о риске значительного тератогенного воздействия рибавирина на плод.

Пациенты мужского пола и их партнерши-женщины

Необходимо принимать особые меры во избежание беременности партнерш пациентов-мужчин, принимающих рибавирин. Накопление рибавирина происходит внутриклеточно, при этом он очень медленно выводится из организма. Неизвестно, оказывает ли рибавирин, попадающий в сперму, тератогенные или генотоксичные эффекты на эмбрион/плод человека. По данным приблизительно 300 беременностей, при которых отец ребенка принимал рибавирин, не было установлено повышенного риска развития патологий плода или какого-либо особого вида нарушения внутриутробного развития по сравнению с общей популяцией. Тем не менее, пациенты-мужчины или их партнерши-женщины должны применять эффективную контрацепцию во время лечения рибавирином и в течение 7 месяцев после лечения. Пациентам-мужчинам, чьи партнерши-женщины беременны, необходимо использовать презерватив для минимизации передачи рибавирина партнерше.



Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли рибавирин с грудным молоком. Из-за возможных нежелательных реакций у младенцев при кормлении грудью перед началом терапии необходимо прекратить грудное вскармливание.

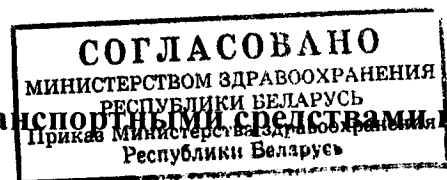
Беременность

Во время беременности применение рибавирина противопоказано.

Фертильность

Доклинические данные:

- фертильность: в исследованиях на животных рибавирин оказывал обратимое влияние на сперматогенез;
- тератогенность: в проведенных исследованиях значительный тератогенный и/или эмбриоцидный потенциал рибавирина был продемонстрирован у всех видов животных, при этом минимальная доза рибавирина составляла одну двадцатую от рекомендуемой дозы для человека;
- генотоксичность: рибавирин индуцирует генотоксичность.



Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Рибавирин не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Несмотря на это, в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b данный эффект возможен. Таким образом, пациенты, ощущающие усталость, сонливость или спутанность сознания, во время лечения должны воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

Передозировка

Прием 10,0 г рибавирина не вызвал каких-либо нежелательных явлений, связанных с передозировкой.

Антидот неизвестен, гемодиализ и перитонеальный диализы неэффективны, лечение симптоматическое.

Упаковка

10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещаются в пачку из картона (упаковка №10х3).

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов» Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел: +375 (177) 735612, 731156.