

Состав

действующее вещество: ribavirin;

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

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

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

Лекарственная форма

Капсулы.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

Рибавирин легко всасывается после приема внутрь разовой дозы ($T_{\max} = 1,5$ часа) и быстро распределяется по организму. Фаза выведения из организма достаточно длительная. Полупериоды всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05; 3,73 и 79 часов соответственно. Рибавирин всасывается интенсивно; только приблизительно 10 % меченой дозы выводится с фекалиями. Однако абсолютная биодоступность составляет приблизительно 45-65 %, что, возможно, связано с метаболизмом первого прохождения. Существует линейная зависимость между дозой и показателем биодоступности (AUC_{ff}) при приеме разовых доз рибавирина в количестве от 200 мг до 1200 мг. Объем распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы крови.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дети

Рибавирин-Астрафарм в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b

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

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

Рибавирин-Астрафарм в комбинации с интерфероном альфа-2b

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

Показания

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рибавирину или к любому из вспомогательных веществ.
- Тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, которые наблюдаются в течение 6 месяцев до начала лечения.
- Тяжелые изнурительные заболевания.
- Хроническая почечная недостаточность или клиренс креатинина < 50 мл/мин и/или состояния, требующие проведения гемодиализа.
- Тяжелые нарушения функции печени (степень В или С по классификации Чайлда-Пью) или декомпенсированный цирроз печени.
- Назначение пегинтерферона альфа-2b противопоказано пациентам, 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, суицидальных мыслях или попытке самоубийства у детей.
- Аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе (в связи с комбинацией с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b).
- Гемоглобинопатии (например таласемия, серповидноклеточная анемия).
- Период беременности. Лечение препаратом Рибавирин-Астрафарм можно начинать только после получения отрицательного теста на беременность непосредственно перед началом лечения.
- Период кормления грудью.
- Мужчины, женщины которых являются беременными.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Исследования взаимодействий проводили при участии только взрослых пациентов.

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

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

Результаты исследований *in vitro* при применении препаратов микросом печени человека и печени животных свидетельствуют о том, что метаболизм рибавирина не опосредован ферментом системы цитохрома P450. Рибавирин не угнетает ферменты системы цитохрома P450. В токсикологических исследованиях не были получены данные о том, что рибавирин является индуктором печеночных ферментов. В связи с этим существует минимальный потенциал взаимодействий, связанных с системой ферментов P450.

Антацидные средства. Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг снижалась при одновременном приеме антацидного препарата, содержащего соединения магния и алюминия или симетикон, показатель AUC уменьшился на 14 %. Возможно, снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано

задержкой транспортирования рибавирина или изменением рН. Считается, что это взаимодействие не имеет клинического значения.

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

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

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

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

транскриптазы не влияло на экспозицию рибавирина в плазме крови.

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

Особенности применения

Препарат Рибавирин-Астрафарм нельзя применять в качестве монотерапии.

Комбинированная терапия рибавирином и пегинтерфероном альфа

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

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

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

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

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

действие рибавирина не может быть исключено.

Гемодиализ и сердечно-сосудистая система. Снижение уровня гемоглобина до < 100 г/л было зарегистрировано не более чем у 15 % больных, получающих лечение на протяжении 48 недель рибавирином в дозе 1000/1200 мг в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а, и не более чем у 19 % больных – в комбинации с интерфероном альфа-2а. При комбинированном применении рибавирина в дозе 800 мг и пегинтерферона альфа-2а на протяжении 24 недель у больных уровень гемоглобина уменьшался до < 100 г/л. Риск развития анемии выше у женщин. Хотя рибавирин не оказывает непосредственного действия на сердечно-сосудистую систему, анемия, ассоциированная с применением рибавирина, может ухудшать сердечную функцию и/или приводить к обострению ишемической болезни сердца. Поэтому препарат Рибавирин-Астрафарм следует с осторожностью применять пациентам с заболеваниями сердца. Кардиальный статус необходимо оценивать до начала лечения и проводить клинический мониторинг на протяжении терапии. При ухудшении функции сердца лечение рибавирином следует прекратить. Больных с застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями в анамнезе или в данное время необходимо тщательно наблюдать. Пациентам с заболеваниями сердца рекомендуется проводить электрокардиографию до и во время курса лечения. Сердечные аритмии (преимущественно наджелудочковые), как правило, отвечают на стандартное лечение, однако может возникнуть необходимость прекращения лечения.

Есть данные о возникновении панцитопении и угнетения костного мозга на протяжении 3-7 недель после сопутствующего применения рибавирина и пегинтерферона с азатиоприном. Указанные проявления миелотоксичности были обратимыми на протяжении 4-6 недель после отмены противовирусной терапии вирусного гепатита С и одновременно назначенного азатиоприна и не повторялись после продолжения лечения отдельно каждым из препаратов.

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

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

высыпания не требуют отмены терапии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Утилизация неиспользованного препарата и препарата с просроченным сроком годности. Попадание препарата во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Препарат не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую «систему забора отходов» при наличии таковой.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

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

Применение в период беременности или кормления грудью

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

следует проводить ежемесячные стандартные тесты на беременность. При возникновении беременности во время лечения и на протяжении 4 месяцев после его окончания пациенток необходимо проинформировать о существенном риске тератогенного действия на плод вследствие применения рибавирина.

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

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

Способ применения и дозы

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

Рибавирин следует применять в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а. Точная доза и длительность применения препарата зависит от применяемого интерферона.

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

Лечение в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а.

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

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

Длительность терапии на протяжении 24 недель можно рассматривать у пациентов:

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

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

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

ответа.

Клинические данные относительно пациентов с генотипом 5 и 6 ограничены, рекомендуется комбинированная терапия с рибавирином (1000-1200 мг) в течение 48 недель.

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

Таблица 1

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

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

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

Низкая вирусная нагрузка – $\leq 800\ 000$ МЕ/мл.

Высокая вирусная нагрузка – $>800\ 000$ МЕ/мл.

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

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

Хронический гепатит С – лечение больных, которые уже получали лечение

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

При выявлении вируса на 12 неделе лечения терапию следует прекратить. Рекомендуемая общая длительность лечения составляет 48 недель. При решении вопроса о лечении пациентов с генотипом 1, которые не ответили на предыдущее лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, рекомендуемая общая длительность терапии должна составлять 72 недели.

Ко-инфекция ВИЧ-ВГС

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

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

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

может прогнозировать достижение стойкого вирусологического ответа (таблица 2).

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

Таблица 2

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

Подобное отрицательное прогностическое значение определялось у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, которые применяли пегинтерферон альфа-2а в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином (100 % (130/130) или 98 % (83/85) соответственно). Положительные прогнозируемые значения 45 % (50/110) и 70 % (59/84) определялись у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 и $\frac{2}{3}$ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые получали комбинированное лечение.

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

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

Вероятность достижения стойкого вирусологического ответа при длительности лечения 48 или 72 недель, в случае вирусной супрессии на 12-й неделе, составляла 35 % (20 из 57) и 57 % (57 из 100) соответственно.

Комбинированное лечение с интерфероном альфа-2а.

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

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

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

Таблица 3

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

Коррекция дозы с точки зрения на нежелательные реакции

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

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

Если возникли признаки непереносимости после коррекции дозы, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения рибавирином или рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа-2а.

Рекомендации относительно коррекции дозы при возникновении анемии, связанной с лечением

Таблица 4

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

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

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

Особые группы больных

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

недостаточности во время лечения) с особой осторожностью. Необходим тщательный мониторинг уровня гемоглобина и корректирование в случае необходимости на протяжении всего периода лечения (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

Применение детям (до 18 лет). В связи с недостаточностью данных относительно безопасности и эффективности применения рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а и интерфероном альфа-2а детям лечение препаратом не рекомендуется. Данные относительно безопасности и эффективности применения препарата Рибавирин-Астрафарм в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а детям с 6 лет ограничены.

Дети

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

Передозировка

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

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

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Побочные реакции

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

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

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

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

Хронический гепатит С

Наиболее распространенные побочные реакции при комбинированном лечении рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а в дозе 180 мкг были выражены, как правило, легко или умеренно и не требовали коррекции дозы или отмены препарата.

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

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

терапии пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином была выше в группе больных, получающих лечение на протяжении 72 недель, чем в группе больных, получающих лечение на протяжении 48 недель. В исследования не включали пациентов, которым было отменено предыдущее лечение (пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) в связи с гематологической токсичностью.

В другом клиническом исследовании пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию, с распространенным фиброзом или циррозом (3-6 баллов по шкале Ishak) и начальным уровнем тромбоцитов не более 50000/мм³ получали 48-недельный курс лечения. К гематологическим расстройствам, определенным в первые 20 недель исследования, принадлежала анемия (уровень гемоглобина составлял < 100 г/л), нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов составляло < 750/мм³) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов было < 50000/мм³).

Ко-инфекция ВИЧ-хронический гепатит С

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

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

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

Со стороны системы крови: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, панцитопения, апластическая анемия, настоящая эритроцитарная аплазия.

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

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

Со стороны метаболизма: анорексия, дегидратация.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, боль в спине, артрит, мышечная слабость, боль в костях, боль в шее, костно-мышечная боль, мышечные судороги, миозит, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция.

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

Лабораторные показатели: снижение массы тела.

Травмы и отравление: передозировка вещества.

Лабораторные показатели

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

Гемолиз является специфическим проявлением токсичности терапии рибавирином. Снижение уровня гемоглобина < 100 г/л наблюдалось у больных, получающих комбинированное лечение рибавирином в дозе 1000/1200 мг и

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

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

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

Лабораторные показатели при ко-инфекции ВИЧ-ВГС. Несмотря на то, что явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС возникают чаще, большинство из них корректируется изменением дозы и использованием факторов роста. Потребность в преждевременной отмене терапии возникает редко. Снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 500 клеток/мм³ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию пегинтерфероном альфа-2а и комбинированную терапию рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а. Снижение тромбоцитов ниже 50000 клеток/мм³ наблюдалось у пациентов при монотерапии пегинтерфероном альфа-2а и комбинированной терапии. У больных, получающих монотерапию пегинтерфероном альфа-2а, и у больных, получающих комбинированную терапию рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а, была зарегистрирована анемия (гемоглобин < 100 г/л).

Срок годности

2 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Астрафарм», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).