

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рибавирин – ВЕРТЕКС, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рибавирин.

Каждая капсула содержит 200 мг рибавирина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, распадающаяся при нажатии.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Тройная терапия

Лекарственный препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с боцепревиrom и пэгинтерфероном альфа-2b у пациентов с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо у пациентов, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

Двойная терапия

Лекарственный препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения хронического вирусного гепатита С, а также детей в возрасте от 3 лет только в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b.

Пациенты, ранее не получавшие терапиюВзрослые

- тройная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиrom у взрослых

пациентов с компенсированным заболеванием печени;

- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ), которые ранее не получали терапию;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени и/или с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (вирус иммунодефицита человека).

Дети в возрасте от 3 лет до 18 лет

- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с интерфероном альфа-2b (в случае наличия в инструкции по применению показания «лечение хронического гепатита С у детей с 3 лет») или пэгинтерфероном альфа-2b у пациентов детского возраста (от 3 лет), серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

При принятии решения о необходимости лечения педиатрических пациентов важно учитывать, что комбинированная терапия может вызывать задержку роста у некоторых пациентов детского возраста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая (см. раздел 4.4).

Пациенты, ранее получавшие терапию

Взрослые

- тройная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов, у которых предшествующая терапия интерфероном альфа (пэгилированным или непэгилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном оказалась неэффективной;
- двойная терапия – лечение хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов в комбинации с интерфероном альфа-2b, ранее получавших монотерапию интерфероном альфа (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса), у которых впоследствии возник рецидив заболевания.

При назначении комбинированной терапии необходимо также руководствоваться инструкциями по медицинскому применению интерферона альфа, пэгинтерферона альфа-2b и боцепревира.

Лекарственный препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС в качестве монотерапии не применяется.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС рассчитывается на основании массы тела пациента. Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС должен приниматься ежедневно (утром и вечером).

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b (двойная терапия) или у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 в комбинации с боцепревиrom и пэгинтерфероном альфа-2b (тройная терапия).

Информация о применении боцепревира, пэгинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b представлена в инструкциях по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.

Взрослые

Доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС рассчитывается на основании массы тела пациента (Таблица 1).

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг/неделя) либо интерфероном альфа-2b (3 млн МЕ три раза в неделю). Выбор комбинированной схемы основывается на особенностях заболевания пациента. Применяемые препараты должны отбираться на основании предполагаемой эффективности и безопасности комбинированной терапии индивидуально для каждого пациента. Информация о применении боцепревира в тройной терапии представлена в инструкции по медицинскому применению препарата боцепревира.

Таблица 1

Доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС на основании массы тела для пациентов только с вирусом гепатита С (ВГС) или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ любого генотипа

Масса тела (кг)	Суточная доза рибавирина	Количество капсул по 200 мг	Режим дозирования
< 65	800 мг	4	2 капсулы утром,

			2 капсулы вечером
65-80	1000 мг	5	2 капсулы утром, 3 капсулы вечером
81-105	1200 мг	6	3 капсулы утром, 3 капсулы вечером
> 105	1400 мг	7	3 капсулы утром, 4 капсулы вечером

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС в комбинации с боцепревиrom и пэгинтерфероном альфа-2b или только с пэгинтерфероном альфа-2b

Продолжительность лечения. Пациенты, ранее не получавшие терапию

Тройная терапия

Информация представлена в инструкциях по медицинскому применению препаратов боцепревира и пэгинтерферона альфа-2b.

Двойная терапия с пэгинтерфероном альфа-2b

Возможность прогнозирования устойчивого вирусологического ответа: маловероятно, что пациенты, инфицированные вирусом генотипа 1, у которых не удастся достичь неопределяемого РНК ВГС в крови или продемонстрировать адекватный вирусологический ответ на 4 или 12 неделе, будет достигнут устойчивый вирусологический ответ. У данных пациентов должна быть рассмотрена вероятность отмены лечения.

- Генотип 1

- У пациентов, у которых РНК ВГС не определяется на 12 неделе лечения, лечение должно продолжаться еще 9 месяцев (то есть всего 48 недель).
- У пациентов, с определяемым, но $\geq 2 \log_{10}$ снижением РНК ВГС по сравнению с исходным на 12 неделе лечения, должна быть проведена оценка лечения на 24 неделе и, если РНК ВГС не определяется, полный курс терапии должен быть продолжен (то есть всего 48 недель). Если РНК ВГС на 24 неделе лечения все еще определяется, необходимо отменить терапию.
- У пациентов с ВГС генотипа 1 и низкой вирусной нагрузкой (менее 600 000 МЕ/мл), у которых на 4 и 24 неделях лечения РНК ВГС не определяется, лечение должно быть прекращено после 24-недельного курса, либо продолжено в течение дополнительных 24 недель (то есть общая продолжительность курса составит 48 недель). Однако курс продолжительностью 24 недели может быть связан с более высоким риском рецидива, чем курс продолжительностью

48 недель.

- Генотип 2 или 3

Для всех пациентов рекомендуется лечение в виде двойной терапии в течение 24 недель, за исключением пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, для которых курс лечения должен составлять 48 недель.

- Генотип 4

В целом считается, что пациенты, у которых имеется ВГС генотипа 4, сложнее поддаются лечению. Ограниченные данные исследований ($n = 66$) указывают на то, что таким пациентам можно проводить курс терапии, равнозначный курсу для пациентов с ВГС генотипа 1.

Продолжительность лечения. Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, ранее не получавшие терапию

Двойная терапия

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1), у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ составляет 48 недель двойной терапии, независимо от генотипа ВГС.

Возможность прогнозирования ответа и его отсутствия у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, ранее не получавших лечение: ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как $2 \log_{10}$ снижение вирусной нагрузки или неопределяемые значения РНК ВГС, является показателем устойчивого ответа. Отрицательный параметр предсказуемости ответа у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, составил 99 % (67/68). Положительное значение от предсказуемого ответа в 50 % наблюдалось у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, получавших двойную терапию (52/104).

Продолжительность лечения. Пациенты, получающие повторное лечение

Тройная терапия

См. инструкции по применению лекарственных препаратов боцепревира и пэгинтерферона альфа-2b.

Двойная терапия с пэгинтерфероном альфа-2b

Возможность прогнозирования устойчивого вирусологического ответа: все пациенты, вне зависимости от генотипа ВГС, у которых значение РНК ВГС в плазме крови было ниже пределов обнаружения на 12 неделе, должны получать курс лечения в течение 48 недель.

Маловероятно, что у пациентов, ранее получавших лечение, у которых не был достигнут вирусологический ответ (то есть значение РНК ВГС ниже пределов

обнаружения) на 12 неделе, будет достигнут вирусологический ответ на 48 неделе терапии.

Повторное лечение продолжительностью более 48 недель у пациентов с ВГС генотипа 1 без ответа на предыдущую терапию с применением комбинированной терапии пэгилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином не изучалось.

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС в комбинации с интерфероном альфа-2b (только двойная терапия)

Продолжительность лечения с интерфероном альфа-2b

На основании результатов клинических исследований пациентам рекомендуется получать двойную терапию в течение не менее 6 месяцев. Во время клинических исследований, продолжавшихся 1 год, для пациентов, у которых не был достигнут вирусологический ответ через 6 месяцев лечения (то есть значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения), вероятность дальнейшего достижения вирусологического ответа была крайне мала (то есть значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения через 6 месяцев после отмены лечения).

- Генотип 1

Двойная терапия должна продолжаться еще 6 месяцев (то есть всего 1 год) у пациентов с отсутствием РНК ВГС через 6 месяцев после лечения.

- Генотипы, отличные от 1

Решение о продлении двойной терапии до 1 года у пациентов с отсутствием РНК ВГС после 6 месяцев лечения должно быть обусловлено другими прогностическими факторами (например, возраст более 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз печени).

Коррекция режима дозирования для всех пациентов

Комбинированная терапия

Если при применении комбинированной терапии препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, или препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиrom наблюдаются серьезные нежелательные реакции или отклонения данных лабораторных анализов, необходимо изменить дозы согласно Таблице 3, по возможности, до полного исчезновения нежелательных реакций. Уменьшение доз боцепревира не рекомендуется. В клинических исследованиях для модификации дозы были разработаны руководства (Таблица 2). Поскольку четкое соблюдение режима терапии является очень важным для ее результата, доза должна быть как можно ближе к рекомендуемой стандартной дозе. Следует учитывать возможное отрицательное влияние уменьшения дозы рибавирина на

эффективность лечения.

Таблица 2

Методические указания по изменению доз комбинированной терапии на основании данных лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Снижение дозы только препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС (см. Примечание 1), если:	Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b (см. Примечание 2), если:	Прекращение терапии, если*:
Концентрация гемоглобина	< 100 г/л	–	< 85 г/л
<u>Взрослые</u> Концентрация гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в стабильной форме	Концентрация гемоглобина снизилась на ≥ 20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное применение пониженной дозы)		
<u>Дети от 3 до 18 лет</u> Концентрация гемоглобина	Не применимо (см. раздел «Особые указания»)		
Число лейкоцитов	–	< $1,5 \times 10^9/\text{л}$	< $1,0 \times 10^9/\text{л}$
Число нейтрофилов	–	< $0,75 \times 10^9/\text{л}$	< $0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	–	<u>Взрослые:</u> < $50 \times 10^9/\text{л}$ <u>Дети от 3 до 18 лет:</u> < $70 \times 10^9/\text{л}$	<u>Взрослые:</u> < $25 \times 10^9/\text{л}$ <u>Дети от 3 до 18 лет:</u> < $50 \times 10^9/\text{л}$
Концентрация связанного билирубина	–	–	$2,5 \times \text{ВГН}^{**}$
Концентрация	> 0,05 г/л	–	В течение более 4 недель

свободного билирубина			Взрослые: > 0,04 г/л Дети от 3 до 18 лет: При лечении интерфероном альфа-2b > 0,05 г/л При лечении пэгинтерфероном альфа-2b > 0,04 г/л
Концентрация креатинина	—	—	> 0,02 г/л
Клиренс креатинина (КК)	—	—	Отменить препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС, если < 50 мл/мин
Аланинамино- трансфераза (АЛТ) или аспартатамино- трансфераза (АСТ)	—	—	2×(базовое значение) и > 10×ВГН** или 2×(базовое значение) и > 10×ВГН**

* См. критерии изменения доз и отмены лекарственных средств пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b в инструкциях по медицинскому применению данных лекарственных препаратов

** ВГН – верхняя граница нормы

Примечание 1: у взрослых пациентов первое уменьшение дозы препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС составляет 200 мг/сутки (у пациентов, принимающих 1400 мг/сутки, уменьшение дозы должно составлять 400 мг/сутки). При необходимости второе уменьшение дозы препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС составляет дополнительные 200 мг/сутки. Пациенты, у которых ежедневная доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС снижена до 600 мг, принимают одну капсулу 200 мг утром и две капсулы 200 мг вечером. У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС составляет до 12 мг/кг/сутки, второе уменьшение дозы препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС составляет до 8 мг/кг/сутки. У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС и интерферон альфа-2b, доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС снижается до 7,5 мг/кг/сутки.

Примечание 2: у взрослых пациентов, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 1 мкг/кг/неделя. При необходимости, второе уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b – до 0,5 мкг/кг/неделя.

У детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерферон альфа-2b, первое уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 40 мкг/м²/неделя, второе уменьшение дозы пэгинтерферона альфа-2b составляет до 20 мкг/м²/неделя.

У взрослых и детей от 3 до 18 лет, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС и интерферон альфа-2b, следует уменьшить дозу интерферона альфа-2b в два раза.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения явного КК у данных пациентов. Таким образом, до начала терапии препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС рекомендуется оценить функцию почек у всех пациентов. Пациенты с КК менее 50 мл/мин не могут принимать препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС (см. раздел 4.3). Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под тщательным контролем на предмет развития анемии. Если концентрация креатинина в плазме крови увеличится до > 0,02 г/л (таблица 3), то лечение препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерфероном альфа-2b/интерфероном альфа-2b необходимо отменить.

Пациенты с нарушением функции печени

Между приемом рибавирина и функциями печени не установлено фармакокинетической взаимосвязи. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС у пациентов с нарушением функции печени. Применение рибавирина противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью) или декомпенсированным циррозом печени (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не наблюдается значительной зависимости фармакокинетики рибавирина от возраста пациента. Однако, как и у более молодых пациентов, перед началом применения препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС необходимо оценить функцию почек.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

У пациентов, принимающих нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) в комбинации с рибавирином и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b,

может наблюдаться повышенный риск развития митохондриальной токсичности, лактат-ацидоза и декомпенсации заболеваний печени (см. раздел «Особые указания»). Необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 3 лет с массой тела менее 25 кг на данный момент не установлены.

Дети от 3 до 18 лет (двойная терапия)

Доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС для детей от 3 до 18 лет должна рассчитываться на основании массы тела, доза пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b – на основании площади поверхности тела.

Доза для комбинированной терапии с пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет

Рекомендованная доза пэгинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м²/неделю подкожно в комбинации с препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС 15 мг/кг/сутки (Таблица 3).

Доза для комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b (в случае наличия в инструкции по применению показания «лечение хронического гепатита С у детей с 3 лет») у детей от 3 до 18 лет

В клинических исследованиях, проведенных у данной популяции пациентов, рибавирин и интерферон альфа-2b применялись в дозе 15 мг/кг/сутки и 3 млн МЕ/м² три раза в неделю соответственно (Таблица 3).

Таблица 3

Доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС на основании массы тела

при применении в виде комбинированной терапии

с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет

Масса тела пациента (кг)	Ежедневная доза препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС	Количество капсул	Режим дозирования
25-36	400 мг	2 капсулы	1 капсула утром, 1 капсула вечером
37-49	600 мг	3 капсулы	1 капсула утром, 2 капсулы вечером

50-65	800 мг	4 капсулы	2 капсулы утром, 2 капсулы вечером
> 65	См. таблицу расчета доз для взрослых пациентов (Таблица 1)		

Продолжительность лечения у детей от 3 до 18 лет

- Генотип 1

Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. В клинических исследованиях комбинированной терапии со стандартным интерфероном у детей от 3 до 18 лет (отрицательное предиктивное значение для интерферона альфа-2b/рибавирина составляет 96 %) было установлено, что если у пациентов на 12 неделе лечения не достигается вирусологический ответ, позднее ответа достигнуто не будет. Поэтому рекомендуется, чтобы у детей от 3 до 18 лет, получающих комбинированную терапию в виде интерферона альфа-2b (пэгилированного или непэгилированного) и препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС, данное лечение было отменено, если на 12 неделе лечения значение РНК ВГС снизилось на $< 2 \log_{10}$ по сравнению со значением до лечения или если на 24 неделе лечения у них определяется РНК ВГС.

- Генотип 2 или 3

Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 24 недели.

- Генотип 4

В клиническом исследовании применения пэгинтерферона альфа-2b/рибавирина принимали участие всего 5 детей от 3 до 18 лет с ВГС генотипа 4. Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. Лечение пэгинтерфероном альфа-2b/рибавирином у детей от 3 до 18 лет должно быть прекращено, если значение РНК ВГС на 12 неделе лечения снизилось $< 2 \log_{10}$ по сравнению со значением до лечения или если на 24 неделе лечения у них определяется РНК ВГС.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС должен приниматься во время приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к рибавирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.4, 4.6);
- тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы,

существовавшие как минимум в течение 6 месяцев, предшествующих лечению;

- заболевания щитовидной железы, если они не поддаются медикаментозной коррекции;
- гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза (только для детей от 3 до 18 лет);
- хроническая почечная недостаточность, КК менее 50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа;
- тяжелые нарушения функции печени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью) или декомпенсированный цирроз печени;
- аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания;
- цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью более 6);
- пациенты с тяжелыми изнурительными заболеваниями.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам:

- с выраженной депрессией, суицидальными мыслями или попытками, в том числе по данным анамнеза (только для взрослых);
- с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (не относящиеся к категориям, указанным в противопоказаниях);
- с тяжелыми заболеваниями легких (например, хронические обструктивные заболевания легких);
- с сахарным диабетом с кетоацидотической комой;
- с нарушениями, связанные со свертывающей системой крови (например, при тромбозе, эмболии легочной артерии) или значительным угнетением кроветворной функции костного мозга;
- получающим комбинированное лечение с использованием высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) при сопутствующей ВИЧ-инфекции (в связи с токсическим воздействием на митохондриальный аппарат и повышенным риском развития лактат-ацидоза).

На основании результатов клинических исследований можно утверждать, что применение рибавирина в виде монотерапии не является эффективным и препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС не может применяться в виде монотерапии. Безопасность и эффективность

были установлены только для комбинированной терапии рибавирином и растворами для инъекций пегинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b.

У всех пациентов, включенных в исследование хронического гепатита С, была проведена биопсия печени перед включением в исследования хронического гепатита С, но в определенных случаях (например, у пациентов с ВГС 2 и 3 генотипа) лечение может проводиться без гистологических данных. Решение о необходимости проведения биопсии печени до начала лечения должно быть основано на рекомендациях текущих методических указаний.

Нарушения со стороны психики и центральной нервной системы (ЦНС)

При проведении комбинированной терапии с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b и даже в течение 6 месяцев после отмены лечения у некоторых пациентов наблюдались тяжелые нарушения со стороны ЦНС, в частности, депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида. У детей от 3 до 18 лет, принимавших рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b, суицидальные мысли или попытки суицида наблюдались более часто, чем у взрослых (2,4 % по сравнению с 1 %) во время лечения и в течение последующего 6-месячного периода наблюдения. Как и у взрослых, у детей от 3 до 18 лет наблюдались другие нежелательные психические реакции (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость). Другие эффекты со стороны ЦНС, включающие в себя агрессивное поведение (иногда направленное против других, например, гомицидальные мысли), биполярное расстройство, манию, спутанность и изменение сознания, также наблюдались при применении интерферонов альфа. У пациентов должен проводиться тщательный контроль признаков или симптомов психических заболеваний. Если подобные симптомы появляются, лечащий врач должен учитывать потенциальную опасность данных нежелательных эффектов и подобрать соответствующую лекарственную терапию. Если данное состояние не проходит или становится более тяжелым, и выявляются суицидальные или гомицидальные мысли, рекомендуется отменить лечение препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b и назначить пациенту соответствующее психиатрическое лечение.

Наличие или анамнез тяжелых психических заболеваний

Если лечение препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b является необходимым у взрослых пациентов с наличием или анамнезом тяжелых психических заболеваний, оно должно быть начато только после соответствующей диагностики и лечения психических заболеваний.

Пациенты с расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ

При лечении интерфероном альфа пациенты с гепатитом С и расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ (алкоголь, марихуана и так далее), входят в группу пациентов с повышенным риском развития психических заболеваний или ухудшением уже существующих. Если лечение интерфероном альфа для данных пациентов является необходимым, то наличие сопутствующих психических заболеваний и возможное злоупотребление психоактивными веществами должны быть тщательно оценены перед началом терапии. Для оценки, лечения и наблюдения за пациентами могут быть привлечены специалисты других направлений, включая психиатра или нарколога. Во время проведения лечения и после его прекращения пациент должен находиться под наблюдением специалиста. При повторном возникновении или развитии психических заболеваний или зависимостей рекомендуется раннее вмешательство.

Возможность повышения иммуносупрессии

По литературным данным, в течение от 3 до 7 недель применения пэгинтерферона и рибавирина в комбинации с азатиоприном у пациентов развивалась панцитопения и наблюдалось подавление функции костного мозга. Миелотоксичность была обратимой в течение 4-6 недель после отмены противовирусной терапии гепатита С и азатиоприна и не возникала повторно при применении данных лекарственных средств по отдельности (см. раздел 4.5).

Гемолиз

По данным клинических исследований уменьшение концентрации гемоглобина < 10 г/дл наблюдалось у 14 % взрослых пациентов и 7 % детей, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и интерфероном альфа-2b. Хотя рибавирин не обладает непосредственным воздействием на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приемом препарата, может привести к ухудшению функции сердца или обострению сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим, препарат Рибавирин-ВЕРТЕКС должен с осторожностью применяться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел 4.3). Перед началом терапии необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы, а во время терапии необходимо проводить контроль ее состояния. При появлении признаков ухудшения необходимо прекратить лечение (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Взрослые пациенты с хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и/или предыдущими или текущими нарушениями ритма сердца должны находиться под наблюдением врача.

Пациентам с имеющимися нарушениями функции сердца необходимо проводить

электрокардиографическое исследование до и в процессе терапии. Нарушения ритма сердца (в особенности наджелудочковая аритмия) обычно хорошо поддаются купированию обычными средствами, однако в отдельных случаях может потребоваться отмена противовирусной терапии.

Отсутствуют данные о применении препарата у детей от 3 до 18 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Гиперчувствительность немедленного типа

Если развивается реакция гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия), применение препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Транзиторные кожные высыпания не служат основанием для прерывания лечения.

Функция печени

Все пациенты, у которых на фоне лечения развиваются тяжелые нарушения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением врача. Лечение следует немедленно прекратить, если у пациента будет отмечено увеличение параметров свертывания крови, свидетельствующих о декомпенсации заболевания печени.

Нарушения со стороны зубов и периодонта

У пациентов, принимавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b или интерферон альфа-2b, были зарегистрированы заболевания зубов и периодонта, которые могут привести к потере зубов. В дополнение, сухость во рту может оказывать отрицательное влияние на зубы и слизистые оболочки полости рта при длительной комбинированной терапии рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. В связи с этим, пациенты должны чистить зубы два раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога. Кроме того, у некоторых пациентов может быть рвота. Если данная нежелательная реакция возникает, необходимо тщательно полоскать рот после приступа.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях при применении рибавирина в комбинации с интерферонами альфа была зарегистрирована ретинопатия, включая кровоизлияние в сетчатку, выпот в сетчатку, отек диска зрительного нерва, зрительную нейропатию и окклюзию артерии или вены сетчатки, что может привести к потере зрения.

Все пациенты перед началом терапии препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС должны проходить офтальмологический осмотр. Пациент с жалобами на снижение или потерю зрения должен незамедлительно получить помощь офтальмолога. Пациенты с имеющимися нарушениями зрения (например, диабетической или гипертонической ретинопатией) должны проходить периодические осмотры у офтальмолога во время

комбинированной терапии с интерферонами альфа. Комбинированная терапия с интерферонами альфа должна быть отменена при появлении нарушения или ухудшения зрения у пациентов.

Ко-инфекция ВГС/ВИЧ

Митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз

Необходимо с осторожностью применять терапию интерфероном альфа-2b/рибавирином у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимающих НИОТ (в особенности, диданозин и ставудин). У ВИЧ-положительных пациентов, принимающих НИОТ, необходимо проводить тщательный контроль маркеров митохондриальной токсичности и лактат-ацидоза при применении рибавирина. В частности:

- не рекомендуется одновременное применение препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС и диданозина из-за риска развития митохондриальной токсичности (см. раздел 4.5);
- необходимо избегать одновременного применения препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС и ставудина для снижения риска перекрестной митохондриальной токсичности.

Декомпенсированные заболевания печени у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Пациенты с прогрессирующим циррозом печени, получающие ВААРТ, могут находиться в группе риска развития декомпенсации функции печени и смерти. Терапия интерферонами альфа отдельно или в комбинации с рибавирином может повысить этот риск у данной группы пациентов. Другие факторы у подобных пациентов, связанные с более высоким риском развития декомпенсации функции печени, включают в себя лечение диданозином и повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Пациенты, получающие как АРТ, так и терапию по поводу гепатита, должны находиться под контролем врача, задачей которого является оценка состояния печени по шкале Чайлд-Пью. У пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью терапия гепатита должна быть немедленно прекращена и терапия антиретровирусными препаратами должна быть пересмотрена.

Нарушения со стороны системы крови у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, принимающие пэгинтерферон альфа-2b/рибавирин и ВААРТ, могут находиться в группе повышенного риска развития гематологических нарушений (таких как нейтропения, тромбоцитопения и анемия) по сравнению с пациентами только с гепатитом С. Хотя большинство данных явлений может быть скорректировано с помощью снижения дозы, необходимо проводить тщательный контроль гематологических параметров в данной популяции (см. разделы 4.2 и 4.8). Пациенты, принимающие рибавирин и зидовудин, находятся в группе повышенного риска развития анемии. Таким образом, одновременное применение рибавирина и зидовудина

не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Пациенты с низким содержанием CD4 + лимфоцитов

Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности (n = 25) терапии у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и содержанием CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Таким образом, при лечении пациентов с низким содержанием CD4+ лимфоцитов необходимо соблюдать осторожность.

Информация о токсических свойствах каждого препарата и вероятности возникновения перекрестной токсичности рибавирина и пэгинтерферона альфа-2b представлена в инструкциях по медицинскому применению антиретровирусных препаратов.

Лабораторные исследования

Перед началом лечения у всех пациентов должны быть сделаны стандартные анализы крови (клинический анализ крови и лейкограмма, число тромбоцитов, содержание электролитов, концентрация креатинина в сыворотке, показатели печеночной функции, концентрация мочевой кислоты и т.д.) Нормальными значениями, при которых можно начинать терапию препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС, являются: гемоглобин ≥ 120 г/л (женщины), ≥ 130 г/л (мужчины), ≥ 110 г/л (девочки), ≥ 120 г/л (мальчики); тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$; нейтрофилы $\geq 1500/\text{мм}^3$.

Лабораторные анализы должны проводиться на 2 и 4 неделях лечения и далее периодически в соответствии с клинической картиной. Во время лечения должно регулярно определяться значение РНК ВГС.

Рибавирин может повышать концентрацию мочевой кислоты вследствие гемолиза.

Пациентов с предрасположенностью к подагре необходимо тщательно контролировать.

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста во время лечения и в течение 4 месяцев после него должны проводить тесты на беременность ежемесячно.

Женщины, чьи партнеры-мужчины принимают препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС, должны проводить тесты на беременность ежемесячно во время лечения препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и в течение 7 месяцев после лечения.

Дети

Рибавирин – ВЕРТЕКС не следует назначать детям от 0 до 3 лет и массой тела менее 25 кг.

У детей от 3 до 18 лет при наличии тяжелых психических заболеваний (в том числе в анамнезе) применение препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b противопоказано.

Рост и развитие (дети от 3 до 18 лет)

При проведении курса терапии интерферона (непэгилированного и пэгилированного) и рибавирина продолжительностью до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 18 лет часто наблюдались снижение массы тела и уменьшение скорости роста. Анализ данных долгосрочной комбинированной терапии пэгилированным интерфероном и рибавирином показал существенную задержку роста. У 32 % пациентов (30/94) наблюдали уменьшение роста относительно возраста более чем на 15 перцентилей спустя 5 лет после завершения терапии.

Данные длительного наблюдения за детьми, получавшими комбинированную терапию интерфероном и рибавирином, также указывали на существенную задержку роста (снижение скорости роста более чем на 15 перцентилей по сравнению с исходным значением) у 21 % пациентов детского возраста (n=20), несмотря на то, что лечение было прекращено более 5 лет назад. Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (через 10-12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста более 15 перцентилей, включая двух пациентов, у которых рост составил 3,7 и 4,6 перцентилей.

Оценка соотношения риска/пользы у детей

Соотношение пользы и риска от лечения должно быть тщательно оценено на основании данных по безопасности применения препарата в клинических исследованиях у детей от 3 до 18 лет (см. раздел 4.8).

- Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, которая у некоторых пациентов приводила к уменьшению роста. Обратимость данного эффекта достоверно не установлена.
- Следует оценить данный риск с учетом особенностей течения заболевания у ребенка, таких как признаки прогрессирования заболевания (особенно фиброз), наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогрессирование заболевания (например, ко-инфекция ВИЧ), а также факторы, влияющие на прогноз ответа на терапию (генотип ВГС, вирусная нагрузка).

По возможности лечение у детей необходимо начинать после скачка роста в пубертатном периоде для уменьшения риска задержки роста. Данные об отдаленном влиянии на половое созревание отсутствуют.

Контроль функции щитовидной железы у детей от 3 до 18 лет

У детей (приблизительно от 12 до 21 %), принимавших рибавирин и интерферон альфа-2b (пэгилированный и непэгилированный), наблюдалось снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Еще у 4 % наблюдалось временное снижение

концентрации ТТГ ниже предела нормы. До начала терапии интерфероном альфа-2b концентрация ТТГ должна быть оценена и любое нарушение функции щитовидной железы должно быть подвергнуто лечению. Терапия интерфероном альфа-2b (пэгилированным и непэгилированным) может быть начата, если концентрация ТТГ поддерживается на уровне нормы с помощью лекарственных препаратов. При применении рибавирина и интерферона альфа-2b, и рибавирина и пэгинтерферона альфа-2b наблюдалось нарушение функции щитовидной железы. Если выявляется нарушение функции щитовидной железы, то у пациента необходимо оценить наличие дисфункции щитовидной железы и применить соответствующие методы лечения. У детей от 3 до 18 лет функция щитовидной железы (например, ТТГ) должна оцениваться каждые 3 месяца.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Рибавирин не ингибирует изоферменты цитохрома P450. По данным исследований существует лишь минимальная возможность взаимодействий, связанных с изоферментами P450.

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

Азатиоприн

Рибавирин, оказывая ингибирующий эффект на инозинмонофосфатдегидрогеназу, может нарушать метаболизм азатиоприна, приводя к накоплению 6-метилтиоинозин монофосфата, что способствует появлению миелотоксичности у пациентов, принимающих азатиоприн. Необходимо избегать одновременного применения пэгилированных интерферонов альфа и рибавирина с азатиоприном. В отдельных случаях, когда польза от одновременного применения рибавирина 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 4.4).

Интерферон альфа-2b, пэгинтерферон альфа-2b

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 и симетикон, биодоступность рибавирина 600 мг снижалась (AUC снижалась на 14 %). Возможно, что уменьшение биодоступности рибавирина в данном исследовании было вызвано задержкой транспорта рибавирина или изменением pH. Данное взаимодействие не признано клинически значимым.

Аналоги нуклеозидов

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

При включении зидовудина в схему лечения ВИЧ прием рибавирина вызывал развитие анемии, хотя точный механизм данного явления не известен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии (см. раздел 4.4). Необходимо рассмотреть возможность замены зидовудина в комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), если таковая уже была назначена. Это особенно важно для пациентов, имеющих в анамнезе анемию, вызванную применением зидовудина.

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

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

В литературе представлены противоречивые данные об одновременном применении

абакавира и рибавирина. Некоторые данные свидетельствуют о том, что пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, получающие АРТ, содержащую абакавир, могут находиться в группе риска развития более слабого ответа на терапию пэгилированным интерфероном/рибавирином. При одновременном применении данных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты женского пола

Препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС противопоказан для применения у беременных женщин (см. раздел 4.3, 4.4). Необходимо принимать особые меры во избежание наступления беременности у пациенток. Лечение препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС 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

Необходимо принимать особые меры во избежание беременности у партнерш пациентов-мужчин, принимающих препарат Рибавирин – ВЕРТЕКС. 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 и/или их партнерши-женщины должны применять эффективную контрацепцию во время лечения препаратом Рибавирин – ВЕРТЕКС и в течение 7 месяцев после лечения. Пациентам-мужчинам, чьи партнерши-женщины беременны, необходимо использовать презерватив для минимизации передачи рибавирина партнерше.

Беременность

Во время беременности применение препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС противопоказано. Рибавирин является тератогенным и генотоксичным (см. раздел 4.4).

Лактация

Данных о проникновении препарата в грудное молоко не получено. Вследствие неблагоприятного воздействия препарата на организм ребенка, грудное вскармливание должно быть прекращено до начала терапии.

Препарат противопоказан при грудном вскармливании.

Фертильность

В исследованиях на животных рибавирин оказывал обратимое влияние на сперматогенез.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Рибавирин – ВЕРТЕКС не оказывает влияние 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. Пациенты, испытывающие усталость, сонливость или спутанность сознания, во время лечения должны воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Взрослые

Тройная терапия

См. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Двойная терапия

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, ранее принимавших интерферон альфа-2b и рибавирин, или у которых лечение длилось меньше стандартного срока, может наблюдаться улучшенный профиль безопасности по сравнению 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 рибавирина 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.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

очень часто – вирусные инфекции, фарингит;

часто – бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковая инфекция, грипп, инфекции дыхательных путей, бронхит, синусит, ринит, средний отит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевых путей;

нечасто – инфекции в месте введения, инфекция нижних дыхательных путей;

редко – пневмония*.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

часто – неуточненные новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – анемия, нейтропения;

часто – лейкопения, гемолитическая анемия, лимфопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения;

очень редко – апластическая анемия*;

частота неизвестна – истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – повышенная чувствительность;

редко – саркоидоз*, ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение состояния);

частота неизвестна – синдром Фогта-Коянаги-Харады, системная красная волчанка,

васкулит; реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию.

Эндокринные нарушения:

часто – гипотиреоз, гипертиреоз.

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто – анорексия;

часто – гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита;

нечасто – сахарный диабет, гипертриглицеридемия*.

Психические нарушения:

очень часто – депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность;

часто – апатия, плаксивость, суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, житация, нервозность, нарушения сна, тревожные сновидения, снижение либидо, гнев, смена настроения, патологическое поведение;

нечасто – паническая атака, суицидальные попытки, галлюцинации;

редко – биполярное расстройство*;

очень редко – суицид*;

частота неизвестна – гомицидальные мысли*, мания*, изменение психического статуса.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль, головокружение, сухость во рту, нарушения концентрации внимания;

часто – амнезия, ухудшение памяти, обморок, атаксия, тремор, парестезия, дисфония, гипестезия, гиперестезия, сонливость, мигрень, гипертонус, нарушение внимания, потеря вкуса, извращения вкуса;

нечасто – нейропатия, периферическая нейропатия;

редко – судорожные припадки (судороги)*;

очень редко – кровоизлияние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*;

частота неизвестна – паралич лицевого нерва, мононейропатии.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – раздражение глаз, нечеткость зрения, искажение зрительного восприятия, сухость глаз, конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, патология слезных желез;

редко – кровоизлияние в сетчатку*, экссудат в сетчатке, ретинопатии (включая отек желтого пятна)*, тромбоз артерий сетчатки*, тромбоз вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отек диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения или выпадение полей

зрения*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто – ощущение сердцебиения, тахикардия;

нечасто – инфаркт миокарда;

редко – кардиомиопатия*, аритмия*;

очень редко – ишемия сердца*;

частота неизвестна – перикардальный выпот*, перикардит*.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – понижение артериального давления, повышение артериального давления, «приливы»;

редко – васкулит;

очень редко – ишемия периферических тканей*;

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – одышка, кашель;

часто – синусит, носовое кровотечение, респираторные нарушения, отек слизистой оболочки носа, ринорея, непродуктивный кашель, увеличение секреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, боль в горле, заложенность дыхательных путей;

очень редко – легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – тошнота, рвота, боль в животе, диарея;

часто – язвенный стоматит, язвы в ротовой полости, стоматит, глоссит, кровоточивость десен, гингивит, хейлит, поражения зубов, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, частый жидкий стул, запор, метеоризм, вздутие живота;

нечасто – панкреатит, боль в полости рта;

редко – ишемический колит;

очень редко – язвенный колит*;

частота неизвестна – нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов, пигментация языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия*;

очень редко – гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь;

часто – ночная потливость, повышенная потливость, гипергидроз, эритема, крапивница, псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, акне, фурункулез, нарушения со стороны кожи, гематома, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей*;

редко – саркоидоз кожи;

очень редко – синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная экссудативная эритема*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – артралгия, миалгия, боль в мышцах и костях;

часто – артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечности;

нечасто – боль в костях, мышечная слабость;

редко – рабдомиолиз*, миозит*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – частое мочеиспускание, полиурия, нарушение показателей мочи;

редко – нарушение функции почек, почечная недостаточность*;

очень редко – нефротический синдром*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – женщины: нарушение менструального цикла, меноррагия, аменорея, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища; мужчины: эректильная дисфункция, импотенция, простатит, нарушения половой функции (без указания точного диагноза)*.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность;

часто – боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, боль в месте инъекции, нарушение ощущений, жажда;

нечасто – отек лица;

редко – некроз места инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто – снижение массы тела;

часто – сердечный шум.

* Поскольку рибавирин всегда назначается в комбинации с интерфероном альфа,

а перечисленные нежелательные реакции зарегистрированы в пострегистрационном периоде, частоту реакций определить невозможно. Частота, указанная выше, основана на данных клинических исследований применения рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b (пэгилированным или непэгилированным).

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 на 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 данной группы.

Увеличения концентраций мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанные с гемолизом, наблюдались 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 ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

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

Митохондриальная токсичность

Митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз были зарегистрированы у ВИЧ-положительных пациентов, принимающих НИОТ и рибавирин для лечения гепатита С (см. раздел 4.4).

Лабораторные показатели у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Хотя гематологические нарушения в виде нейтропении, тромбоцитопении и анемии чаще возникали у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, большинство данных реакций поддавались коррекции путем изменения дозы и редко требовали отмены терапии (см. раздел 4.4). 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/мм^3 , а также снижение количества тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ наблюдалось у 4 % (8/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. Анемия (гемоглобин $< 9,4 \text{ г/дл}$) была зарегистрирована у 12 % (23/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

Снижение количества лимфоцитов CD4

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 его завершения. Данные по безопасности лечения для пациентов с ко-инфекцией с количеством клеток CD4+ менее $200/\text{мкл}$ ограничены (см. раздел 4.4).

При совместном приеме антиретровирусных препаратов для лечения ВГС для выявления специфической токсичности каждого препарата и развития перекрестной токсичности рибавирина 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 пэгилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому, что рост некоторых пациентов был ниже нормы. 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 перцентилья 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 перцентилья). 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, достигло 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 (6/48), 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 перцентилья 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 одного пациента лечение было прекращено в результате развития нежелательной реакции (тромбоцитопения). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных в данном исследовании, было легкой или средней степени тяжести. Тяжелые нежелательные реакции были зарегистрированы в 7 % (8/107) случаев 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 гипопункция щитовидной железы (3 %). Пять пациентов принимали левотироксин по поводу гипопункции 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 (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 перцентиль, что было ниже среднего значения у нормальной популяции и меньше их среднего изначального роста (48 перцентилей). 20 (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 перцентильного роста по сравнению с исходным значением в конце долгосрочного периода наблюдения преобладало у детей препубертатного возраста.

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). 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 % случаев, в основном из-за анемии и нейтропении.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на двух многоцентровых

клинических исследований применения рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b и пэгинтерфероном альфа -2b у детей от 3 до 18 лет.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

очень часто – вирусная инфекция, фарингит;

часто – бактериальная инфекция, инфекции легких, абсцесс зуба, грипп, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, герпес полости рта, вагинит, грибковая инфекция, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит;

нечасто – пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

часто – неуточненные новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – анемия, нейтропения;

часто – лимфаденопатия, тромбоцитопения.

Эндокринные нарушения:

очень часто – гипотиреоз;

часто – гипертиреоз, вирилизм.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

очень часто – анорексия, снижение аппетита, повышение аппетита;

часто – гипертриглицеридемия, гиперурикемия.

Психические нарушения:

очень часто – депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность;

часто – суицидальные мысли, спутанность сознания, сомнамбулизм, нарушение сна, апатия, агрессивное поведение, ажитация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, поведенческое расстройство, патологические сновидения;

нечасто – нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства,

страх, тревожные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль, головокружение;

часто – гиперкинезы, дисфония, гиперестезия, гипестезия, парестезия, тремор, нарушения концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна;

нечасто – невралгия, летаргия, психомоторное возбуждение.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – боль в глазах, нарушение зрения, нарушения со стороны слезных желез, конъюнктивит;

нечасто – нечеткость зрения, кровоизлияние в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, фотофобия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

часто – тахикардия, ощущение сердцебиения;

Нарушения со стороны сосудов:

часто – «приливы», бледность кожных покровов;

нечасто – понижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – кашель, одышка, учащенное дыхание, заложенность носа, носовое кровотечение, боль в глотке, раздражение в носу, ринорея, чихание;

нечасто – дискомфорт в носу, свистящее дыхание.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – тошнота, рвота, боль в животе, боль в верхних отделах живота, диарея;

часто – язвенный стоматит, язвы в ротовой полости, стоматит, афтозный стоматит, диспепсия, хейлоз, боль в ротовой полости, зубная боль, нарушения со стороны зубов, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, дискомфорт в желудке, нарушения со стороны прямой кишки, запор, частый жидкий стул;

нечасто – гингивит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – нарушение функции печени;

нечасто – гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алопеция, сыпь;

часто – зуд, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, потливость,

обесцвечивание кожи, сухость кожи, гематома, заболевания кожи, экзема, акне, эритема, нарушение структуры ногтей;

нечасто – шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – артралгия, миалгия, мышечные боли;

часто – боль в конечности, боль в спине, мышечные контрактуры.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – энурез, расстройства мочеиспускания, недержание мочи, протеинурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – у пациентов женского пола: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушения со стороны влагалища; у пациентов мужского пола: боль в яичке;

нечасто – у пациентов женского пола: дисменорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – утомляемость, усталость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, боль в месте инъекции, недомогание, раздражительность, воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, эритема в месте инъекции;

часто – отеки, чувство холода, боль в грудной клетке, зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, сухость места инъекции;

нечасто – дискомфорт в грудной клетке, боль в области лица, уплотнение места инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто – снижение скорости роста (уменьшение роста и/или массы тела на данный возраст);

часто – повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), повышение концентрации тиреоглобулина;

нечасто – положительные антитела к щитовидной железе.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур:

часто – повреждения кожи;

нечасто – контузия.

Большинство изменений лабораторных показателей в клинических исследованиях применения рибавирина/пэгинтерферона альфа-2b были легкими или средними.

Снижение концентрации гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение концентрации билирубина может потребовать снижения дозы или отмены терапии (см. раздел 4.2). Обнаруженные в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, через несколько недель после окончания терапии приходили к нормальным

показателям.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Тройная терапия

Информация представлена в инструкции по применению лекарственного средства боцепревир.

Двойная терапия

Одновременный прием рибавирина внутрь в дозе 10 г и подкожное введение интерферона альфа-2b в дозе 39 млн МЕ не выявил никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AB04

Механизм действия

Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Признаков ингибирования ферментов, специфичных для вируса гепатита С (ВГС), или подавления репликации вируса гепатита С, ни рибавирином, ни внутриклеточными метаболитами рибавирина в физиологических концентрациях не обнаружено. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса гепатита (РНК-вируса гепатита С) или улучшению гистологической характеристики печени после 6-12 месяцев применения препарата и в течение 6 месяцев последующих наблюдений. Применение рибавирина как единственного терапевтического средства при гепатите С, в том числе при его хронической форме, неэффективно. Комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b пациентов с гепатитом С более эффективно, чем монотерапия интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b.

Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b проявляет свое противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С, неизвестен.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Рибавирин быстро всасывается после приема внутрь разовой дозы препарата ($T_{max} = 1,5$ ч), после чего быстро распределяется в организме. Выведение рибавирина из организма происходит медленно. Величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05, 3,73 и 79 ч соответственно. Рибавирин всасывается почти полностью: лишь около 10 % меченой дозы выделяется через кишечник. Тем не менее, абсолютная биодоступность составляет примерно 45-65 %, что, по-видимому, связано с эффектом «первичного прохождения» через печень. Существует линейная зависимость между дозой и площадью под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-t}) при приеме рибавирина в разовых дозах от 200 до 1200 мг. Объем распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

Распределение

Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно подробно для эритроцитов. Было показано, что в основном транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа e_s (нитробензилтиоинозин-чувствительного). Переносчик этого типа

присутствует практически во всех типах клеток и может быть основным фактором, влияющим на распределение рибавирина. Соотношение концентраций рибавирина в цельной крови и плазме составляет приблизительно 60:1. Высокая концентрация рибавирина в цельной крови обусловлена накоплением рибавирина в эритроцитах.

Биотрансформация

Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: 1) обратимым фосфорилированием и 2) гидролитическими реакциями, включающими дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Рибавирин и его метаболиты (триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота) выводятся из организма почками.

Элиминация

При многократном приеме рибавирин накапливается в больших количествах в плазме крови: соотношение $AUC_{12ч}$, при многократном и однократном приеме равно 6:1. При приеме внутрь (600 мг 2 раза в сутки) равновесная концентрация рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели и составляла примерно 2200 нг/мл. После прекращения приема период полувыведения рибавирина составлял около 298 часов, что, по-видимому, отражает его замедленное выведение из жидкостей и тканей организма, исключая плазму крови.

Было изучено содержание рибавирина в семенной жидкости. Концентрация рибавирина в семенной жидкости приблизительно в 2 раза выше по сравнению с сывороткой крови. Несмотря на это, системная концентрация рибавирина у женщины-партнерши после полового акта с пациентом, принимающим рибавирин, была очень низкой по сравнению с терапевтической концентрацией рибавирина в плазме крови.

Биодоступность рибавирина при приеме однократной дозы внутрь повышается при одновременном приеме пищи с высоким содержанием жиров ($AUC_{0-12ч}$ и C_{max} увеличиваются на 70 %). Возможно, повышение биодоступности в данном исследовании происходило по причине замедленного кишечного транзита рибавирина или измененного значения pH. Клиническая значимость результатов исследования приема однократной дозы неизвестна. В клиническом исследовании по оценке эффективности для достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме крови пациентам рекомендовали принимать рибавирин одновременно с пищей.

Фармакокинетический анализ популяции проводился с использованием случайным образом отобранных значений концентрации рибавирина в сыворотке крови по данным четырех клинических исследований. Разработанная модель клиренса показала, что основными ковариантами являлись масса тела, пол, возраст и концентрация креатинина в

сыворотке крови. У мужчин клиренс был на 20 % выше, чем у женщин. Клиренс повышался с массой тела и снижался в возрасте старше 40 лет. Влияние данных ковариант на клиренс рибавирина имеет ограниченную клиническую значимость из-за значительной остаточной вариабельности, не учитываемой данной моделью.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика рибавирина после приема однократной дозы у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой (клиренс креатинина > 90 мл/мин) изменяется, а именно наблюдается увеличение AUC и максимальной концентрации рибавирина в крови (C_{max}). Данное изменение, скорее всего, обусловлено снижением истинного клиренса у данных пациентов. Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика рибавирина при приеме однократной дозы пациентами с легкой, средней или тяжелой степени печеночной недостаточности (классы А, В, или С по классификации Чайлд-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев.

Лица пожилого возраста

Отдельная оценка фармакокинетических параметров у пожилых пациентов (старше 65 лет) не проводилась. Однако в фармакокинетических исследованиях популяции возраст не был ключевым фактором, влияющим на фармакокинетику рибавирина. Основным фактором, влияющим на фармакокинетику рибавирина, является функция почек.

Дети

Фармакокинетические параметры рибавирина у детей от 3 до 18 лет схожи с таковыми у взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный)

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

Капсулы твердые желатиновые:

Титана диоксид

Железа оксид желтый (железа оксид)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 15 или 20 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

30, 60, 90 или 120 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности.

3, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, 6 или 8 контурных ячейковых упаковок по 15 капсул, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 20 капсул или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru, vertex@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рибавирин – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.