

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рибавирин, 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 – метилпарагидроксибензоат Е218, пропилпарагидроксибензоат Е216 (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Рибавирин назначают только в комбинации с другими лекарственными препаратами. Перед началом лечения необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных препаратов, которые назначаются в комбинации с препаратом Рибавирин, для получения дополнительной информации и подбора соответствующей дозировки.

#### **Режим дозирования**

##### Взрослые

Рекомендуемая доза и длительность лечения зависит от массы тела пациента и лекарственных препаратов применяемых совместно.

В случаях, когда не требуется специального подбора дозы, должны использоваться следующие суточные дозировки:

- при массе тела менее 75 кг – 1 000 мг;
- при массе тела более 75 кг – 1 200 мг.

Суточную дозу лекарственного препарата распределяют на 2 приема (утром и вечером).

#### *Изменение режима дозирования при развитии нежелательных реакций*

Снижение дозировки препарата зависит от начального режима дозирования, который зависит от лекарственных препаратов, в комбинации с которыми назначается препарат Рибавирин.

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

**Таблица 1.** Указания по изменению дозы в зависимости от лабораторных показателей

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

\*Для пациентов, принимающих 1 000 мг (<75 кг) или 1200 мг (>75 кг), дозировка должна быть уменьшена до 600 мг в сутки (по 1 капсуле 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером). Если лабораторные показатели улучшатся, можно возобновить прием препарата Рибавирин в дозе 600 мг в сутки, с дальнейшим повышением до 800 мг в сутки по усмотрению врача. Тем не менее, возвращение к более высокой дозе не рекомендуется.

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

В случае появления серьезных нежелательных реакций, потенциально связанных с лекарственными препаратами, применяемых совместно с препаратом Рибавирин, необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению данных препаратов, так как некоторые режимы комбинированного применения не подразумевает изменения дозы и прекращение приема препарата Рибавирин, указанного в Таблице 1.

#### Дети

##### *Дети до 3-х лет*

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

##### *Дети старше 3-х лет*

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

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

Доза для детей и подростков зависит от массы тела. В Таблице 2 указана доза в зависимости от массы тела при совместном использовании с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. Перед началом лечения необходимо подробно ознакомиться с инструкциями по применению лекарственных препаратов, которые назначаются в комбинации с препаратом Рибавирин, так как режим дозирования при совместном применении может отличаться от указанного в таблице.

**Таблица 2.** Суточная доза препарата Рибавирин у детей в зависимости от массы тела в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b

Масса тела пациента, кг	Суточная доза препарата Рибавирин / количество приемов
47–49	600 мг (1 капсула утром и 2 капсулы вечером)
50–65	800 мг (по 2 капсулы утром и вечером)
>65	Соответствует дозе для взрослых

Выбор назначения рибавирина основывается на индивидуальных характеристиках пациента.

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

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

*Изменение режима дозирования при развитии нежелательных реакций*

Указания по снижению дозы у детей без заболевания сердца такие же, как для взрослых без заболевания сердца в зависимости от уровня гемоглобина (Таблица 1).

Нет клинических данных в отношении детей с заболеванием сердца.

Данные применения рибавирина у детей с нарушением функции почек отсутствуют.

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

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

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

Перед назначением рибавирина пациентам с декомпенсированным циррозом печени или тяжелой печеночной недостаточностью необходимо ознакомиться с инструкциями лекарственных препаратов, которые используют в комбинации с рибавирином.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек вследствие снижения явного клиренса креатинина у таких пациентов. По этой причине рекомендовано обследовать функцию почек у всех пациентов перед началом приема рибавирина. Взрослым с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) назначается чередование суточной дозы 200 мг и 400 мг через день. Взрослые пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациенты с конечной стадией почечной недостаточности или на гемодиализе должны принимать 200 мг в сутки. Пациентов с нарушением функции почек следует чаще обследовать относительно развития анемии.

#### *Пожилые пациенты*

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

#### **Способ применения**

Рибавирин следует принимать внутрь во время еды (см. раздел 5.2).

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к рибавирину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- период беременности. У женщин детородного возраста препарат Рибавирин нельзя назначать до получения отрицательного результата на беременность (см. раздел 4.6);
- период лактации (см. раздел 4.6);
- гемоглобинопатия (талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- тяжелые заболевания сердца в анамнезе, включая нестабильные и резистентные формы, проявившиеся в течение 6 месяцев до начала лечения рибавирином.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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

#### Пэгинтерферон альфа

Необходимо подробно ознакомиться с инструкциями на пэгинтерферон альфа перед началом лечения для получения детальной информации по наблюдению и руководству нежелательных реакций перечисленных ниже, а также других предосторожностей, ассоциированных с пэгинтерфероном альфа.

Тяжелые нежелательные реакции, связанные с комбинированной терапией рибавирина с пэгинтерфероном альфа включают:

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

– заболевания зубочелюстной системы.

#### Гемолиз

Снижение уровня гемоглобина до  $<10$  г/дл наблюдалось у 14 % взрослых пациентов и 7 % детей, получавших лечение рибавирином в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях (см. раздел 4.8).

Хотя рибавирин не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с применением рибавирина, может приводить к ухудшению функции сердца и/или обострению симптомов коронарной недостаточности. Поэтому рибавирин следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердца. Следует оценивать состояние сердечно-сосудистой системы перед началом лечения и контролировать во время терапии. В случае выявления любых признаков ухудшения, терапия должна быть прекращена (см. раздел 4.2).

#### Заболевания сердца

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

#### Тератогенный риск

Перед началом лечения рибавирином врач должен исчерпывающе проинформировать своих пациентов (мужчин и женщин) о тератогенном потенциале рибавирина, и, необходимости эффективного и постоянного использования контрацепции, о возможности неэффективности контрацепции и возможных последствиях беременности случившейся во время или после лечения рибавирином (см. раздел 4.6).

Женщина ежемесячно, в течение всего периода времени пока получает лечение, должна выполнять тесты на беременность (см. раздел 4.6).

#### Аллергические реакции

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

#### Функция печени

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

#### Нарушение функции почек

Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения явного клиренса креатинина у данных пациентов (см. раздел 5.2). Таким образом, до начала терапии рибавирином рекомендуется оценить функцию почек у всех пациентов. У пациентов с клиренсом креатинина  $<50$  мл/мин требуется корректировка дозы (см. раздел 4.2). Данные о коррекции дозы у детей при нарушениях функции почек отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под более тщательным контролем на предмет развития анемии.

### Возможность повышения иммуносупрессии

По литературным данным в течение от 3 до 7 недель после применения пэгинтерферона и рибавирина в комбинации с азатиоприном у пациентов развивалась панцитопения и наблюдалось подавление функции костного мозга. Эта миелотоксичность была обратимой в течение 4-6 недель после отмены противовирусной терапии гепатита С и азатиоприна и не возникала при повторном применении одного из препаратов (см. раздел 4.5).

### Коинфекция вирусом гепатита С и ВИЧ

#### *Митохондриальная токсичность и лактоацидоз*

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

В частности:

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

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

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

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

#### *Гематологические нарушения у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ*

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

Пациенты, принимающие рибавирин и зидовудин, находятся в группе повышенного риска развития анемии. Таким образом, одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

#### Пациенты с низким значением CD4

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

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

#### Лабораторные анализы

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

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

При терапии рибавирином может повышаться концентрация мочево́й кислоты в крови из-за гемолиза. Данный показатель должен тщательно контролироваться у предрасположенных к подагре лиц.

#### Дети

При решении не откладывать комбинированную терапию с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b до зрелого возраста, важно принимать во внимание, что комбинированная терапия вызывает задержку в росте (см. раздел 4.8), которая может быть необратима у некоторых пациентов. Решение о терапии должно приниматься индивидуально.

#### Информация о вспомогательных веществах

Препарат Рибавирин содержит вспомогательные вещества метилпарагидроксibenзоат E218 и пропилпарагидроксibenзоат E216, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

Согласно результатам исследований *in vitro*, проведенных на микросомальных лекарственных препаратах печени человека и крысы, не было установлено метаболизма рибавирина, обусловленного изоферментами цитохрома P450. Рибавирин не ингибирует изоферменты цитохрома P450. Данные токсических исследований не свидетельствуют о том, что рибавирин индуцирует ферменты печени. Таким образом, существует лишь минимальная возможность взаимодействий, связанных с изоферментами цитохрома P450.

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 интерфе-

ронов 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).

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

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

#### Антациды

При одновременном применении антацида, содержащего магний, алюминий или симетикон, биодоступность 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 лактоацидоза. Рибавирин увеличивает количество фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов *in vitro*. Данная активность может повышать риск развития лактоацидоза, вызванного аналогами пуриновых нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром). Одновременное применение рибавирина и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4). Были зарегистрированы случаи митохондриальной токсичности, в частности, лактоацидоза и панкреатита, причем некоторые имели летальный исход.

При включении зидовудина в схему лечения ВИЧ прием рибавирина вызывал случаи 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, если таковая уже была назначена. Это особенно важно для пациентов с анамнезом анемии, вызванной применением зидовудина.

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

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

В литературе представлены противоречивые данные об одновременном применении абакавира и рибавирина. Некоторые данные свидетельствуют о том, что пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, 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**

##### Беременность

Препарат рибавирин противопоказан для применения у беременных (см. раздел 4.3). Необходимо принимать особые меры во избежание наступления беременности у пациенток. Лечение рибавирином должно быть начато только после 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.

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

##### Лактация

Неизвестно выделяется ли рибавирин с грудным молоком. Из-за возможных нежелательных реакций у младенцев при кормлении грудью перед началом терапии необходимо прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3).

##### Фертильность

В доклинических исследованиях на животных рибавирин оказывал обратимое влияние на сперматогенез.

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

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### **Общий профиль безопасности**

Существенный вопрос безопасности приема рибавирина связан со случаями гемолитической анемии, возникающими во время первых недель лечения. Анемия, связанная с терапией рибавирином, может быть результатом ухудшения сердечной функции и/или ухудшением уже существующих заболеваний сердца (см. раздел 4.4). Увеличение уровня

мочевой кислоты и непрямого билирубина, вызванное гемолизом, также наблюдается у некоторых пациентов.

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

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

#### Взрослые

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

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

У пациентов, получающих комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином, после неэффективности монотерапии интерфероном или у которых лечение длилось меньше стандартного срока, может наблюдаться улучшенный профиль безопасности в сравнении с описанным ниже.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных клинических исследований у взрослых пациентов, ранее не принимавших интерферон, лечение которых проводилось в течение 1 года, и на основании данных применения препарата в пострегистрационном периоде. Определенное количество нежелательных реакций, обычно приписываемых терапии интерферонами, но также зарегистрированных при терапии гепатита С (в комбинации с рибавирином) также представлены ниже. Данные о нежелательных реакциях, представленные в инструкциях по медицинскому применению пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b, также могут быть применимы к монотерапии интерферонами.

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

**Таблица 4.** Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований или постмаркетингового применения рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<b>ИНФЕКЦИИ И ИНВАЗИИ</b>	
Очень часто	Вирусная инфекция, фарингит
Часто	Бактериальная инфекция (включая сепсис), грибковая инфекция, грипп, инфекции дыхательных путей, бронхит, простой герпес, синусит, средний отит, ринит, инфекция мочевыводящих путей
Нечасто	Инфекция нижних дыхательных путей
Редко	Пневмония*

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<b>ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ И НЕУТОЧНЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (ВКЛЮЧАЯ КИСТЫ И ПОЛИПЫ)</b>	
Часто	Неуточненные новообразования
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ</b>	
Очень часто	Анемия, нейтропения
Часто	Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Очень редко	Апластическая анемия*
Частота неизвестна	Истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ</b>	
Нечасто	Лекарственная гиперчувствительность
Редко	Саркоидоз*, ревматоидный артрит (впервые возникший или обострение)
Частота неизвестна	Синдром Фогта-Коянаги-Харада, системный волчаночный эритематоз, васкулит, реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия
<b>ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Часто	Гипотиреоз, гипертиреоз
<b>НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ПИТАНИЯ</b>	
Очень часто	Анорексия
Часто	Гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита
Нечасто	Сахарный диабет, гипертриглицеридемия*
<b>ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Очень часто	Депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность, бессонница
Часто	Суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, растерянность, возбуждение, гнев, изменение настроения, патологическое поведение, нервозность, нарушение сна, снижение либидо, апатия, патологические сны, плаксивость
Нечасто	Попытка суицида, паническая атака, галлюцинации
Редко	Биполярные нарушения*
Очень редко	Суицид*
Частота неизвестна	Гомицидальная направленность мышления, мания*, изменение психического статуса
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	
Очень часто	Головная боль, головокружение, сухость во рту, ухудшение концентрации внимания
Часто	Амнезия, ухудшение памяти, синкопе, мигрень, атаксия, парестезия, дисфония, потеря вкуса, гипестезия, гиперестезия, гипертония, сонливость, нарушения внимания, тремор, дисгевзия
Нечасто	Нейропатия, периферическая невропатия
Редко	Эпилептический припадок (судороги)*
Очень редко	Цереброваскулярное кровоизлияние*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полиневропатия*

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Частота неизвестна	Паралич лицевого нерва, мононевропатия
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ</b>	
Часто	Нарушение зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, патологическое изменение зрения, нарушения со стороны слезных желез, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Ретинальные кровоизлияния*, ретинопатии, окклюзия артерий и вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, папиллоэдема*, снижение остроты зрения, нарушение полей зрения*, экссудаты сетчатки
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА СЛУХА И ЛАБИРИНТА</b>	
Часто	Головокружение, ухудшение/потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА</b>	
Часто	Сердцебиение, тахикардия
Нечасто	Инфаркт миокарда
Редко	Кардиомиопатия, аритмия*
Очень редко	Ишемия сердца*
Частота неизвестна	Перикардальный выпот*, перикардит*
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ СОСУДОВ</b>	
Часто	Гипотензия, гипертензия, приливы крови
Редко	Васкулит
Очень редко	Периферическая ишемия*
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И СРЕДОСТЕНИЯ</b>	
Очень часто	Диспноэ, кашель
Часто	Носовое кровотечение, респираторные нарушения, застойные явления в органах дыхания, застойные явления в синусах, заложенность носа, ринорея, повышение секреции в верхних отделах дыхательных путей, фаринголарингеальная боль, непродуктивный кашель
Очень редко	Легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*
<b>ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота, абдоминальная боль
Часто	Язвенный стоматит, стоматит, изъязвления в полости рта, колит, боль в верхнем правом квадрате живота, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс*, глоссит, хейлит, вздутие живота, кровоточивость десен, гингивит, жидкий стул, болезни зубов, запор, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, боль в полости рта
Редко	Ишемический колит
Очень редко	Язвенный колит*
Частота неизвестна	Периодонтальные нарушения, дентальные нарушения, пигментация языка
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ</b>	
Часто	Гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия
Очень редко	Гепатотоксичность (включая с фатальным исходом)*

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ</b>	
Очень часто	Алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь
Часто	Псориаз, ухудшение состояния при псориазе, экзема, реакции фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, ночная потливость, гипергидроз, дерматит, акне, фурункул, эритема, крапивница, кожные нарушения, кровоподтек, патологическое изменение текстуры волос, нарушения со стороны ногтей*
Редко	Кожный саркоидоз
Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная эритема*
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ МЫШЕЧНОЙ, СКЕЛЕТНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b>	
Очень часто	Артралгия, миалгия, мышечно-скелетная боль
Часто	Артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто	Боль в костях, мышечная слабость
Редко	Рабдомиолиз*, миозит*
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ</b>	
Часто	Частое мочеиспускание, полиурия, патологические изменения мочи
Редко	Почечная недостаточность, нарушение функции почек*
Очень редко	Нефротический синдром*
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ</b>	
Часто	Женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в молочной железе, овариальные нарушения, вагинальные нарушения. Мужчины: импотенция, простатит, эректильная дисфункция. Нарушения сексуальной функции (не уточнено)*
<b>ОБЩИЕ НАРУШЕНИЯ И РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ</b>	
Очень часто	Усталость, озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, астения, раздражительность
Часто	Боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, патологическое изменение самочувствия, жажда
Нечасто	Отек лица
<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ</b>	
Очень часто	Снижение массы тела
Часто	Сердечный шум

\* Поскольку рибавирин всегда применяется с препаратом альфа-интерферона, следовательно в раздел были включены все перечисленные нежелательные реакции. Опыт постмаркетингового применения не позволяет точно определить частоту. Частота указанных выше нежелательных реакций получена в ходе клинических исследований с использованием рибавирина в сочетании с интерфероном альфа-2b (пегилированным или непегилированным)

*Описание отдельных нежелательных реакций*

У 30 % пациентов, принимавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, и у 37 % пациентов, принимавших рибавирин и интерферон альфа-2b, наблюдалось снижение концентраций гемоглобина более чем на 4 г/дл. У 14 % взрослых пациентов и у 7 % детей от 3

до 18 лет, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, концентрации гемоглобина снизились до 10 г/дл и ниже.

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

Увеличение концентраций мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанное с гемолизом, наблюдалось у некоторых пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях, но через 4 недели после окончания лечения концентрации возвращались к исходным значениям. В нескольких случаях среди пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты была зарегистрирована подагра, но никому из них не потребовалось изменение лечения, и никто не был исключен из клинических исследований.

#### *Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ*

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

#### *Митохондриальная токсичность*

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

#### *Лабораторные значения у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ*

Хотя гематологические нарушения в виде нейтропении, тромбоцитопении и анемии чаще возникали у пациентов с коинфекцией гепатита С и ВИЧ, большинство данных реакций поддавались коррекции путем изменения дозы и редко требовали отмены терапии (см. раздел 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<sup>3</sup>, а также снижение количества тромбоцитов ниже 50 000 клеток/мм<sup>3</sup> наблюдалось у 4 % (8/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. Анемия (гемоглобин <9,4 г/дл) была зарегистрирована у 12 % (23/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b.

#### *Снижение количества лимфоцитов CD4*

Лечение рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b было связано со снижением абсолютного количества клеток CD4<sup>+</sup> в течение первых 4 недель без уменьшения процентного соотношения клеток CD4<sup>+</sup>. Снижение количества клеток CD4<sup>+</sup> было обратимым после уменьшения дозы или прекращения терапии. Применение рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b не оказывало значительного отрицательного влияния на контроль вирусемии ВИЧ во время лечения или после. Данные по безопасности

для пациентов с коинфекцией с количеством клеток CD4+ <200 клеток/мкл ограничены (n=25) (см. раздел 4.4).

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

Дети от 3 до 18 лет (только двойная терапия)

*В комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b*

В клиническом исследовании у 107 детей (от 3 до 18 лет), получавших комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, изменение доз потребовалось в 25 % случаях, большей частью из-за анемии, нейтропении и снижения массы тела. В целом, профиль нежелательных реакций у детей соответствовал профилю, наблюдаемому у взрослых, хотя присутствовала возможность задержки роста. Во время комбинированной терапии 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 (см. раздел 4.4). 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 процентилей 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 процентилей 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 процентилей соответственно. Уменьшение роста у 24 % детей (11/46), получавших лечение в течение 24 недель, и 40 % детей (19/48), получавших лечение в течение 48 недель, достигало более 15 процентилей с момента, предшествующего лечению, до конца пятилетнего исследования с последующим наблюдением по сравнению с исходным значением. У 11 % детей (5/46), получавших терапию в течение 24 недель и у 13 % детей (6 из 48), получавших терапию в течение 48 недель, наблюдалось снижение роста относительно базовой линии более чем на 30 процентилей 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 процентилей у детей, получавших лечение в течение 48 недель. Индекс массы тела уменьшался на 1,8 и 7,5 процентилей соответственно.

В данном исследовании наиболее распространенными реакциями у всех пациентов были лихорадка (80 %), головная боль (62 %), нейтропения (33 %), усталость (30 %), анорексия (29 %) и покраснение в месте инъекции (29 %). Только у 1 пациента лечение было прекращено в результате развития нежелательной реакции (тромбоцитопении). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных в данном исследовании, было легкой или средней степени тяжести. Тяжелые нежелательные реакции были зарегистрированы в 7 % (8/107) случаях и включали боль в месте инъекции (1 %), боль в конечностях (1 %),

головную боль (1 %), нейтропению (1 %) и лихорадку (4 %). Существенными нежелательными реакциями в данной популяции пациентов были нервозность (8 %), агрессия (3 %), гнев (2 %), депрессия/подавленное настроение (4 %) и гипофункция щитовидной железы (3 %). 5 % принимали левотироксин по поводу гипофункции щитовидной железы/повышенной концентрации тиреотропного гормона.

*В комбинации с интерфероном альфа-2b*

В клинических исследованиях 118 детей от 3 до 16 лет, получавших комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином, у 6 % лечение было прекращено из-за нежелательных реакций. В целом профиль нежелательных реакций в ограниченной популяции детей от 3 до 18 лет был схож с профилем, наблюдаемым у взрослых, однако в детской популяции возникали опасения в отношении задержки роста, поскольку во время лечения наблюдалось уменьшение скорости роста (среднее снижение роста 9 процентилей) и массы тела (среднее снижение массы тела 13 процентилей). В течение 5 лет последующего наблюдения средний рост детей составил 44 процентиля, что было ниже среднего значения у нормальной популяции и меньше их среднего изначального роста (48 процентилей). 20 из 97 детей (21 %) имели >15 процентилей снижения роста, из которых 10 из 20 детей имели >30 процентилей 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 процентилей). В течение комбинированной терапии интерфероном альфа-2b и рибавирином продолжительностью до 48 недель наблюдалось уменьшение скорости роста, которое приводило к тому, что рост некоторых пациентов к достижению взрослого возраста был ниже нормы. Снижение среднего процентиля роста по сравнению с исходным значением в конце долгосрочного периода наблюдения преобладало у детей препубертатного возраста (см. раздел 4.4).

Более того, в данной группе пациентов суицидальные мысли и попытки суицида наблюдались чаще, чем у взрослых (2,4 % по сравнению с 1 %) во время лечения и в течение 6 месяцев последующего наблюдения. Как и у взрослых пациентов, у детей от 3 до 18 лет также развивались другие нарушения психической сферы (например, депрессия, эмоциональная лабильность и сонливость) (см. раздел 4.4). Кроме того, поражения места инъекции, лихорадка, анорексия, рвота и эмоциональная лабильность встречались более часто у детей от 3 до 18 лет по сравнению со взрослыми пациентами. Изменение доз потребовалось в 30 % случаях, в основном из-за анемии и нейтропении. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, основаны на данных двух многоцентровых клинических исследований применения рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b у детей от 3 до 18 лет.

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

**Таблица 5.** Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований с участием детей и подростков, получавших Рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<b>ИНФЕКЦИИ И ИНВАЗИИ</b>	
Очень часто	Вирусная инфекция, фарингит
Часто	Грибковая инфекция, бактериальная инфекция, инфекции дыхательных путей, назофарингит, стрептококковый фарингит, средний отит, синусит, абсцесс зуба, грипп, герпес полости рта, простой герпес, инфекция мочевыводящего тракта, вагинит, гастроэнтерит
Нечасто	Пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит
<b>ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ И НЕУТОЧНЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (ВКЛЮЧАЯ КИСТЫ И ПОЛИПЫ)</b>	
Часто	Неуточненные новообразования
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ</b>	
Очень часто	Анемия, нейтропения
Часто	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
<b>ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Очень часто	Гипотиреоз
Часто	Гипертиреоз, вирилизм
<b>НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ПИТАНИЯ</b>	
Очень часто	Анорексия, повышение аппетита, снижение аппетита
Часто	Гипертриглицеридемия, гиперурикемия
<b>ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Очень часто	Депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность
Часто	Суицидальные мысли, агрессивное поведение, растерянность, возбуждение, расстройство поведения, агитация, сомнамбулизм, беспокойство, изменение настроения, нервозность, нарушение сна, патологические сны, апатия
Нечасто	Патологическое поведение, подавленное настроение, эмоциональные нарушения, страх, ночные кошмары
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Гиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, ухудшение концентрации внимания, сонливость, нарушение внимания, плохой сон
Нечасто	Нейралгия, летаргия, психомоторная гиперактивность
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ</b>	
Часто	Конъюнктивит, боль в глазах, патологическое изменение зрения, нарушения со стороны слезных желез
Нечасто	Кровоизлияние в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечеткость зрения, фотофобия
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА СЛУХА И ЛАБИРИНТА</b>	
Часто	Головокружение
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА</b>	
Часто	Тахикардия, сердцебиение

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ СОСУДОВ</b>	
Часто	Бледность, приливы крови
Нечасто	Гипотензия
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И СРЕДОСТЕНИЯ</b>	
Часто	Диспноэ, тахипноэ, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, раздражение слизистой носа, риноррея, чихание, фаринголарингеальная боль
Нечасто	Хрипы, ощущение дискомфорта в носу
<b>ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	
Очень часто	Абдоминальная боль, боль в верхней части живота, рвота, диарея, тошнота
Часто	Изъязвления в полости рта, язвенный стоматит, стоматит, афтозный стоматит, диспепсия, хейлит, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ректальные нарушения, гастроинтестинальные нарушения, запор, жидкий стул, зубная боль, болезни зубов, дискомфорт в области желудка, боль в полости рта
Нечасто	Гингивит
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ</b>	
Часто	Патологическое изменение функции печени
Нечасто	Гепатомегалия
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ</b>	
Очень часто	Алопеция, сыпь
Часто	Зуд, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, экзема, гипергидроз, акне, кожные нарушения, нарушения со стороны ногтей, изменение цвета кожи, сухость кожи, эритема, кровоподтек
Нечасто	Нарушение пигментации, атопический дерматит, шелушение кожи
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ МЫШЕЧНОЙ, СКЕЛЕТНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b>	
Очень часто	Артралгия, миалгия, мышечно-скелетная боль
Часто	Боль в конечностях, боль в спине, мышечные спазмы
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ</b>	
Часто	Энурез, нарушение мочеиспускания, недержание мочи, протеинурия
<b>НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ</b>	
Часто	Девушки: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, вагинальные нарушения Юноши: боль в тестикулах
Нечасто	Девушки: дисменорея
<b>ОБЩИЕ НАРУШЕНИЯ И РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ</b>	
Очень часто	Усталость, озноб, пирексия, гриппоподобное заболевание, астения, недо-

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
	могание, раздражительность
Часто	Боль в грудной клетке, отеки, боль, чувство холода
Нечасто	Дискомфорт в грудной клетке, лицевая боль
<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ</b>	
Очень часто	Снижение скорости роста (снижение показателей роста и/или массы тела соответственно возрасту)
Часто	Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), повышение уровня тиреоглобулина
Нечасто	Положительный тест на антитиреоидные антитела
<b>ТРАВМЫ, ИНТОКСИКАЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОЦЕДУР</b>	
Часто	Трещины кожи
Нечасто	Ушибы

Большинство изменений лабораторных показателей в клинических исследованиях применения рибавирин/пэгинтерферона альфа-2b были легкими или средними. Снижение концентрации гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и увеличение билирубина может потребовать уменьшения дозы или отмены терапии (см. раздел 4.2). Хотя в клинических исследованиях при лечении рибавирин/пэгинтерфероном альфа-2b наблюдались изменения лабораторных значений, через несколько недель после окончания терапии они приходили к нормальным показателям.

#### 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

#### **Республика Беларусь**

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <http://www.rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты системного действия. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты для лечения HCV инфекций.

Код АТХ: J05AP01.

#### Механизм действия

Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активный *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-вирусов. Монотерапия рибавирином хронического гепатита С не приводит к элиминации вируса (РНК вируса гепатита С) или к улучшению гистологической картины печени после 6-12 месяцев терапии и в течение 6 месяцев периода дальнейшего наблюдения. Однако, комбинация рибавирина с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b в клинических исследованиях привела к повышению уровня ответа на лечение по сравнению с монотерапией пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. Механизм, благодаря которому рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b изменяет эффект на вирус гепатита С, неизвестен.

### 5.2. Фармакокинетические свойства

#### Абсорбция

Рибавирин быстро всасывается после приема внутрь разовой дозы лекарственного препарата ( $T_{max}=1,5$  часа), после чего быстро распределяется в организме. Величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05, 3,73 и 79 часов 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» ( $AUC_{tr}$ ) при приеме рибавирина в разовых дозах от 200 мг до 1 200 мг. Объем распределения составляет приблизительно 5 000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

Биодоступность рибавирина при приеме однократной дозы внутрь повышается при одновременном приеме пищи с высоким содержанием жиров ( $AUC_{tr}$  и  $C_{max}$  увеличиваются на 70 %). Возможно, повышение биодоступности в данном исследовании происходило по причине замедленного кишечного транзита рибавирина или измененного значения рН. 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.

#### Распределение

Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно детально для эритроцитов. Было показано, что в основном транспорт происходит с участием равновесного нуклеозидного переносчика типа *es* (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.

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 экспозиция рибавирина у женщины-партнерши после полового акта с пациентом, принимающим рибавирин, была очень низкой по сравнению с терапевтической концентрацией рибавирина в плазме крови.

При многократном приеме рибавирин накапливается в больших количествах в плазме крови; соотношение AUC<sub>12ч</sub> 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 2 200 мг/мл.

#### Биотрансформация

Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями:

- 1) обратимым фосфорилированием;
- 2) гидролитическими реакциями, включающими дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита.

#### Элиминация

Выведение рибавирина из организма происходит медленно.

Рибавирин и его метаболиты (триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота) выводятся из организма почками.

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.

#### Фармакокинетика в особых группах

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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 ( $C_{max}$ ). Среднее значение AUC было в 3 раза выше для пациентов с клиренсом креатинина 10–30 мл/мин по сравнению с контрольной группой. Среди пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин значение AUC было в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Данное изменение, скорее всего, обусловлено снижением истинного клиренса у данных пациентов. Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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.

##### *Пожилые пациенты*

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.

##### *Популяционный фармакокинетический анализ*

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 ковариантов на клиренс рибавирина имеет ограниченную клиническую значимость из-за значительной остаточной вариабельности, не учитываемой данной моделью.

#### Дети

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

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В проведенных доклинических 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.

Рибавирин индуцирует генотоксичность.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

- крахмал кукурузный частично прежелатинизированный;
- магния стеарат;
- кремния диоксид коллоидный безводный;
- целлюлоза микрокристаллическая.

Состав капсулы: желатин, титана диоксид E171, метилпарагидроксибензоат E218, пропилпарагидроксибензоат E216.

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (пачка) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Первичная упаковка: 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

Вторичная упаковка: 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (упаковка № 10×3).

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

#### Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская область, г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

E-mail: market@borimed.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 01.11.2011 г

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 23.03.2016 г

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Рибавирин доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства в информационно-коммуникационной сети «Интернет» [www.rceth.by](http://www.rceth.by).