Инструкция по применению
Рибавирин Пранафарм Таблетки 200 мг 20 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Пранафарм
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Рибавирин
Количество в упаковке: 20
Дозировка действующего вещества: 200 мг



Описание

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской и риской.

Действующее вещество

Рибавирин

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество: рибавирин 200 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, метилцеллюлоза, магния стеарат.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Рибавирин быстро всасывается после приема внутрь разовой дозы препарата (Tmax=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" (AUCtf) 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 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. Метаболизм 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. Выведение При многократном приеме рибавирин накапливается в больших количествах в плазме крови, соотношение AUC12ч 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 ч, 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 экспозиция 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 (AUCtf и Cmax 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 гю оценке эффективности для достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме крови пациентам рекомендовали принимать рибавирин одновременно с пищей. 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 (Cmax). Данное изменение, скорее всего, обусловлено снижением истинного клиренса у данных пациентов. Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется. Фармакокинетика рибавирина при приеме однократной дозы пациентами с легкой, средней или тяжелой степени печеночной недостаточности (классы Д, В или С но классификации Чайлд-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев. 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. 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. Фармакокинетические параметры рибавирина у детей от 3 до 18 лет схожи с таковыми у взрослых.

Показания

Тройная терапия Лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов (18 лет и старше) с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо у пациентов, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным. Двойная терапия Лечение хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов и детей от 3 до 18 лет только в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. рибавирин в качестве монотерапии не применяется. Пациенты, ранее не получавшие терапию Взрослые тройная терапия - лечение хронического гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, двойная терапия - лечение хронического 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 АЛТ, которые ранее не получали терапию, двойная терапия

- лечение хронического гепатита С в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у взрослых пациентов с компенсированным циррозом печение и/или с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией. Дети от 3 до 18 лет двойная терапия - лечение хронического гепатита С в комбинации с интерфероном альфа-2b 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 проводилось. При принятии решения о необходимости лечения педиатрических пациентов важно учитывать, что комбинированная терапия может вызвать задержку роста у некоторых пациентов детского возраста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая (см. раздел "Особые указания"). Пациенты, ранее получавшие терапию Взрослые тройная терапия - лечение хронического 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 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 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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Доза препарата рибавирин рассчитана на основании массы тела пациента. Таблетки препарата рибавирин должны приниматься внутрь ежедневно (утром и вечером) во время приема пищи. Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата не требуется. Лечение должен начинать и постоянно контролировать терапевт с опытом лечения хронического гепатита С. Препарат рибавирин должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (двойная терапия) или у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b (тройная терапия). Информация по применению боцепревира, пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b представлена в инструкциях по применению данных лекарственных препаратов. Рекомендуемые

дозы Взрослые пациенты Доза препарата рибавирин рассчитывается на основании массы тела пациента (Таблица 1). Препарат рибавирин должен применяться в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг/неделя) либо интерфероном альфа-2b (3 млн МЕ 3 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 применению боцепревира. Доза препарата рибавирин на основании массы тела для пациентов только с ВГС или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ любого генотипа Таблица 1. Масса тела пациента (кг) Ежедневная доза препарата Рибавирин Количество таблеток по 200 мг Режим дозирования 800 мг 4 2 таблетки утром 2 таблетки вечером 65-80 1000 мг 5 2 таблетки утром 3 таблетки вечером 81-105 1200 мг 6 3 таблетки утром 3 таблетки вечером >105 1400 мг 7 3 таблетки утром 4 таблетки вечером Препарат рибавирин в таблетках в комбинации с боцепревиром и пэгинтерфероном альфа-2b или только с пэгинтерфероном альфа-2b: Продолжительность лечения. Пациенты, ранее не получавшие терапию Тройная терапия Информация представлена в инструкциях по 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 удается достичь неопределяемого РНК ВГС в крови или продемонстрировать адекватный вирусологический ответ на 4 или 12 неделе, достигнут устойчивого вирусологического ответа. 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 (т.е. всего 48 недель). У пациентов, с определяемым, но ⩾ 2 log10 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 (т.е. 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 (Генотип 2 или 3. Для всех пациентов рекомендуется лечение в виде двойной терапии в течение 24 недель, за исключением пациентов с коинфекцией 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 Рекомендуется продолжительность лечения препаратом рибавирин в дозе, рассчитанной на

основании массы тела (см. Таблица 1), у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ составляет 48 недель двойной терапии, независимо от генотипа ВГС. Возможность прогнозирования ответа и его отсутствия у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, ранее не получавших лечение Ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как 2 log10 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 пэгинтерфероном альфа-2b. Двойная терапия с пэгинтерфероном алъфа-2b Возможность прогнозирования устойчивого вирусологического ответа: все пациенты, все зависимости от генотипа ВГС, у которых значение РНК ВГС в сыворотке 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 (т.е. 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 в таблетках 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 (т.е. значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения), вероятность дальнейшего достижения вирусологического ответа была крайне мала (т.е. значение РНК ВГС ниже пределов обнаружения через 6 месяцев после отмены лечения). Генотип 1. Двойная терапия должна продолжаться еще 6 месяцев (т.е. 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 > 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз печени). Дети от 3 до 18 лет (двойная терапия) Доза препарата рибавирин 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 алъфа-2b у детей от 3 до 18 лет

Рекомендуемая доза пэгинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м /неделю подкожно в комбинации с препаратом рибавирин 15 мг/кг/сут (Таблица 2). Доза для комбинированной терапии с интерфероном алъфа-2b 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/сут и 3 млн МЕ/м3 раза в неделю соответственно (Таблица 2). Таблица 2. Доза препарата рибавирин 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 Количество таблеток 200 мг Режим дозирования 25-36 400 мг 2 таблетки 1 таблетка утром 1 таблетка вечером 37-49 600 мг 3 таблетки 1 таблетка утром 2 таблетки вечером 50-65 800 мг 4 таблетки 2 таблетки утром 2 таблетки 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 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 рибавирина, данное лечение было отменено, если на 12 неделе значение РНК ВГС снизилось на 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 снизилось Коррекция режима дозирования для всех пациентов Комбинированная терапия: Если при применении комбинированной терапии рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, или рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b и боцепревиром наблюдаются серьезные нежелательные реакции или отклонения данных лабораторных анализов, необходимо изменить дозы согласно Таблице 3, при возможности, до полного исчезновения реакций. Уменьшение доз боцепревира не рекомендуется. В клинических исследованиях для модификации дозы были разработаны руководства (Таблица 3). 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 3. Методические указания по изменению доз комбинированной терапии па основании

данных лабораторных показателей Лабораторные показатели Снижение дозы только препарата рибавирин (см. Примечание 1), если: Снижение дозы только интерферона альфа-2b или и пэгинтерферона альфа-2b (см. Примечание 2), если: Прекращение терапии, если*: Концентрация гемоглобина Взрослые: Концентрация гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в стабильной форме Дети от 3 до I 8 лет Концентрация гемоглобина Концентрация гемоглобина снизилась на ⩾20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное применение пониженной дозы) Не применимо (см. раздел "Особые указания") Число лейкоцитов Число нейтрофилов Число тромбоцитов Взрослые: Дети от 3 до 18 лет: Взрослые: Дети от 3 до 18 лет: Концентрация связанного билирубина 2,5 х ВГН** Концентрация свободного билирубина > 0,05 г/л В течение >4 недель 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 Отменить препарат Рибавирин Канон, если Аланинаминотрансфераза или Аспартатаминотрансфераза 2 х (базовое значение) и >10 х ВГН** или 2 х (базовое значение) и > 10 х ВГН** * См. критерии изменения доз и отмены лекарственных средств пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b в инструкциях но применению данных лекарственных средств. ** ВГН - верхняя граница нормы. Примечание 1: у взрослых пациентов первое уменьшение дозы рибавирина составляет 200 мг/сут (у пациентов, принимающих 1400 мг в сутки, уменьшение дозы должно составлять 400 мг/сут). При необходимости второе уменьшение дозы рибавирина составляет дополнительные 200 мг/сут. Пациенты, у которых ежедневная доза рибавирина снижена до 600 мг, принимают одну капсулу 200 мг/сут утром и две капсулы 200 мг вечером. У детей от 3 до 18 лет, принимающих рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b. первое уменьшение дозы рибавирина составляет до 12 м г /кг/сут, второе уменьшение дозы рибавирина составляет до 8 мг/кг/сут. У детей от 3 до 18 лет, принимающих рибавирин и интерферон альфа-2b, доза рибавирина снижается до 7,5 мг/кг/сут. Примечание 2: у взрослых пациентов, принимающих рибавирин 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 рибавирин 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 рибавирин и интерферон альфа-2b, следует уменьшить дозу интерферона альфа-2b в 2 раза. Особые группы пациентов Применение при нарушении функции почек Фармакокинетика рибавирина изменяется у пациентов с нарушением функции почек из-за снижения явного клиренса креатинина у данных пациентов. Таким образом, до начала терапии рибавирином рекомендуется оценить

функцию почек у всех пациентов. Пациенты с клиренсом креатинина0,02 г/л (Таблица 3), то лечение рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b/интерфероном альфа-2b необходимо отме

Противопоказания

Гиперчувствительность к рибавирину или любому другому из компонентов препарата, беременность и период грудного вскармливания (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"), детский возраст до 3 лет и масса тела менее 25 кг, тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие как минимум, в течение 6 месяцев, предшествующих лечению (см. раздел "Особые указания"), выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза (только для детей от 3 до 18 лет), хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), необходимость проведения гемодиализа, тяжелые нарушения функции печени (классы В или С по классификации Чайлд-Пью) или декомпрессионный цирроз печени, гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия), цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью > 6), заболевания щитовидной железы, если они поддаются медикаментозной коррекции, аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания, редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, пациенты с тяжелыми изнурительными заболеваниями.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Во время беременности применение рибавирина противопоказано. Женщины детородного возраста/контрацепция женщин и мужчин Пациенты женского пола: рибавирин противопоказан для применения у беременных (см. раздел "Противопоказания"). Необходимо принимать особые меры во избежание наступления беременности у пациенток. Лечение рибавирином не должно быть начато до получения отрицательного теста на беременность. Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 4 месяцев завершения терапии, тесты на беременность должны проводиться ежемесячно. Если во время лечения или в течение 4 месяцев после него наступает беременность, то пациентку необходимо предупредить о риске значительного тератогенного воздействия рибавирина на плод. Пациенты мужского пола и их партнерши-женщины: необходимо принимать особые меры во избежание беременности 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 минимализации передачи рибавирина партнерше. Период грудного вскармливания Неизвестно, выделяется ли рибавирин с грудным молоком. Из-за возможных нежелательных реакций у младенцев при кормлении грудью перед началом терапии необходимо прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Взрослые пациенты 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 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) представлены ниже. Данные о нежелательных реакциях, представленные в инструкциях по медицинскому применению пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b, также могут быть применимы к монотерапии интерферонами. Нежелательные реакции представлены по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты в соответствии со следующими категориями: очень часто (⩾ 1/10), часто (⩾ 1/100, но Инфекции и инвазии: очень часто: вирусные инфекции, фарингит, часто: бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковая инфекция, инфекции дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, инфекции 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: гемолитическая анемия лимфаденопатия, лимфопения, 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 Фогга-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, 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, очень редко: сахарный диабет, гипертриглицеридемия*. Психические нарушения: очень часто: депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность, часто: суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, ажитация, гнев, смена настроения, патологическое поведение, нервозность, нарушения сна, снижение либидо, апатия, тревожные сновидения, плаксивость, нечасто: суицидальные попытки, паническая атака, 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, мигрень, атаксия, парестезия, дисфония, гипестезия, гиперестезия, гипертонус, сонливость, нарушение внимания, тремор, извращения вкуса, потеря 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: нарушение зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазах, искажение зрительного восприятия, патология слезных желез, сухость глаз, редко: кровоизлияния в сетчатку*, 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*, экссудат в сетчатке. 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: перикардиальный выпот*, перикардит*. Нарушения со стороны сосудов: часто: понижение 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: носовое кровотечение, респираторные нарушения, заложенность дыхательных путей, синусит, отек слизистой оболочки носа, ринорея, увеличение секреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, боль в горле, непродуктивный кашель, очень редко: легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*. Желудочно-кишечные нарушения: очень часто: диарея, рвота, тошнота, боль в животе, часто: язвенный стоматит, стоматит, язвы в ротовой полости, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, глоссит, хейлит, вздутие живота, кровоточивость десен, гингивит, частый жидкий стул, поражение зубов, запор, метеоризм, 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: псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экземы, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, ночная потливость, гипергидроз, дерматит, акне, фурункулез, эритема, крапивница, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей*, редко: саркоидоз кожи, очень редко: синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*,

мультиформная и экссудативная эритема*. Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто: артралгия, миалгия, боли 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: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушение со стороны влагалища, мужчины: импотенция, простатит, эректильная дисфункция, 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, отек лица, периферические отеки, недомогание, боль в месте инъекции, нарушение ощущений, жажда, нечасто: отек лица, редко: некроз места введения. Лабораторные 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 и 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 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 зарегистрирован 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 и 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, 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- глутамилтранспептидазы (9 %), боль в области спины (5 %), повышение концентрации амилазы в крови (6 %), повышение концентрации молочной кислоты в крови (5 %), цитолитический гепатит (6 %), повышение концентрации липазы (6 %) и боль в конечностях (6 %). Митохондриальная токсичность Митохондриальная токсичность и лактоацидоз были зарегистрированы у ВИЧ-положительных пациентов, принимавших НИОТ и рибавирин для лечения гепатита С (см. раздел "Особые указания"). Лабораторные показания 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 "Особые указания"). Гематологические нарушения чаще регистрировались у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, чем у пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с интерфероном альфа- 26. По данным исследования снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 500 клеток/мм , а также снижение количества тромбоцитов ниже 50000/мм наблюдалось у 4 % (8/194) пациентов, принимавших рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. Анемия (гемоглобин 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 виремии ВИЧ во время лечения или после. Данные по безопасности для пациентов с ко-инфекцией с количеством клеток CD4+ При совместном приеме антиретровирусных препаратов и 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 алъфа-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 %

случаев, 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 "Особые указания"). 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 (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 (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 (6/48), 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 процентиля 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 и 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 гипофункция щитовидной железы (3 %). Пять пациентов принимали левотироксин по поводу гипофункции щитовидной железы/повышенной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). В комбинации с интерфероном алъфа-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). Двадцать (21 %) из 97 детей имели >15 процентилей снижения роста, из которых 10 из 20 детей имели >30 процентилей снижения рос

Передозировка

Тройная терапия Информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата боцепревир. Двойная терапия Известная максимальная принятая доза рибавирина составила 10 г в таблетках (50 таблеток по 200 мг) и 39 млн МЕ интерферона альфа-2b в виде раствора для инъекций (13 подкожных инъекций по 3 млн МЕ). Эти количества ввел себе один пациент в течение 1 дня с целью самоубийства. Пациент находился в течение 2 дней в отделении неотложной терапии, за это время никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой, не наблюдалось. Антидот неизвестен, гемодиализ и перитонеальный диализы неэффективны, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими препаратами

Изучение взаимодействия с другими лекарственными средствами проводилось только с участием взрослых пациентов. Согласно результатам исследований in vitro, проведенных на микросомальных препаратах печени человека и крысы, не было установлено метаболизма рибавирина, обусловленного изоферментами цитохрома Р450. рибавирин не ингибирует изоферменты цитохрома Р450. Данные токсических исследований не свидетельствуют о том, что рибавирин индуцирует ферменты печени. Таким образом, существует лишь минимальная возможность взаимодействий, связанных с изоферментами цитохрома Р450. Рибавирин, оказывая ингибирующий эффект на инозинмонофосфатдегидрогеназу, может нарушать метаболизм азатиоприна, приводя к накоплению 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 "Особые указания"). Исследований взаимодействия рибавирина и других лекарственных средств, за исключением пэгинтерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b и антацидов, не проводилось. Интерферон альфа-2b: в фармакокинетическом исследовании е 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, AUCtf 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 и диданозина 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, хотя точный механизм данного явления не известен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии (см. раздел "Особые указания"). Необходимо рассмотреть возможность замены зидовудина в комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), 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 ВГС/ВИЧ, получающие АВТ, содержащую абакавир, могут находиться в группе риска развития более слабого ответа на терапию пэгилированным интерфероном/рибавирином. При одновременном применении данных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

Особые указания

На основании результатов клинических исследований можно утверждать, что применение рибавирина в виде монотерапии не является эффективным, и препарат рибавирин не может применяться в виде монотерапии. Безопасность и эффективность были установлены только для комбинированной терапии рибавирином и растворами для инъекций пэгинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b. У всех пациентов, включенных в исследования хронического гепатита С, была проведена биопсия печени перед включением в исследование, 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 обосновано на рекомендациях текущих методических указаний. Нарушение психики и нарушения со стороны 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- 26, 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 мысли или гомицидальные мысли, рекомендуется отменить лечение препаратом рибавирин и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b и назначить соответствующее психиатрическое лечение. Наличие или анамнез тяжелых психических заболеваний Если лечение препаратом рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b является необходимым у взрослых пациентов с наличием или имеющихся в анамнезе психических заболеваний, оно должно быть начато только после соответствующей диагностики и лечения психических заболеваний. Применение рибавирина и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b у детей от 3 до 18 лет с наличием или анамнезом тяжелых психических заболеваний противопоказано. Пациенты с расстройством, вызванным употреблением

психоактивных веществ При лечении интерфероном альфа пациенты с гепатитом С, страдающие расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ (алкоголь, марихуана и т.д.), 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 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 после его прекращения пациент должен находиться под наблюдением специалиста. При повторном возникновении или развитии психических заболеваний или зависимостей рекомендуется раннее вмешательство. 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 (30/90) наблюдали уменьшение роста относительно возраста > 15 процентилей 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 процентилей 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 процентилей, включая 2 пациентов, у которых рост оставил 3,7 и 4,6 процентилей. 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 "Побочное действие") 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. Гемолиз По данным

клинических исследований уменьшение концентрации гемоглобина Сердечно-сосудистая система Взрослые пациенты с хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и/или предыдущими или текущими нарушениями ритма сердца должны находиться под наблюдением. Перед началом лечения и во время курса терапии у пациентов с имеющимися нарушениями функции сердца необходимо снимать электрокардиограммы. Сердечные аритмии (в особенности наджелудочковые) обычно лечатся стандартно, но при этом может потребоваться отмена 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 (например, крапивница, отек Квинке, бронхоконстрикция, анафилактический шок), то препарат рибавирин должен быть немедленно отменен, и должна быть назначена соответствующая терапия. Кратковременные явления сыпи не требуют отмены лечения. Изменения зрения В редких случаях применения 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 в начале лечения должны пройти осмотр офтальмолога. Пациент с жалобами на снижение или

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.