

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ГЕПАВІРИН
(HEPAVIRIN)

Склад:

діюча речовина: ribavirin;

1 капсула містить рибавіріну 200 мг;

допоміжні речовини: полівінілпіролідін, тальк, магнію стеарат, капсули желатинові № 0;

склад капсул: желатин, титану діоксид (E 171), FD&C блакитний (E 133), еритрозин (E 127).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Рибавірин.

Код АТС J05A B04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування хронічного гепатиту С тільки у складі комбінованої терапії з пегінтерфероном альфа-2b (дорослі віком від 18 років) або інтерфероном альфа-2b (дорослі, діти віком від 3 років, підлітки) при наявності компенсованого захворювання печінки.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування альфа-інтерферонами.

Дорослі: в комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або з інтерфероном альфа-2b при наявності підвищених рівнів АЛТ і HCV-RНК у сироватці крові.

Діти віком від 3 років: у комбінації з інтерфероном альфа-2b при наявності HCV-RНК у сироватці крові.

Пацієнти при неефективності попередньої терапії альфа-інтерферонами.

Дорослі: в комбінації з інтерфероном альфа-2b, які отримували монотерапію альфа-інтерфероном з позитивним ефектом (з нормалізацією АЛТ у кінці лікування), але з подальшим рецидивом. У комбінації з пегінтерфероном альфа-2b у пацієнтів при неефективності попередньої терапії або подальшим рецидивом.

Пацієнти, інфіковані ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом.

У комбінації з пегінтерфероном альфа-2b для лікування дорослих пацієнтів із хронічним гепатитом С.

Протипоказання.

Гіперчутливість до рибавіріну або до будь-якого компонента препарату;

тяжкі захворювання серця, включаючи нестабільні та неконтрольовані форми, які спостерігаються як мінімум протягом 6 місяців до початку лікування;

вагітність. Терапію не слід розпочинати, доки не будуть отримані дані про негативний результат тесту на вагітність;

період годування груддю;

гемоглобінопатія (наприклад, таласемія, серповидно-клітинна анемія);

тяжкі виснажливі захворювання, у тому числі у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю або з кліренсом креатиніну нижче 50 мл/хв;

тяжке порушення функції печінки або декомпенсований цироз печінки;

дітям та підліткам при наявності анамнестичних або клінічних даних про тяжкий психічний розлад, особливо депресію, суїцидальні думки або спробу самогубства;

аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі (у зв'язку з комбінацією з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b).

Дивіться також інформацію щодо протипоказань для пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Спосіб застосування та дози.

Терапію має проводити лікар, що має досвід лікування хворих на гепатит С.

Гепавірин не слід застосовувати як єдиний терапевтичний засіб лікування, оскільки рибавірин неефективний у якості монотерапії гепатиту С.

Гепавірин приймають внутрішньо з їжею щоденно у два прийоми (вранці та ввечері).

Доза Гепавірину залежить від маси тіла пацієнта (табл. 1, 2).

Гепавірин можна застосовувати у комбінації як із пегінтерфероном альфа-2b, так і з інтерфероном альфа-2b. Вибір режиму комбінованої терапії проводиться індивідуально, з урахуванням очікуваної ефективності та безпеки обраної комбінації. При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також Інструкцією для медичного застосування пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Застосування Гепавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b.

Таблиця 1

Дози Гепавірину (у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b)		
Маса тіла пацієнта, кг	Добова доза в мг	Кількість капсул по 200 мг
< 65	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65-85	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86-105	1200	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105	1400	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Застосування Гепавірину у комбінації з інтерфероном альфа-2b розчином для ін'єкцій.

Таблиця 2

Дози Гепавірину (у комбінації з інтерфероном альфа-2b)		
Маса тіла пацієнта, кг	Добова доза в мг	Кількість капсул по 200 мг
≤ 75	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
> 75	1200	6 (3 вранці, 3 ввечері)

Тривалість лікування.**Неліковані пацієнти.**

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді: у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С генотипу 1, які не досягли вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

– **Генотип 1:** пацієнтам, які продемонстрували вірусологічну відповідь на 12-му тижні лікування, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (у цілому 48 тижнів). Серед пацієнтів з HCV 1-го генотипу та низьким вірусним навантаженням (<2000000 копій/мл), у яких результат на HCV-РНК стає негативним на 4-му тижні лікування і залишається негативним до 24-го тижня, лікування може бути або припинено після 24-тижневого курсу, або проведено ще протягом додаткових 24 тижнів (тривалість лікування у цілому

48 тижнів). Проте 24-тижневий курс лікування може бути асоційований з вищим ризиком рецидиву, ніж 48-тижневий курс.

– **Генотип 2 або 3:** рекомендована тривалість лікування всіх пацієнтів становить 24 тижні.

– **Генотип 4:** вважається, що пацієнти, інфіковані вірусом генотипу 4, важче піддаються лікуванню; проте обмежені клінічні дані (n=66) виявили схожість у лікуванні цих пацієнтів і пацієнтів з генотипом 1.

Ко-інфекції ВІЛ та вірусом гепатиту С.

Тривалість лікування становить 48 тижні незалежно від генотипу.

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді: рання вірусологічна відповідь на 12-му тижні (зниження вірусологічного навантаження на 2 log або рівень HCV-РНК нижче рівня визначення) є прогностичним фактором відносно розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У групі негативного прогнозу (пацієнти, які не продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 99 % пацієнтів не отримали стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованої терапії пегінтерфероном альфа-

2b/рибавірином. У групі позитивного прогнозу (пацієнти, які продемонстрували ранню вірусологічну відповідь)

50 % пацієнтів отримали стійку вірусологічну відповідь при застосуванні комбінованої терапії.

Неефективна попередня терапія (пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповідали на лікування).
Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді: всі пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповідали на лікування, незалежно від генотипу, в яких на 12-му тижні лікування рівень HCV-RНК у сироватці крові є нижчим рівня визначення, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (48 тижнів). У пацієнтів, у яких не отримано вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої відповіді дуже низька.

Тривалість лікування.

На основі досвіду клінічних досліджень рекомендована тривалість лікування становить щонайменше 6 місяців. Під час цих клінічних досліджень пацієнти лікувалися протягом року і у пацієнтів, у яких не було досягнуто вірусологічної відповіді після 6 місяців терапії (HCV-RНК нижче рівня визначення), ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді (HCV-RНК нижче рівня визначення через 6 місяців після закінчення курсу терапії) була дуже низькою.

– Генотип 1: лікування продовжують протягом наступних 6 місяців (у цілому 1 рік) у тих хворих, у яких у кінці перших 6 місяців лікування відбулася елімінація РНК вірусу гепатиту С із сироватки крові.

– Генотипи не-1: рішення про продовження терапії до 1 року у пацієнтів з негативним HCV-RНК після 6 місяців лікування повинно ґрунтуватися на інших прогностичних факторах (наприклад, вік пацієнта > 40 років, чоловіча стать, наявність фіброзу).

Діти віком від 3 років і підлітки: (пацієнтам, маса тіла яких менше 25 кг, або ті, які не можуть ковтати капсули, призначають препарат у вигляді розчину для внутрішнього застосування).

Доза Гепавіріну також залежить від маси тіла пацієнта (табл. 3). Гепавірін приймають внутрішньо з їжею, щоденно, в два прийоми (вранці та ввечері). У цій віковій групі Гепавірін застосовують у дозі 15 мг/кг/день у комбінації з інтерфероном альфа-2b (в дозі

3 млн МО/м² тричі на тиждень).

Таблиця 3

Дози Гепавіріну для дітей, розраховані залежно від маси тіла		
Маса тіла пацієнта, кг	Добова доза Гепавіріну, мг	Кількість капсул по 200 мг
25-36	400	2 (1 вранці, 1 ввечері)
37-49	600	3 (1 вранці, 2 ввечері)
50-65	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
> 65	Відповідає дозуванню для дорослих	

Тривалість лікування дітей та підлітків.

– Генотип 1: рекомендована тривалість лікування становить 1 рік. Пацієнти, які не досягли вірусологічної відповіді* на 12-му тижні лікування, навряд чи будуть мати стійку вірусологічну відповідь (негативний прогностичний рівень 96 %). Хворим, які не досягли вірусологічної відповіді на 12-му тижні, лікування слід відмінити.

– Генотип 2 або 3: рекомендована тривалість лікування усіх пацієнтів становить 24 тижні.

– Вірусологічна відповідь визначається як відсутність HCV-RНК у крові на 12-му тижні лікування.

Модифікація дози для всіх пацієнтів (табл. 4).

При виникненні серйозних небажаних явищ або відхилень у лабораторних показниках під час терапії Гепавірином і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, слід відкоригувати дозу кожного препарату до зникнення небажаних явищ. Якщо переносимість препаратів не поліпшиться після корекції дози, застосування даних лікарських засобів може бути припинено. На досвіді клінічних досліджень була розроблена схема модифікації дозування для комбінованої терапії. Немає свідчень того, що перехід на інший альфа-інтерферон поліпшить переносимість терапії.

Таблиця 4

Лабораторні показники	Рекомендації щодо корекції дози		
	Зниження дози тільки Гепавіріну для дорослих до 600 мг/добу*, для дітей – до 7,5 г/кг, якщо	Зниження дози тільки пегінтерферону альфа (для дорослих) або інтерферону альфа (для дорослих і дітей) до половини терапевтичної дози, якщо	Припинення комбінованої терапії, якщо
Вміст гемоглобіну	< 10 г/дл	–	< 8,5 г/дл
<u>Дорослі</u> : вміст гемоглобіну у пацієнтів із захворюванням серця в анамнезі, при стабільному перебігу <u>Діти</u> : не стосується (див. Особливості застосування)	Вміст гемоглобіну знизився на ≥ 2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		< 12 г/дл через 4 тижні після зниження дози
Кількість лейкоцитів	–	< $1,5 \times 10^9$ /л	< $1,0 \times 10^9$ /л
Кількість нейтрофілів	–	< $0,75 \times 10^9$ /л	< $0,5 \times 10^9$ /л
Кількість тромбоцитів	–	< 50×10^9 /л (дорослі) < 80×10^9 /л (діти)	< 25×10^9 /л (дорослі) < 50×10^9 /л (діти)
Вміст прямого білірубину	–	–	2,5 x ВМН**
Вміст непрямого білірубину	> 5 мг/дл	–	> 4 мг/дл (дорослі) > 5 мг/дл (діти) (протягом > 4 тижнів)
Вміст креатиніну	–	–	> 2,0 мг/дл
АЛТ/АСТ	–	–	2 x значення початкового рівня та > 10 x ВМН**

*Пацієнтам, яким зменшили дозу Гепавіріну до 600 мг на добу, необхідно приймати 1 капсулу 200 мг вранці та 2 капсули по 200 мг ввечері.

**ВМН – верхня межа норми.

Побічні реакції.

Див. також інформацію про побічні реакції пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Основним токсичним явищем, яке спостерігається при застосуванні рибавіріну, є гемолітична анемія (вміст гемоглобіну нижче 10 г/дл). Анемія може розвинути через 1-2 тижні від початку застосування рибавіріну. У зв'язку з розвитком анемії можуть спостерігатися ускладнення з боку серцево-судинної, дихальної, нервової та психічної систем.

Порушення з боку системи крові та лімфи: зниження концентрації гемоглобіну, анемія, дуже рідко апластична анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, лімфопенія, лімфаденопатія.

Порушення серцево-судинної системи: периферичні набряки, відчуття серцебиття, тахікардія, гіпотензія, гіпертензія, кардіоміопатія, аритмія, інфаркт, міокардит.

Порушення з боку органів дихання: біль у горлі та грудях, непродуктивний кашель, порушення дихання, риніт, закладеність носа, ринорея, синусит, бронхіт, пневмонія.

Порушення центральної нервової системи: головний біль, мігрень, пропасниця, сонливість, безсоння, запаморочення, парестезія, гіперстезія, гіпостезія, сплутаність свідомості, тремор, порушення

ментального статусу, судоми, атаксія, інсульт, ішемія, енцефалопатія.

Психічні розлади: емоційна лабільність, депресія, апатія, ажитація, агресивна поведінка, нервозність, нездужання, психоз, ворожість, нічні жахіття, у деяких пацієнтів під час комбінованої терапії спостерігалися суїцидальні думки та спроби самогубства, галюцинації.

Порушення імунної системи: васкуліт, ангіоедема, бронхоспазм, анафілаксія, саркоїдоз, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит.

Порушення ендокринної системи: гіпотиреоз, гіпертиреоз, діабет.

Порушення обміну речовин/метаболічних процесів: підвищення рівня сечової кислоти та непрямого білірубіну, набута ліподистрофія, хроматурія, анорексія, гіперглікемія, поліурія, зневоднення, гіпокальцемія, підвищення апетиту, зменшення маси тіла.

Порушення органа зору: порушення зору, ксерофтальмія, біль в очах.

Порушення органа слуху: порушення/втрата слуху, шум у вухах, вертиго.

Порушення травного тракту: діарея, біль у животі, порушення смаку, стоматит, хейліт, виразковий стоматит, кровоточивість ясен, гінгівіт, спрага, пародонтоз, ураження зубів, диспепсія, нудота, блювання, здуття, коліт, запор, пронос, панкреатит (рідко), гепатомегалія, гіпербілірубінемія, гепатотоксикоз.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: пітливість, свербіж, алопеція, псоріаз, дерматит, акне, екзема, еритематозний висип, кропив'янка, реакції фоточутливості, макулопапульозний висип, мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, порушення структури волосся, токсичний епідермальний некроліз.

Порушення опорно-рухового апарату: артралгія, міальгія, м'язовий біль, артрит, міозит.

Порушення з боку сечостатевої системи: інфекції сечостатевої системи, поліурія, менструальні порушення, аменорея, дисменорея, зниження лібідо, імпотенція, простатит, неспецифічні сексуальні порушення.

Інші: інфекції (респіраторні, грибові, herpes simplex, середній отит, кон'юнктивіт, синусит), грипоподібні захворювання, загальна слабкість, назофарингіт, носові кровотечі, синкопе, флатуленція, астенія, новоутворення.

Профіль побічних реакцій у дітей в основному схожий з профілем таких у дорослих, але деякі побічні реакції є специфічними для дитячого віку: затримка у збільшенні росту та маси тіла, частіше, ніж у дорослих, виникали побічні ефекти з боку ЦНС, біль у місці ін'єкції, пропасниця, анорексія, нудота, емоційна лабільність.

Дуже рідко у дітей спостерігалися астенія, підвищення апетиту, порушення поведінки та уваги, порушення сну, сомнамбулізм, біль у грудній клітині, неспецифічні новоутворення, набряки, нетримання сечі, енурез, порушення сечовипускання, бактеріальні інфекції, вірилізм, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, зубний біль, зубний абсцес, менструальні порушення, тестикулярний біль, акне, зміни нігтів, зміни шкіри (трофіки, забарвлення), порушення зору.

Модифікації дози потребували 30 % пацієнтів дитячого віку переважно через розвиток анемії та нейтропенії.

Ко-інфікованні ВІЛ та вірусом гепатиту С.

– У пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, терапія рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b призводила до зниження абсолютного числа CD4+ клітин за перші 4 тижні, відсотковий вміст CD4+ клітин залишався незмінним. Рівень CD4+ клітин відновлювався після зниження дози або зупинення терапії. Застосування рибавірину у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b не чинило негативної дії на контроль ВІЛ-інфекції протягом лікування та періоду подальшого спостереження. Наявні обмежені дані щодо безпечності терапії у пацієнтів з рівнем CD4+ клітин ≤ 200 /мкл. У ко-інфікованих пацієнтів, які приймали рибавірин у складі комбінованої терапії з пегінтерфероном альфа-2b під час проведення клінічних досліджень, відзначали наступні побічні ефекти: нейтропенія (26 %), набута ліподистрофія (13 %), зниження рівня CD4 лімфоцитів (8 %), зниження апетиту (8 %), підвищення рівня γ -глутамілтрансферази (9 %), біль у спині (5 %), риніти (5 %), підвищення рівня амілази у крові (6 %), гіперлактатемія (5 %), цитолітичні гепатити (6 %), парестезія (5 %), підвищення рівня ліпази (6 %).

Лабораторні показники пацієнтів, ко-інфікованих ВІЛ та вірусом гепатиту С.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

– Гематологічна токсичність (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), яку часто відзначають у пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, у більшості випадків могла бути відкорегована шляхом підбору оптимальної дози, і лише в деяких випадках вимагала дострокового зупинення лікування.

– Зниження рівня абсолютного числа нейтрофілів нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$ спостерігали у 4 % пацієнтів, зниження рівня тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ — у 4% пацієнтів, анемія (гемоглобін ≤ 94 г/л) — у 12 % пацієнтів, які застосовували рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b (див. також інструкцію для медичного застосування антиретровірусних засобів відносно побічних реакцій).

Передозування.

Можливо посилення побічних реакцій.

Лікування. Відміна препарату, симптоматична терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не можна призначати в період вагітності або годування груддю. Лікування Гепавірином можна розпочинати лише після отримання негативного тесту на вагітність. У період лікування та протягом 6 місяців після його закінчення жінкам репродуктивного віку та їхнім партнерам необхідно застосовувати не менше 2 надійних методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»).

Через можливість несприятливого впливу на дитину годування груддю треба припинити до початку застосування терапії.

Діти.

Гепавірин можна застосовувати дітям віком від 3 років у комбінації з інтерфероном альфа-2b при наявності HCV-РНК в сироватці крові. Рішення про початок комбінованої терапії слід приймати в кожному окремому випадку, зважаючи як на ознаки прогресування хвороби (активність запального процесу в печінці та фіброз), так і на прогностичні фактори розвитку вірусологічної відповіді, HCV-генотип і вірусне навантаження.

Дітям та підліткам, маса тіла яких менше 25 кг, або тим, які не можуть ковтати капсули, призначають рибавірин в інших лікарських формах.

Особливості застосування.

Див. також інформацію щодо особливостей застосування пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b.

Виходячи з даних клінічних досліджень, застосування рибавірину як монотерапії не є ефективним для лікування гепатиту С, тому Гепавірин не слід застосовувати як єдиний терапевтичний засіб. Ефективність та безпека застосування комбінованої терапії були встановлені тільки для рибавірину в комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b розчином для ін'єкцій. Відмінності в дозуванні, шляху введення та побічних ефектах існують для різних торгових марок інтерферонів. Тому тільки пегінтерферон альфа-2b або інтерферон альфа-2b слід застосовувати в комбінації з Гепавірином.

Застосування хворим на анемію.

У зв'язку з тим, що рибавірин часто спричиняє гемоліз, хворим на анемію лікування слід здійснювати з обережністю під лабораторним контролем показників гемоглобіну.

Застосування хворим із серцево-судинними порушеннями.

Застосування рибавірину може викликати зниження рівня гемоглобіну і розвиток анемії, яка безпосередньо може вплинути на серцево-судинну систему і спричинити прогресування серцевої недостатності та/або загострення симптомів коронарного захворювання. Тому терапію рибавірином у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b необхідно призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями серця. Слід оцінювати стан серцево-судинної системи перед початком лікування та протягом терапії.

Дорослі пацієнти, які мають або мали застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, мають перебувати під постійним наглядом лікаря. Пацієнтам із захворюваннями серця перед початком і під час лікування рекомендується проводити електрокардіографію. Аритмії (в основному надшлуночкові), як правило, піддаються звичайній терапії, але можуть вимагати припинення терапії. У

випадку виявлення будь-яких ознак погіршення з боку серцево-судинної системи терапію необхідно припинити.

Немає даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам із серцево-судинним захворюванням в анамнезі.

Застосування хворим на подагру.

Внаслідок гемолізу може підвищуватися рівень сечової кислоти в сироватці крові. Тому, враховуючи ризик розвитку подагри, необхідно ретельно спостерігати за схильними до цього захворювання пацієнтами.

Застосування при гіперчутливості негайного типу.

При розвитку гострої реакції гіперчутливості (наприклад, кропив'янки, ангіоневротичного набряку, бронхоспазму, анафілаксії) застосування Гепавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b слід негайно припинити та призначити відповідне лікування. Транзиторні висипання не є підставою для припинення лікування.

Застосування при порушенні функції печінки.

Фармакокінетичного впливу рибавіріну на функцію печінки не виявлено. Тому для пацієнтів з печінковою недостатністю модифікація дози рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b не потрібна.

Гепатотоксичність, у тому числі фатальна, спостерігалася рідко при застосуванні у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. Усі пацієнти, у яких протягом лікування виявилися ознаки значного погіршення функції печінки, мають перебувати під ретельним наглядом. Терапію слід припинити у випадку прогресування ознак і симптомів порушення функції печінки. Рибавірін у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b протипоказаний при тяжкій дисфункції печінки або при декомпенсованому захворюванні печінки.

Застосування при порушенні функції нирок.

У зв'язку з вираженим зниженням кліренсу креатиніну у пацієнтів з нирковою дисфункцією фармакокінетика рибавіріну у таких пацієнтів порушується. Тому рекомендовано оцінювати функцію нирок у всіх пацієнтів до початку терапії рибавіріном. Пацієнтам з кліренсом креатиніну нижче 50 мл/хв не потрібно лікуватися рибавіріном. Рибавірін не виводиться при гемодіалізі. Пацієнтам з порушенням ниркової функції та/або віком старше 50 років слід проводити ретельне спостереження з огляду на можливість розвитку анемії.

Застосування для лікування хворих віком до 18 років.

Гепавірін може застосовуватися в комбінації з інтерфероном альфа-2b у дітей від 3 років. Рішення про початок комбінованої терапії слід приймати в кожному окремому випадку, зважаючи на ознаки прогресування хвороби (активність запального процесу в печінці та фіброз), так і на прогностичні фактори розвитку вірусологічної відповіді, HCV-генотип і вірусне навантаження. При прогнозуванні очікуваної користі від лікування слід опиратися на дані щодо безпеки, отримані в клінічних дослідженнях при участі дітей. Безпека та ефективність застосування Гепавіріну в комбінації з пегильованим або іншими видами інтерферону (наприклад, не альфа-2b) для цієї категорії хворих не оцінювалися.

Застосування для лікування хворих літнього віку (≥ 65 років).

Явної залежності фармакокінетики рибавіріну від віку немає. Однак, як і у молодших пацієнтів, рекомендовано оцінювати функцію нирок до початку терапії Гепавіріном.

Застосування при розладах психіки та центральної нервової системи.

Якщо вирішено, що комбінована терапія рибавіріном з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b є необхідною для дорослих пацієнтів з клінічними або анамнестичними даними про тяжкий психічний розлад, її слід розпочинати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та на фоні терапевтичного ведення психічного стану. Застосування рибавіріну для лікування дітей та підлітків з клінічними або анамнестичними даними про тяжкий психіатричний розлад протипоказано. При розвитку тяжких нейропсихічних ефектів, особливо депресії, застосування рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b слід перервати. При появі психічних порушень або змін з боку ЦНС, у тому числі клініки депресії, за хворими рекомендується постійно наглядати протягом лікування та в період подальшого спостереження, враховуючи потенційну серйозність подібних небажаних явищ. При збереженні чи зростанні симптомів або при виявленні суїцидальних

думок чи агресивної поведінки, спрямованої на оточуючих, рекомендується припинити лікування та надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

Застосування при ко-інфікуванні ВІЛ і вірусом гепатиту С.

У пацієнтів, які отримують терапію нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази у комплексі з комбінацією рибавіріну з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b, може зростати ризик виникнення мітохондріальної токсичності, лактоацидозу та печінкової недостатності. При призначенні такої терапії слід також керуватися Інструкцією для медичного застосування відповідних протівірусних препаратів.

У ко-інфікованих хворих на цироз, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), може зростати ризик виникнення печінкової декомпенсації та летального кінця. Додаткове застосування альфа-інтерферонів окремо або в комбінації з рибавірином підвищує вищезазначений ризик у цієї категорії хворих. Дані щодо ефективності та безпеки лікування пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С із рівнем CD4+ клітин

<200/мкл, обмежені. Лікування пацієнтів із низьким рівнем CD4+ клітин необхідно проводити обережно.

Дентальні та періодонтальні порушення.

Повідомлялося про розвиток дентальних та періодонтальних порушень серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. До того ж, сухість у роті може чинити порушуючий ефект на зуби та слизову оболонку рота під час довготривалої комбінованої терапії рибавірином і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно чистити зуби 2 рази на день та регулярно проходити стоматологічне обстеження. Крім цього, у деяких пацієнтів може виникати блювання, після чого слід ретельно споліскувати ротову порожнину.

Лабораторні дослідження.

Усім хворим до початку терапії і під час лікування (на 2-му та 4-му тижні і далі при необхідності) рекомендується проводити загальний аналіз крові (розгорнутий аналіз з визначенням лейкоцитарної формули) та біохімічний аналіз крові (електроліти, сироватковий креатинін, печінкові проби, сечова кислота), дослідження функції щитовидної залози. До початку комбінованої терапії прийнятними є такі вихідні значення показників крові:

- гемоглобін дорослі: ≥ 120 г/л у жінок і ≥ 130 г/л – у чоловіків;
- діти: ≥ 110 г/л у дівчаток і ≥ 120 г/л – у хлопчиків;
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /л;
- нейтрофіли $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;
- ТТГ у межах норми.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки, які отримують лікування, та жінки – статеві партнерки чоловіків, які отримують лікування, повинні щомісячно протягом усього періоду лікування та 6 місяців після завершення лікування виконувати тести на вагітність.

Додаткові спеціальні спостереження за дітьми та підлітками:

- Ріст та розвиток. Було виявлено лінійну затримку росту та затримку у збільшенні маси тіла у деяких дітей, які отримували лікування протягом року. У зв'язку з цим рекомендується спостерігати за фізичним розвитком дітей під час терапії та протягом 6 місяців після завершення лікування. Катамнестичних даних про вплив на фізичний і статевий розвиток немає.
- Контроль функції щитовидної залози. Приблизно у 12 % дітей, які отримували терапію рибавірином та інтерфероном альфа-2b, спостерігалось підвищення рівня ТТГ, у 4 % дітей виявлялося транзиторне зниження ТТГ. Перед початком терапії інтерфероном альфа-2b необхідно визначати рівень ТТГ. Будь-які відхилення тиреоїдної функції, які було виявлено в цей час, повинні бути скориговані традиційною терапією. Якщо вміст ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні, лікування інтерфероном альфа-2b може бути розпочато. При появі симптомів порушення функції щитовидної залози на фоні лікування альфа-інтерфероном необхідно визначити тиреоїдний статус та провести відповідне лікування. У

дітей та підлітків слід контролювати функцію щитовидної залози кожні 3 місяці (наприклад, визначати рівень ТТГ).

Ембріотоксична і тератогенна дія.

У дослідженнях на тваринах рибавірин виявив значну ембріотоксичну та/або тератогенну дію у дозах, значно нижчих, ніж рекомендовані для клінічного застосування (1:10, 1:20). Були зареєстровані мальформація черепа, піднебіння, очей, щелепи, кінцівок, скелета та шлунково-кишкового тракту. Кількість випадків і тяжкість тератогенного впливу підсилювалися при збільшенні дози препарату.

Рибавірин накопичується внутрішньоклітинно та виводиться з організму дуже повільно. У дослідженнях на тваринах рибавірин призводив до змін у спермі в дозах нижчих, ніж рекомендовані для клінічного застосування. Не відомо, чи може рибавірин, який накопичився у спермі, виявити притаманну йому тератогенну або генотоксичну дію на людський ембріон/плід.

Вагітність.

Гепавірин не можна призначати вагітним. Терапію не слід розпочинати, доки не будуть отримані дані про негативний результат тесту на вагітність.

Жінкам репродуктивного віку та їхнім статевим партнерам необхідно користуватись ефективними контрацептивними засобами під час лікування та протягом 6 місяців (період, що дорівнює 15 періодам напіввиведення рибавірину) після лікування. Щомісячно протягом усього цього часу лікування жінкам, слід проводити тести на вагітність. Якщо все ж таки вагітність настає в ході лікування або протягом 6-місячного періоду після лікування, пацієнтку слід проінформувати про значний ризик тератогенної дії рибавірину на плід.

Чоловіки-пацієнти та їх статеві партнерки.

Слід дотримуватись ефективних засобів контрацепції для попередження вагітності партнеркам чоловіків, які отримують Гепавірин. Пацієнти чоловічої статі та їхні партнерки репродуктивного віку повинні користуватись ефективними контрацептивними засобами під час лікування та протягом 6-7 місяців після закінчення лікування. Щомісячно протягом усього цього часу жінкам – статевим партнеркам чоловіків-пацієнтів необхідно проводити тести на вагітність.

Чоловікам-пацієнтам слід користуватись презервативами для запобігання потраплянню сперми, якщо їх партнерка вагітна.

Період годування груддю.

Невідомо, чи виділяється якийсь компонент Гепавірину або пегінтерферону альфа-2b/ інтерферону альфа-2b з молоком. Через можливість несприятливого впливу на дитину годування груддю треба припинити до початку застосування терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Пацієнтам при появі стомлюваності, сонливості чи сплутаності свідомості на фоні терапії рекомендується уникати керування автомобілем або складною технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Ферменти цитохрому P450.

За результатами досліджень встановлено, що рибавірин не пригнічує ферменти цитохрому P450 та практично не піддається метаболізму при участі цитохрому P450. Токсикологічні випробовування не дають підстави вважати, що рибавірин стимулює ферментативну активність печінки. Тому існує мінімальна ймовірність для взаємодії з цитохромом P450.

Дослідження взаємодії рибавірину з лікарськими засобами, крім пегінтерферону альфа-2b або інтерферону альфа-2b та антацидами, не проводилися.

Пегінтерферон альфа-2b та інтерферон альфа-2b.

За даними фармакокінетичного дослідження, при неодноразовому спільному застосуванні не було виявлено ознак взаємодії між рибавірином і пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

Антациди.

Біодоступність рибавірину в дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містив сполуки магнію та алюмінію або симетикон; показник AUC₀₋₁₂ зменшився на 14 %.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Можливо, зниження біодоступності в цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавіріну або зміною рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

Аналоги нуклеозидів.

Рибавірін *in vitro* виявив здатність пригнічувати фосфорилування зидовудину та ставудину. Клінічна значущість цих даних до кінця не відома. Однак вони дають підставу вважати, що конкурентне застосування Гепавіріну із зидовудином або ставудином може призвести до підвищення концентрації ВІЛ у плазмі крові. Тому рекомендовано ретельне моніторування рівнів концентрації РНК-ВІЛ у плазмі крові хворих, які отримують лікування Гепавірином у комбінації з одним із цих двох засобів. При підвищенні рівня концентрації РНК-ВІЛ у плазмі крові застосування Гепавіріну у поєднанні з інгібіторами зворотної транскриптази слід переглянути.

Застосування нуклеозидних аналогів окремо або в комбінації з іншими нуклеозидами може призвести до розвитку лактатацидозу. Рибавірін підвищує вміст фосфорильованих метаболітів пуринових нуклеозидів. Цей ефект може потенціювати ризик виникнення лактатацидозу, який спричинений пуриновими аналогами нуклеозидів (наприклад, диданозином або абакавіром). Не рекомендовано одночасне застосування Гепавіріну і диданозину. Зафіксовані випадки мітохондріальної токсичності (лактатацидоз і панкреатит), деякі з них були летальні.

У пацієнтів, інфікованих ВІЛ та які отримують ВААРТ, зростає ризик виникнення лактатацидозу. Тому слід обережно застосовувати комбіновану терапію на фоні ВААРТ.

Можливість взаємодії з Гепавірином зберігається протягом двох місяців (5 періодів напіввиведення рибавіріну) після припинення застосування внаслідок тривалого періоду напіввиведення.

Свідчень про взаємодію Гепавіріну з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази або інгібіторами протеаз немає. Гепавірін не можна одночасно призначати із зидовудином, диданозином, ставудином.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рибавірін – синтетичний аналог нуклеозидів із широким спектром активності проти РНК та ДНК вірусів. Рибавірін гальмує синтез вірусних РНК і ДНК за рахунок конкурентного інгібування дегідрогенази інозинмонофосфату.

Фармакокінетика.

Рибавірін швидко всмоктується при пероральному застосуванні, пік концентрації у плазмі досягається через 1-3 години при багаторазовому прийомі.

Абсолютна біодоступність становить у середньому 64 %. При одноразовому прийомі рибавіріну з жирною їжею збільшується як площа під кривою кінетики концентрації, так і максимальна концентрація в сироватці крові.

Рибавірін практично не зв'язується з білками плазми крові. Транспорт рибавіріну здійснюється головним чином за допомогою врівноважуючого нуклеозидного транспортера *es*-типу, який присутній практично у всіх типах клітин. Імовірно, саме цим механізмом пояснюється значна величина об'єму розподілу препарату.

У хворих на вірусний гепатит С, які приймали рибавірін перорально по 600 мг два рази на день, рівноважний вміст препарату у плазмі крові досягався приблизно через 4 тижні. При такому прийомі середній період напіввиведення після відміни препарату становив

298 годин, що свідчить про відносно повільне виведення препарату.

Не відомо, чи проникає рибавірін крізь плаценту та в грудне молоко.

Метаболізм рибавіріну здійснюється двома шляхами:

1. оборотне фосфорилування;
2. розщеплення за механізмом дерибозилування та гідролізу амідної групи з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту.

У людини приблизно 61 % міченого радіоізотопом рибавіріну у дозі 600 мг при прийомі внутрішньо виводиться з сечею за 336 годин, з них рибавірін у незмінному стані становить 17 %. Метаболіти рибавіріну, карбоксамід і карбонова кислота також виводяться з сечею.

У хворих з нирковою недостатністю фармакокінетика рибавіріну при одноразовому прийомі змінюється (показники AUC_{tf} і C_{max} збільшуються) порівняно з контролем (кліренс креатиніну > 90

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 11 з 11. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації
рибавіріну не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

Фармакокінетика рибавіріну при введенні одноразової дози хворим з печінковою недостатністю
незначного, помірного або значного ступеня тяжкості (типи А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю)
аналогічна фармакокінетиці рибавіріну у здорових осіб у групі контролю.

У хворих старше 65 років не спостерігалось значної зміни фармакокінетики рибавіріну у капсулах
залежно від віку.

Фармакокінетика рибавіріну в капсулах у дітей 5-16 років, хворих на хронічний гепатит С, подібна до
дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: щільні желатинові капсули блакитного кольору, з подвійним
з'єднанням, розмір «0», які містять білий порошок.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 15-30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 140 капсул у флаконі, in bulk 1000 капсул у поліетиленових мішках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармасайнс Інк., Канада.

Місцезнаходження.

6111 Роялмаунт Авеню, № 100, Монреаль, Квебек Канада H4P 2T4.