

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

РИБАВІРИН-АСТРАФАРМ

Склад:

Діюча речовина: 1 капсула містить рибавіріну 200 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

склад порожніх капсул: желатин, титану діоксид (E 171), індигокармін блакитний (E 132), хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії.

Код АТС J05A B04.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та 2b або інтерфероном альфа-2а та 2b для лікування хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів, у сироватці яких визначається позитивна реакція на РНК-НСV, включаючи хворих на цироз печінки у стадії компенсації.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до рибавіріну та інших компонентів препарату.

Період вагітності і годування груддю; гемоглобінопатія (таласемія, серпоподібноклітинна анемія); тяжкі порушення функції печінки (печінкова недостатність).

Препарат протипоказаний пацієнтам з HIV-НСV, хворим на декомпенсований цироз печінки за шкалою Чайлд-П'ю ≥ 6 .

Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Рибавірин-Астрафарм призначають дорослим внутрішньо у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а та 2b або інтерфероном альфа-2а та 2b. Перед початком лікування слід детально ознайомитися з інструкцією на ці препарати.

Лікування в комбінації з пегінтерфероном альфа-2а.

Рекомендовані дози Рибавіріну-Астрафарм в комбінації з пегінтерфероном альфа-2а залежать від маси тіла хворого.

Добова доза препарату розподіляється на два прийоми (вранці та ввечері) та приймається під час їжі.

Хронічний гепатит С.

При комбінованій терапії тривалість лікування і доза Рибавіріну-Астрафарм залежать від генотипу вірусу (табл. 1).

У пацієнтів з 1 генотипом НСV, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК НСV, незалежно від рівня вірусного навантаження до лікування, його тривалість повинна становити 48 тижнів. Лікування протягом 24 тижнів рекомендоване пацієнтам з 1 генотипом НСV з низьким вихідним вірусологічним навантаженням ($\leq 800\ 000$ МО/мл) і пацієнтам, інфікованим 4 генотипом НСV, у яких при дослідженні через 4 тижні терапії не визначається РНК НСV, котра залишається негативною через 24 тижні терапії. Однак, у цілому, тривалість лікування протягом 24 тижнів може асоціюватись з високим ризиком рецидиву порівняно з тривалістю лікування протягом 48 тижнів. У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість застосування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та

додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. Можливість призначення скороченого курсу лікування у пацієнтів з 1 генотипом HCV і високим вихідним вірусним навантаженням (> 800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії не визначається РНК HCV, яка залишається негативною через 24 тижні лікування, повинна розглядатись з пересторогою, у зв'язку з обмеженими даними щодо достовірного негативного впливу скороченого курсу терапії на досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Тривалість лікування пацієнтів, інфікованих 2, 3 генотипом HCV незалежно від вихідного вірусного навантаження, становить 24 тижні.

Рекомендована доза Рибавіріну-Астрафарм у пацієнтів з 5, 6 генотипами вірусу становить 1000 - 1200 мг на добу протягом 48 тижнів.

Таблиця 1. Режим дозування при комбінованому застосуванні пегінтерферону альфа-2а і Рибавіріну-Астрафарм.

Генотип	Добова доза Рибавіріну-Астрафарм	Тривалість лікування	Кількість капсул по 200 мг
генотип 1, низьке вірусологічне навантаження зі швидкою вірусологічною відповіддю*	< 75 кг = 1000 мг 75 кг = 1200 мг	24 або 48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері) 6 (3 вранці, 3 ввечері)
генотип 1, високе вірусологічне навантаження зі швидкою вірусологічною відповіддю*	< 75 кг = 1000 мг 75 кг = 1200 мг	48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері) 6 (3 вранці, 3 ввечері)
генотип 4 зі швидкою вірусологічною відповіддю*	< 75 кг = 1000 мг 75 кг = 1200 мг	24 або 48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері) 6 (3 вранці, 3 ввечері)
генотип 1 або 4 без швидкої вірусологічної відповіді	< 75 кг = 1000 мг 75 кг = 1200 мг	48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері) 6 (3 вранці, 3 ввечері)
генотипи 2, 3	800 мг (незалежно від маси тіла)	24 тижні	4 (2 вранці, 2 ввечері)

*Швидка вірусологічна відповідь – відсутність РНК HCV при визначенні через 4 тижні та через 24 тижні лікування.

Низьке вірусологічне навантаження – ≤ 800 000 МО/мл; високе вірусологічне навантаження – > 800 000 МО/мл.

Ко-інфекція вірусу гепатиту С та вірусу імунодефіциту людини.

Рибавірін-Астрафарм 800 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2а 180 мкг один раз на тиждень протягом 48 тижнів незалежно від генотипу. Безпека та ефективність комбінованої терапії Рибавірином-Астрафарм у дозі більше 800 мг з пегінтерфероном альфа-2а та 2в і тривалістю менше 48 тижнів не вивчена.

Лікування в комбінації з інтерфероном альфа-2.

Рекомендовані дози Рибавіріну-Астрафарм у комбінації з розчином для ін'єкцій інтерферону альфа-2а та 2в залежать від маси тіла хворого.

Маса тіла	Добова доза Рибавіріну-Астрафарм	Тривалість лікування	Кількість капсул по 200 мг
< 75 кг	1000 мг	24 або 48 тижнів	5 (2 вранці, 3 ввечері)
≥ 75 кг	1200 мг	24 або 48 тижнів	6 (3 вранці, 3 ввечері)

Тривалість лікування. Пацієнтам слід проводити комбіновану терапію протягом 6 місяців. Хворим на вірусний гепатит С 1 генотипу слід проводити комбіновану терапію протягом 48 тижнів. Хворим на вірусний гепатит С інших генотипів можна подовжити терапію до 48 тижнів за наявності інших патогенетичних факторів (висока концентрація вірусу, чоловіча стать, вік більше 40 років, поширений фіброз).

Якщо під час комбінованого лікування Рибавіріном-Астрафарм із пегінтерфероном альфа-2а та 2в або інтерфероном альфа-2а та 2 розвинулися тяжкі небажані реакції або погіршення лабораторних показників, необхідно змінювати дозу до повного зникнення небажаних реакцій (див. корекції дози в табл. 2).

Таблиця 2. Вказівки щодо корекції дози

Лабораторні показники	Знизити тільки дозу Рибавіріну-Астрафарм до 600 мг на добу, якщо ¹⁾	Припинити застосування Рибавіріну-Астрафарм, якщо ²⁾
Гемоглобін: пацієнти без серцевих захворювань в анамнезі	100 г/л	85 г/л
Гемоглобін: пацієнти зі стійкими серцевими захворюваннями в анамнезі	Зниження гемоглобіну 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (тривале зниження дози)	120 г/л після зниження дози протягом 4 тижнів

1) по 1 капсулі (200 мг) вранці та по 2 капсули (200 мг) ввечері;

2) після зникнення небажаних реакцій дозу Рибавіріну-Астрафарм можна відновити до 600 мг на добу, потім підвищити до 800 мг на добу. Подальше підвищення дози не рекомендується.

При виникненні гемолізу, асоційованого з терапією Рибавіріном-Астрафарм, у хворих з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі дозування проводиться в інший спосіб. Цим хворим необхідно застосовувати знижені дози протягом тривалого часу, якщо гемоглобін знижується на 20 г/л протягом 4 тижнів будь-якого періоду терапії. Якщо гемоглобін залишається на рівні 120 г/л після 4 тижнів прийому зниженої дози, застосування Рибавіріну-Астрафарм необхідно припинити.

Хворі, які застосовують по 600 мг Рибавіріну-Астрафарм на добу, приймають його за такою схемою: 1 капсула по 200 мг вранці і 2 капсули по 200 мг ввечері.

Якщо ознаки непереносимості препарату після коригування дози не зникають, лікування слід припинити.

Спеціальні рекомендації для коригування анемії, спричиненої лікуванням, такі:

доза Рибавіріну-Астрафарм повинна бути зменшена до 600 мг на добу (200 мг вранці та 400 мг ввечері), якщо у хворого має місце одна з двох умов: 1) при відсутніх значущих серцево-судинних захворюваннях в анамнезі зниження гемоглобіну до 100 г/л та 85 г/л; 2) при зниженні гемоглобіну 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів лікування у хворих з хронічними серцево-судинними захворюваннями. Повернення до звичайної дози не рекомендовано.

Лікування Рибавіріном-Астрафарм необхідно припинити у будь-якому з цих випадків: якщо у

пацієнтів без тяжких серцево-судинних захворювань в анамнезі гемоглобін безупинно знижується до рівня менше 85 г/л; якщо у хворих із хронічними серцево-судинними захворюваннями рівень гемоглобіну зберігається на рівні менше 120 г/л при зниженні дози протягом 4 тижнів. Якщо ці порушення зникнуть, можна поновити прийом Рибавіріну-Астрафарм у дозі 600 мг на добу, а в подальшому – підвищити до 800 мг на добу під наглядом лікаря. У будь-якому разі поновлювати стандартні дози не рекомендується.

Застосування при порушенні функції нирок.

Перед застосуванням Рибавіріну-Астрафарм рекомендовано дослідити функцію нирок у всіх хворих, бажано оцінювати її за кліренсом креатиніну. Значне підвищення концентрації рибавіріну в плазмі спостерігається при рекомендованому режимі дозування у хворих з рівнем креатиніну в сироватці 20 мг/л або з кліренсом креатиніну 50 мл/хв. У таких хворих Рибавірін-Астрафарм призначають з обережністю, а припинення лікування повинно бути обґрунтовано.

Застосування при печінковій недостатності.

Корекція дози Рибавіріну-Астрафарм у пацієнтів з порушеною функцією печінки не потрібна.

Застосування у людей літнього віку (старше 65 років).

Перед застосуванням Рибавіріну-Астрафарм необхідно дослідити функцію нирок.

Побічні реакції.

Інфекційні захворювання: герпес простий, інфекції сечостатевої системи, бронхіт, кандидоз ротової порожнини.

Порушення з боку кровотворної та лімфатичної систем: лімфаденопатія, анемія, тромбоцитопенія.

Ендокринні порушення: гіпотиреозидизм, гіпертиреозидизм.

Порушення з боку нервової системи та психічні розлади: погіршення пам'яті, порушення смаку, парестезія, гіпоестезія, тремор, слабкість, зміни настрою, нервозність, агресія, зниження лібідо, мігрень, сонливість, гіперестезія, втрата свідомості.

Порушення з боку органа зору: ксерофтальмія, запальні захворювання очей, біль в очах.

Порушення з боку органа слуху: вертиго, біль у вухах.

Серцево-судинні порушення: пальпітація, периферичні набряки, тахікардія, гіперемія.

Порушення з боку респіраторної системи: біль у грудях, риніт, назофарингіт, задишка при напруженні, носові кровотечі.

Розлади з боку травного тракту: нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, виразки порожнини рота, кровоточивість ясен, стоматит, дисфагія, глосит.

Порушення з боку шкіри та підшкірної жирової клітковини: почервоніння, екзема, псоріаз, кропив'янка, реакції фоточутливості, підвищена пітливість, нічна пітливість.

Порушення з боку опорно-рухової системи: біль у кістках, судоми м'язів, м'язова слабкість, артрити.

Порушення з боку репродуктивної системи: імпотенція.

Загальні захворювання: грипоподібні захворювання, загальна слабкість, апатія, гарячка, біль у грудній клітці, відчуття спраги.

Зміна лабораторних показників: зниження рівня гемоглобіну. Найчастіше спостерігається на початку лікування та відновлюється одночасно з компенсаторним збільшенням ретикулоцитів.

Інші побічні реакції: гіперлактацидемія, молочний ацидоз, грипоподібні захворювання, пневмонія, апатія, дзвін у вухах, біль у горлі, хейліт, набута ліподистрофія та хроматурія.

Зміна лабораторних показників у пацієнтів при ко-інфекції вірусного гепатиту С та вірусу імунодефіциту людини: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія.

Передозування.

Відсутні випадки передозування при клінічному дослідженні препарату. Гемодіаліз неефективний для виведення препарату.

При перевищенні терапевтичної дози слід відмінити препарат та провести симптоматичну терапію.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Рибавірин-Астрафарм протипоказаний при вагітності і в період годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність Рибавірину-Астрафарм у комбінації з інтерфероном альфа у дітей віком до 18 років не оцінювалися, тому препарат не рекомендується призначати дітям.

Особливості застосування.

У зв'язку з можливою тератогенною та ембріотоксичною дією Рибавірину-Астрафарм, жінкам та чоловікам необхідна надійна контрацепція під час лікування і протягом 6 місяців після його закінчення. При тяжких алергічних реакціях (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) препарат слід відмінити і призначити відповідне лікування.

Перед початком лікування за 2 і 4 тижні, а потім регулярно, за необхідності, треба проводити контрольні лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, визначення електролітів, функціональні проби печінки, вміст креатиніну в сироватці). У процесі лікування Рибавірином-Астрафарм максимальне зниження вмісту гемоглобіну в більшості випадків відзначається після 4–8 тижнів від початку лікування. При зниженні гемоглобіну нижче 110 г/л треба тимчасово зменшити дозу препарату до 400 мг на добу, при зниженні гемоглобіну нижче 100 г/л – скоротити дозу до 50 % від вихідної. У більшості випадків зміни рекомендованих доз забезпечують відновлення рівня гемоглобіну. Однак при збереженні ознак непереносимості Рибавірину-Астрафарм після корекції дози, а також при зниженні гемоглобіну нижче 85 г/л прийом препарату треба припинити.

Рекомендовані норми лабораторних показників при лікуванні:

гемоглобін: ≥ 120 г/л (у жінок); ≥ 130 г/л (у чоловіків);

тромбоцити: $\geq 90,000/\text{мм}^3$;

нейтрофіли: $\geq 1,500/\text{мм}^3$.

Для пацієнтів з ко-інфекцією вірусного гепатиту С та вірусу імунодефіциту людини:

CS4+ $\geq 200/\text{мкл}$ або CS4+ $\geq 100/\text{мкл}$ – $< 200/\text{мкл}$ і HIV-1 РНК < 5000 копій/мл, використовуючи Амплікор HIV-1 Монітор Тест, v 1,5.

При розвитку печінкової недостатності лікування слід припинити.

Рибавірин-Астрафарм слід призначати з обережністю після відповідного обстеження пацієнтам із захворюваннями серця, хронічними обструктивними захворюваннями легенів, цукровим діабетом, при порушеннях згортання крові, тромбофлебії, мієлодепресії.

У зв'язку з можливим погіршенням функції нирок у літніх пацієнтів, перед застосуванням препарату необхідно визначити функції нирок, зокрема кліренс креатиніну.

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

Рибавірин-Астрафарм не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами, однак при застосуванні у комбінації з інтерфероном альфа деякий вплив можливий. Тому пацієнти, у яких розвинулися втомленість, сонливість або сплутаність свідомості протягом лікування, повинні бути попереджені про необхідність утримання від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Прийом антацидних засобів, що містять алюміній, метикон і магній, знижує біодоступність препарату. При одночасному застосуванні Рибавірину-Астрафарм і пегінтерферону альфа-2а або інтерферону альфа-2а відзначається синергізм. Призначення Рибавірину-Астрафарм під час лікування зидовудином (азидотимідином) та/або ставудином при наявній ВІЛ-інфекції супроводжується зниженням фосфорилювання цих препаратів, що може призвести до ВІЛ-віремії і вимагати зміни схеми лікування. У той же час не виявлена взаємодія рибавірину і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази або інгібіторів протеаз. Тому можливе комбіноване застосування Рибавірину-Астрафарм і зазначених препаратів для лікування хворих з інфекцією ВІЛ та з гепатитом С. Не

рекомендується одночасний прийом Рибавірину-Астрафарм і диданозину. Під дією рибавірину підвищується рівень диданозину або його активних метаболітів. Сумісне застосування цих препаратів може призвести до печінкової недостатності з летальним наслідком, периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії або молочного ацидозу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Рибавірин-Астрафарм – це синтетичний аналог нуклеозиду, який *in vitro* активний відносно деяких РНК- і ДНК-залежних вірусів. Механізм, за яким рибавірин у комбінації з інтерфероном альфа або пегінтерфероном альфа-2а чинить дію щодо HCV (вірус гепатиту С), невідомий.

Монотерапія рибавірином не впливає на елімінацію вірусу гепатиту (HCV-РНК) або на нормалізацію гістології печінки після 6 - 12 місяців лікування та протягом 6 наступних місяців спостереження.

Клінічні дослідження показали, що рибавірин у комбінованій терапії з інтерфероном альфа ефективний у лікуванні хворих на хронічний гепатит С, включаючи хворих з цирозом печінки у стадії компенсації.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Рибавірин швидко всмоктується при прийомі внутрішньо звичайної дози ($T_{max} = 1,5$ години).

Всмоктування досягає приблизно 10 % при радіоізотопному дослідженні процесів його виділення. Оскільки абсолютна біодоступність становить приблизно 45 - 65 %, що спостерігається при первинному метаболізмі, існує пряма залежність між дозою та рівнем всмоктування при застосуванні звичайних доз рибавірину від 200 до 1200 мг.

Вплив їжі.

Біодоступність разової пероральної дози рибавірину (600 мг) підвищувалася при одночасному вживанні їжі, багатой на жири. Час всмоктування та концентрація рибавірину підвищувалися відповідно на 42 % та 66 % при застосуванні препарату з їжею, збагаченою жирами. Щоб досягти максимальної концентрації рибавірину в плазмі, бажано застосовувати його під час їжі.

Розподіл.

Рибавірин швидко і стабільно надходить до всіх клітин з уявним об'ємом розподілу 850 л. Цей розподіл залежить від нуклеозиду, який містить натрій і присутній у всіх типах клітин. Це зумовлює накопичення рибавірину в еритроцитах, яйцеклітинах і сперматозоїдах. Такий вид транспорту зумовлює високий об'єм розподілу рибавірину.

Рибавірин не зв'язується з білками плазми.

Метаболізм.

Рибавірину притаманні два шляхи метаболізму: 1) зворотне фосфорилювання;

2) перетворення, що включає дерибозилування та гідроліз аміду з утворенням метаболіту карбонової кислоти триазолу. Триазол карбонової кислоти і триазолу карбоксамід – основні метаболіти. Система ферменту цитохрому P₄₅₀ не бере участі в метаболізмі рибавірину.

Виведення.

Ниркова екскреція та метаболізм є головними шляхами елімінації рибавірину у тварин та в організмі людини. У людини приблизно 61 % міченого радіоізотопом рибавірину в дозі 600 мг при прийомі внутрішньо виводилося з сечею за 336 годин, з них рибавірин у незміненому стані становив 17 %. Метаболіти рибавірину, карбоксамід і карбонова кислота також виводилися з сечею.

При застосуванні дози 600 мг двічі на добу доза насичення була досягнута протягом 4 тижнів. Доза насичення визначалась при концентрації препарату в плазмі 2,2 нг/мл. При багаторазовому застосуванні рибавірин накопичується у 6 разів інтенсивніше, ніж при одноразовому. Внаслідок інтенсивного розподілу максимальний період напіввиведення одноразової пероральної дози становить приблизно 120 - 140 годин. При багаторазовому прийомі препарату період напіввиведення подовжується до 270 - 300 годин.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

При одноразовому застосуванні рибавірину його фармакокінетика змінювалася (підвищувалася крива залежності концентрація/час та максимальна концентрація) у хворих з порушенням функції нирок

порівняно з контрольною групою пацієнтів з кліренсом креатиніну більше 90 мл/хв. У хворих з порушеннями функції нирок кліренс рибавіріну загальному знижений. Препарат призначали хворим, які застосовували гемодіаліз і були інфіковані вірусним гепатитом С, в дозах від 100 мг до 300 мг щодобово. Застосування Рибавіріну-Астрафарм у хворих з тяжкою нирковою недостатністю потребує спеціальних спостережень та досліджень, тому потрібен постійний моніторинг концентрації рибавіріну в плазмі для визначення адекватної дози. Препарат слід з обережністю призначати хворим з нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Фармакокінетика після одноразового прийому у хворих з печінковою недостатністю легкого, помірного та тяжкого ступеня не відрізняється від такої в контрольній групі.

Особи літнього віку (старше 65 років).

Дослідження особливостей фармакокінетики у хворих літнього віку не проводилося. Хоча при дослідженні фармакокінетики у всій популяції вік не був ключовим фактором у кінетиці рибавіріну; ниркова функція є визначальним фактором.

Пацієнти віком до 18 років.

У хворих віком до 18 років особливості фармакокінетики не були оцінені повною мірою. Рибавірін-Астрафарм у комбінації з інтерфероном альфа призначають для лікування хронічного гепатиту С тільки пацієнтам старше 18 років.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули № 0 циліндричної форми з напівсферичними кінцями: корпус білого кольору, кришечка – зеленого кольору; вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 3 або 6 контурних чарункових упаковок у паці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ “Астрафарм”.

Місцезнаходження.

Україна, 08132, Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.