

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рибавирин Канон

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое название: Рибавирин Канон

Международное непатентованное название: рибавирин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: рибавирин 200 мг; *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфата дигидрат 44 мг, крахмал прежелатинизированный 26 мг, магния стеарат 3 мг, тальк 3 мг, целлюлоза микрокристаллическая 34 мг.

Описание: таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается незначительная мраморность.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: [J05AB04]

Фармакологические свойства

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
АС-002521- 10 02 14
СОГЛАСОВАНО

пэгинтерфероном альфа-2b проявляет свое противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С, неизвестен.

Фармакокинетика. Всасывание: Абсорбция высокая. Биодоступность составляет более 45 % (имеет место эффект первого прохождения через печень и линейная зависимость от дозы в диапазоне от 200 до 1200 мг), время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{C_{max}}$) – 1-1,5ч. Связывается с белками плазмы в незначительных количествах. Средняя величина максимальной концентрации (C_{max}) к концу 1 недели около 5 мкмоль/л при приеме дозы 200 мг каждые 8 ч и около 11 мкмоль/л при приеме дозы 400 мг каждые 8 ч. Распределение: Объем распределения до 5000 л. Распределяется в плазме, секретах дыхательных путей и эритроцитах. Большое количество активного метаболита рибавирин трифосфата накапливается в эритроцитах, достигая постоянного значения примерно через 4 дня и оставаясь в них в течение нескольких недель после применения. Значительная концентрация (после длительного применения) может быть обнаружена в спинномозговой жидкости (67 % от таковой в плазме). Метаболизм происходит путем обратимого фосфорилирования с образованием моно-, ди- и трифосфатного (активный) метаболитов и путем расщепления (дерибозилирование и амидный гидролиз) до 1,2,4-триазолкарбоксамидов. Инактивация осуществляется дерибозилированием с последующим гидролизом и разрывом триазольного кольца. Выведение: Время полувыведения ($T_{1/2}$) при приеме однократной дозы: начальное – 0,5-2 ч из плазмы и до 40 дней из эритроцитов, конечное – 27-36 ч; при достижении стабильной концентрации – 151 ч. Выводится почками: 7 % в неизменном виде в течение 24 ч; 10 % в неизменном виде в течение 48 ч. Для метаболита 1,2,4-триазолкарбоксамидов характерен также почечный путь выведения. Через кишечник выводится 10 %. Фармакокинетика при особых клинических состояниях. Не выводится при гемодиализе. У пациентов с почечной недостаточностью соотношение показателей биодоступности (AUC – площадь под кривой «концентрация/время») и C_{max} рибавирин трифосфата увеличиваются, что обусловлено снижением истинного клиренса; у пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика не меняется. После приема однократной дозы с пищей, содержащей жиры, фармакокинетика рибавирин трифосфата существенно меняется (AUC и C_{max} увеличиваются на 70 %).

Показания к применению

В комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b

– лечение пациентов с хроническим гепатитом С, ранее не лечившихся, без признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности;

– лечение пациентов с хроническим гепатитом С при возникновении рецидива заболевания после терапии интерфероном альфа или пэгинтерфероном альфа с благоприятным ответом на проведенную терапию (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса).

В комбинации только с пэгинтерфероном альфа-2b

– лечение пациентов с хроническим гепатитом С, без признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее не проводилось, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (ко-инфекцией);

– лечение пациентов с хроническим гепатитом С без признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее проводилось, и у которых предшествующая терапии интерфероном α (пэгилированным или непэгелированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной;

– лечение детей и подростков в возрасте 3 лет и старше, больных хроническим гепатитом С без признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

Противопоказания

Гиперчувствительность к рибавирину или любому из компонентов препарата; тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие, как минимум, в течение 6 мес, предшествующих лечению; не поддающиеся медикаментозной коррекции заболевания щитовидной железы; гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия); хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин); необходимость проведения гемодиализа; печеночная недостаточность; цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью > 6); декомпенсированный цирроз печени; аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунный гепатит; выраженная депрессия; суицидальные мысли или попытки, в том числе по данным анамнеза; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Декомпенсированный сахарный диабет (с эпизодами кетоацидоза); тяжелые заболевания легких; хроническая обструктивная болезнь легких; тромбоэмболия легочной артерии;

заболевания сердечно-сосудистой системы (не относящиеся к категориям, указанным указанных в противопоказаниях); хроническая сердечная недостаточность I-IIa степени; аритмии; заболевания щитовидной железы (в том числе тиреотоксикоз); нарушения свертываемости крови; тромбоз; миелодепрессии; значительное угнетение кроветворной функции костного мозга; сопутствующая ВИЧ-инфекция (на фоне комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии, в связи с токсическим воздействием на митохондриальный аппарат и повышенным риском лактат-ацидоза); пожилой возраст.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

В связи с доказанным тератогенным действием препарат Рибавирин Канон противопоказан при беременности. Неизвестно, выделяется ли рибавирин с молоком матери, поэтому грудное вскармливание должно быть прекращено до начала применения препарата. Препарат противопоказан при грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Взрослые. Внутрь, не разжевывая и запивая водой, во время еды по 800–1400 мг в сутки в 2 приема (см. Таблицу 1). В комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b:

одновременно назначают интерферон альфа-2b подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю или пэгинтерферон альфа-2b подкожно по 1.5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю. Рекомендуемая продолжительность лечения до 1 года. Индивидуальная продолжительность курса лечения зависит от клинического течения заболевания, ответа на проводимую терапию и ее переносимости. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1 или 4: пациентам, имеющим вирусологический ответ после 12 недель лечения, лечение следует продолжить еще в течение 9 мес (общая продолжительность курса 48 недель). Пациентам с низкой вирусной нагрузкой (не выше 600 000 МЕ/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация РНК вируса и в последующий период она не была обнаружена – до 24 недель лечения, лечение после 24 недели может быть прекращено (общая продолжительность курса 24 недели) или продолжено еще на 24 недели (общая продолжительность курса 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса выше, чем после 48-недельного курса. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 или 3: рекомендуемая продолжительность лечения – 24 недели. Проведение повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии: рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса. Пациенты с хроническим гепатитом С, инфицированные ВИЧ:

рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы в зависимости от массы тела пациента

Масса тела (кг)	Суточная доза рибавирина	Количество таблеток рибавирина
< 65	800 мг	2 x 200 мг утром 2 x 200 мг вечером
65 – 85	1000 мг	2 x 200 мг утром 3 x 200 мг вечером
86-105	1200 мг	3 x 200 мг утром 3 x 200 мг вечером
> 105	1400 мг	3 x 200 мг утром 4 x 200 мг вечером

В комбинации только с пэгинтерфероном альфа-2b

Дети и подростки

Внутри, не разжевывая и запивая водой, во время еды, по 15 мг/кг/сут в 2 приема (см. Таблицу 2). Одновременно назначают пэгинтерферон альфа-2b подкожно по 60 мкг/м² 1 раз в неделю. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1 или 4: рекомендуемая длительность лечения составляет 48 недель. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель концентрация РНК ВГС составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходной концентрацией, либо при обнаружении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 или 3: рекомендуемая длительность лечения составляет 24 недели. Пациенты, которым во время лечения комбинированной терапией препаратом Рибавирин Канон и пэгинтерфероном альфа-2b исполнилось 18 лет, должны оставаться на детской схеме лечения.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы в зависимости от массы тела пациента

Масса тела (кг)	Суточная доза рибавирина	Количество таблеток рибавирина
47 – 59	800 мг	2 x 200 мг утром 2 x 200 мг вечером
60-73	1000 мг	2 x 200 мг утром 3 x 200 мг вечером
> 73	1200 мг	3 x 200 мг утром 3 x 200 мг вечером

Все пациенты

При отсутствии вирусологического ответа после 6 мес терапии следует принять решение о прекращении комбинированной терапии препаратом Рибавирин Канон и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. При возникновении серьезных нежелательных

явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата Рибавирин Канон следует скорректировать дозу или приостановить прием препарата до прекращения нежелательных явлений.

Таблица 3. Корректировка режима дозирования

Лабораторные показатели	Снижение дозы только препарата Рибавирин Канон*, если:	Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b, если:	Прекращение терапии, если:
Гемоглобин (Hb)	<100 г/л	–	<85 г/л
Гемоглобин Взрослые пациенты с заболеванием сердца	Содержание Hb снизилось на ≥ 20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)		<120 г/л
Лейкоциты	–	$<1,5 \times 10^9$ /л	$<1,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	–	$<0,75 \times 10^9$ /л	$<0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	–	Взрослые: $<50 \times 10^9$ /л	Взрослые: $<25 \times 10^9$ /л
		Дети: $<70 \times 10^9$ /л	Дети: $<50 \times 10^9$ /л
Связанный билирубин	–	–	2,5xВГН**
Свободный билирубин	>5 мг/дл		Взрослые: >0,04 г/л
			Дети: >0,04 г/л в течение 4 недель
Креатинин	–	–	>0,02 г/л
Клиренс креатинина	–	–	Отменить Рибавирин Канон если < 50 мл/мин
Аланинаминотрансфераза/ Аспаратаминотрансфераза	–	–	2 x (базовое значение) и 10 x ВГН **

* Пациенты, которым сократили дозу препарата Рибавирин Канон до 600 мг в день, должны принимать одну таблетку по 200 мг утром и две таблетки по 200 мг вечером. У детей и подростков первое снижение дозы препарата Рибавирин Канон производят до 12 мг/кг/сут, второе снижение – до 8 мг/кг/сут.

** - верхняя граница нормы

Если после коррекции дозы переносимость препарата Рибавирин Канон не улучшится, применение данного лекарственного средства, а также интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b следует прекратить.

При назначении препарата Рибавирин Канон в комбинации с интерфероном альфа-2b пациентам со сниженной функцией почек и в возрасте старше 60 лет, пациентов необходимо тщательно наблюдать в связи с риском развития анемии.

Побочное действие

Нежелательные явления при комбинированной терапии могут быть связаны как с приемом препарата Рибавирин Канон, так и с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b, а также их комбинацией.

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:

очень часто – $\geq 1/10$ назначений ($>10\%$); *часто* – от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ назначений ($>1\%$ и $<10\%$); *нечасто* – от $\geq 1/1000$ до $<1/100$ назначений ($>0.1\%$ и $<1\%$); *редко* – от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$ назначений ($>0.01\%$ и $<0.1\%$); *очень редко* – $<1/10000$ назначений ($<0.01\%$); *частота неизвестна* – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Поскольку рибавирин всегда назначают с каким-либо препаратом интерферона-альфа, а приведенные побочные реакции включают также реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения (отмечены *), точную частоту реакций определить невозможно, следовательно, частота, приведенная ниже, была получена на основании результатов клинических исследований, в ходе которых рибавирин применялся в комбинации с интерфероном альфа-2b (пэгилированным или непэгилированным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: *очень часто* – вирусные инфекции, фарингит; *часто* – грибковая инфекция, средний отит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевых путей, бактериальные инфекции (включая сепсис), грипп, инфекции дыхательных путей; *нечасто* – инфекции в месте инъекции, инфекция нижних дыхательных путей; *редко* – пневмония*. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): *часто* – неуточненные новообразования. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* – анемия, нейтропения; *часто* – лейкопения, гемолитическая анемия, лимфопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения; *очень редко* – апластическая анемия*; *частота неизвестна* – истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Нарушения со стороны иммунной системы: *нечасто* – повышенная чувствительность, *очень редко* – саркоидоз*; *частота неизвестна* – синдром Фогта-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение состояния), реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию. Нарушения со стороны эндокринной системы: *часто* – гипотиреоз, гипертиреоз; *редко* – сахарный диабет II типа. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* – анорексия; *часто* – гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия, дегидратация, повышение аппетита, жажда; *очень редко* –

гипертриглицеридемия*. Нарушения со стороны психики: очень часто – депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность, тревожность; часто – апатия, плаксивость, суицидальные мысли, психоз, агрессивное поведение, спутанность сознания, ажитация, нервозность, нарушения сна, тревожные сновидения, снижение либидо; нечасто – паническая атака, суицидальные попытки; редко – галлюцинации, биполярное расстройство; очень редко – суицид*; частота неизвестна – гомицидальные* мысли, мания*, изменение психического статуса. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение, нарушения концентрации внимания; часто – амнезия, ухудшение памяти, атаксия, тремор, парестезии, дисфония, гипестезия, гиперестезия, сонливость, мигрень, гипертонус, извращения вкуса; редко – судорожные припадки (судороги)*, периферическая нейропатия; очень редко – кровоизлияние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*; частота неизвестна – паралич лицевого нерва, нейропатии (включая мононейропатии). Нарушения со стороны органа зрения: часто – раздражение глаз, сухость глаз, нечеткость зрения, конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, патология слезных желез; редко – кровоизлияния в сетчатку*, экссудат в сетчатке, ретинопатии (включая отек желтого пятна)*, тромбоз артерий сетчатки*, тромбоз вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отек диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения или выпадение полей зрения*, очаги затемнения в виде комков ваты*. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго, нарушение или потеря слуха, звон в ушах, боль в ушах. Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – кардиомиопатия*, аритмия*; очень редко – инфаркт миокарда*. Нарушения со стороны сосудов: часто – понижение артериального давления, повышение артериального давления, обморок, «приливы»; редко: васкулит; очень редко – ишемия периферических тканей*; частота неизвестна: экссудативный перикардит*, перикардит*. Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, кашель; часто – синусит, бронхит, носовое кровотечение, ринит, респираторные нарушения, отек слизистой оболочки носа, ринорея, непродуктивный кашель, увеличение секреции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, боль в горле; очень редко – легочные инфильтраты*, пневмонит*, интерстициальный пневмонит*. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе, диарея; часто – язвенный стоматит, стоматит, колит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс*, глоссит, кровоточивость десен, гингивит, ослабление вкусовых ощущений, частый жидкий стул, запор, метеоризм, вздутие живота, хейлит; нечасто –

боль в полости рта; *редко* – панкреатит*; *очень редко* – ишемический колит*, язвенный колит*; *частота неизвестна* – нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* – гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия*; *очень редко* – гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)*. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* – алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь; *часто* – ночная потливость, гипергидроз, эритема*, псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, акне, фурункулез*, 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 костно-мышечной и соединительной ткани: *очень часто* – артралгия, миалгия, боли в мышцах и костях; *часто* – артрит, боль в спине, мышечные спазмы; *нечасто*: мышечная слабость; *редко* – рабдомиолиз*, миозит*. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *часто* – частое мочеиспускание, полиурия; *редко* – нарушение функции почек*, почечная недостаточность*; *очень редко* – нефротический синдром*. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: *часто* – женщины: нарушение менструального цикла, меноррагия, аменорея, гиперменорея, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища; мужчины: эректильная дисфункция, импотенция, простатит, нарушения половой функции (без указания точного диагноза)*. Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* – утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, раздражительность; *часто* – боль в грудной клетке, отек лица, периферические отеки. Лабораторные инструментальные данные: *очень часто* – снижение массы тела; *часто* – сердечный шум, нарушения в анализе мочи (повышение концентрации билирубина). В некоторых случаях – повышение концентрации мочевой кислоты и непрямого билирубина, вследствие гемолиза. Эти показатели нормализуются в течение 4 недель после окончания терапии. Лишь у незначительного числа пациентов при повышенной концентрации мочевой кислоты отмечались клинические симптомы подагры, не требовавшие коррекции дозы или отмены лечения.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комплексную терапию рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, также отмечались и другие побочные эффекты, которые не регистрировались у пациентов с моноинфекцией: с частотой > 5 % были выявлены следующие побочные эффекты: кандидоз полости рта (14 %), приобретенная липодистрофия (13 %), снижение

концентрации CD⁺ -лимфоцитов (8 %), снижение аппетита (8 %), повышение концентрации 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 боли в верхних и нижних конечностях (6 %). *Токсическое влияние на митохондрии.* У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в сочетании с рибавирином, наблюдались митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз. *Лабораторные показатели у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ.* В большинстве случаев анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения и тромбоцитопения умеренно выражены (по критериям ВОЗ). Хотя нейтропения, тромбоцитопения и анемия встречались чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, в большинстве случаев изменения крови удавалось устранить путем снижения дозы, поэтому они редко приводили к досрочному прекращению лечения. При лечении рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b изменения крови развивались чаще, чем при лечении рибавирином и интерфероном альфа-2b: снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мм³, снижение числа тромбоцитов <50000/мм³, анемия (Hb <9,4 г/дл). *Снижение концентрации CD4-лимфоцитов.* Лечение рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4⁺-клеток в течение первых 4 недель, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4⁺-клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b не оказывала явного негативного влияния на концентрацию РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С с числом CD4⁺-клеток <200/мкл ограничены.

У детей и подростков профиль нежелательных реакций был таким же, как и у взрослых, но у детей также была зарегистрирована задержка роста и снижение массы тела.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – вирусная инфекция, фарингит; часто – бактериальные инфекции, инфекции легких, абсцесс зуба, грипп, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, вагинит, грибковая инфекция, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит; нечасто – пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто: неуточненные новообразования. Нарушения со стороны крови и

лимфатической системы: очень часто – анемия, лейкопения, нейтропения; часто – лимфаденопатия, тромбоцитопения. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз, гипертиреоз, вирилизм. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – анорексия, повышение аппетита; часто – гипертриглицеридемия, гиперурикемия. Нарушения со стороны психики: часто – суицидальные мысли, спутанность сознания, возбуждение, сомнамбулизм, нарушение сна, апатия, депрессия, агрессивное поведение, бессонница, эмоциональная лабильность, злость, ажитация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность; нечасто – нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, тревожные сновидения. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение; часто – гиперкинезы, дисфония, гиперестезия, дизгевзия, обмороки, нарушения концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна; нечасто – невралгия, летаргия, парестезии, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор. Нарушения со стороны органа зрения: часто – боль в глазах, нарушение зрения, нарушения со стороны слезных желез, конъюнктивит; нечасто – нечеткость зрения, кровоизлияния в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечеткость зрения, фотофобия. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго. Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия. Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»; нечасто – понижение артериального давления, повышение артериального давления, бледность. Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто – кашель, одышка, учащенное дыхание, заложенность носа, носовое кровотечение, боль в глотке; нечасто – чихание, дискомфорт в носу, ринорея. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, боль в животе, боль в верхних отделах живота; часто – язвенный стоматит, хейлоз, боль в ротовой полости, зубная боль, нарушения со стороны зубов, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, дискомфорт в желудке, нарушения со стороны прямой кишки, запор, жидкий стул, диарея; нечасто – диспепсия, гингивит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушение функции печени; нечасто – гепатомегалия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, зуд, сухость кожи; часто – потливость, обесцвечивание кожи, сухость кожи, покраснение, гематома, заболевания кожи, экзема, акне, мультиформная и эксудативная эритема, нарушение структуры ногтя; нечасто – реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменения цвета кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия; часто –

боли в мышцах и костях, боль в конечностях, боль в спине; *нечасто* – мышечные контрактуры, подергивания мышц. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *часто* – энурез, расстройства мочеиспускания, недержание мочи; *нечасто* – протеинурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: *часто* – женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушения со стороны влагалища; мужчины: боль в яичке; *нечасто* – дисменорея. Общие расстройства и нарушение в месте введения: *очень часто* – быстрая утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, боль, недомогание, раздражительность; *часто* – отеки, чувство холода; *нечасто* – боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в лице.

Лабораторные и инструментальные данные: *очень часто* – снижение массы тела; *часто* – повышение концентрации ТТГ, повышение концентрации тиреоглобулина; *нечасто* – положительные антитела к щитовидной железе. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: *нечасто* – контузия. Снижение концентрации гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение концентрации билирубина может потребовать снижения дозы или отмены терапии (см. «Способ применения и дозы»). Обнаруженные в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.

Передозировка

Одномоментный прием рибавирина внутрь в дозе 10 г и подкожное введение интерферона альфа-2b в дозе 39 млн. МЕ не выявил никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой. Антидот неизвестен, гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, содержащие соединения магния и алюминия, симетикон снижают биодоступность препарата (AUC уменьшается на 14 %, не имеет клинического значения). При совместном применении с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b – синергизм действия. Применение рибавирина во время лечения зидовудином и/или ставудином сопровождается снижением их фосфорилирования, что может привести к ВИЧ-виремии и потребовать изменения схемы лечения. Поэтому рекомендуется тщательное мониторинг показателей концентрации РНК ВИЧ в плазме у больных, которым проводится лечение препаратом Рибавирин Канон в комбинации с одним из этих двух препаратов. Рибавирин увеличивает концентрацию фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов (в том числе диданозина, абакавира) и связанный с ними риск развития лактат-ацидоза. Одновременное применение не рекомендуется. Не

оказывает влияния на ферментативную активность печени с участием цитохрома P450. При одновременном применении рибавирина и азатиоприна возможно развитие панцитопении и увеличение риска азатиоприн-ассоциированной миелотоксичности (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). У пациентов, инфицированных одновременно вирусом гепатита С и ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), может развиваться лактат-ацидоз. При назначении комбинированной терапии с препаратом Рибавирин Канон в дополнение с ВААРТ следует проявлять повышенную осторожность.

Особые указания

Безопасность и эффективность комбинированной терапии была исследована только при использовании рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b. Данных по эффективности и безопасности рибавирина в комбинации с другими интерферонами (не альфа-2b) не имеется. Перед назначением комбинированной терапии рекомендуется также ознакомиться с инструкцией по применению интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b, прилагаемой к каждому из этих препаратов.

Терапию препаратом Рибавирин Канон не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат теста на беременность, который следует проводить непосредственно перед началом лечения. Пациенты-женщины детородного возраста, а также их партнеры-мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. В связи с тем, что рибавирин вызывает изменения спермы в дозах, ниже терапевтической, пациенты-мужчины во время лечения, а также в течение как минимум 6 месяцев после его окончания должны использовать презервативы. Нарушение кроветворения. В связи с высоким риском развития миелотоксичности при комбинированной терапии рибавирина и азатиоприна, пациентам, принимающим данную комбинацию лекарственных средств, рекомендуется проведение общего анализа крови (включая количество тромбоцитов) еженедельно в течение первого месяца, два раза в месяц в течение 2 и 3 месяца, далее ежемесячно или чаще, если необходимо изменение терапии, в т.ч. изменение дозы. В большинстве случаев анемия (Hb менее 94 г/л), нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $500/\text{м}^3$) и тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50000/\text{м}^3$) умеренно выражены, корректируются снижением дозы и редко приводят к досрочному прекращению терапии. Нарушения со стороны психики и ЦНС. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе. Побочные эффекты со стороны психики и/или ЦНС обычно являются быстро обратимыми после прекращения терапии, однако в некоторых случаях требовалось до 3 недель для их

полного обратного развития. Если симптомы расстройства психики не регрессируют или ухудшаются, рекомендуется прекратить лечение препаратом Рибавирин Канон и интерфероном альфа-2b и проконсультироваться с психиатром. Детям и подросткам с тяжелыми психическими нарушениями в настоящее время или в анамнезе не следует назначать рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. При комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b наблюдалась более высокая частота суицидальных мыслей и попыток самоубийства, чем у взрослых, как во время лечения, так и в последующие 6 мес. Гемолиз – основной токсический эффект рибавирина. Однако снижение содержания гемоглобина само по себе обычно не служит причиной прекращения терапии. Большинство отклонений лабораторных показателей корректируется с помощью подбора дозы. Заболевания легких. Имеются сообщения о развитии пневмонита, инфильтративных заболеваний легких (наблюдались отдельные случаи фатальной пневмонии), развитии или обострении саркаидоза легких на фоне комбинированной терапии рибавирином и альфа-интерфероном. При появлении таких симптомов, как диспноэ, одышки следует сообщить врачу. При диагностировании выше перечисленных заболеваний комбинированную терапию необходимо прекратить. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Хотя препарат Рибавирин Канон не обладает непосредственным воздействием на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приемом препарата, может вызвать усиление сердечной недостаточности и/или обострение симптомов ишемической болезни сердца. В связи с этим, терапия препаратом Рибавирин Канон должна назначаться пациентам с этими заболеваниями только после соответствующего обследования. В случае какого-либо ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение должно быть прекращено. Пациентам, у которых еще до начала проведения данной терапии выявлялись нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, рекомендуется проводить электрокардиографическое исследование до и в процессе терапии. Нарушения ритма сердца (в основном наджелудочковая аритмия) обычно хорошо поддаются купированию обычными средствами, однако в отдельных случаях может потребоваться отмена противовирусной терапии. Нарушение со стороны поджелудочной железы. Необходимо проинформировать пациентов о возможном развитии симптомов панкреатита. В случае подтверждения диагноза, комбинированную терапию следует прекратить. Острая гиперчувствительность. При остром проявлении гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) применение препарата Рибавирин Канон следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Транзиторные кожные высыпания не служат основанием для прерывания лечения. Функция почек. Вне зависимости от возраста

до начала применения препарата Рибавирин Канон необходимо определять состояние функции почек. Функция печени. Все пациенты, у которых на фоне лечения развиваются тяжелые нарушения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением. Лечение следует прекратить, если у пациента будет отмечено увеличение времени свертывания крови и изменение других показателей свертывающей системы крови, что может указывать на декомпенсацию печени. У ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов с хроническим гепатитом С, следует периодически оценивать функцию печени по шкале Чайлд-Пью. При наступлении декомпенсации функции печени терапию препаратами против вирусного гепатита следует немедленно прекратить. Нарушения со стороны зубов и периодонта. Сухость оболочки полости рта при длительной комбинированной терапии рибавирином и интерфероном альфа-2b может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта, в связи с чем рекомендуется регулярно проходить осмотр у стоматолога. Нарушения со стороны органа зрения. Все пациенты перед началом терапии данным препаратом должны проходить офтальмологический осмотр. Если у пациента будет отмечено появление какого-либо нового офтальмологического нарушения или ухудшится состояние уже имевшегося заболевания, то комбинированную терапию с интерферонами альфа следует отменить.

Нарушения со стороны щитовидной железы. До начала терапии пэгинтерфероном альфа-2b необходимо определять концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ). При появлении на фоне терапии симптомов возможной дисфункции щитовидной железы следует определять концентрацию ТТГ. При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию препаратом Рибавирин Канон и пэгинтерфероном альфа-2b можно продолжить, если есть возможность медикаментозно поддерживать концентрацию ТТГ в пределах нормальных значений. При невозможности достижения медикаментозной компенсации нарушенной функции щитовидной железы комбинированную терапию следует отменить. У детей и подростков каждые 3 месяца следует исследовать функцию щитовидной железы. Лабораторные исследования. Перед началом лечения всем пациентам следует провести клинический анализ крови, анализ электролитов, определение содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке, функциональные пробы печени. Нормальными значениями, при которых можно начинать терапию препаратом Рибавирин Канон, являются: $Hb \geq 120$ г/л (женщины), ≥ 130 г/л (мужчины), ≥ 110 г/л (девочки), ≥ 120 г/л (мальчики); тромбоциты ≥ 100000 /мм³, нейтрофилы ≥ 1500 /мм³. Затем лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой, 4-ой и 8-ой неделях лечения и далее регулярно, по мере необходимости. Периодически на фоне лечения следует определять концентрацию РНК ВГС. Применение

у детей и подростков. На фоне курса лечения продолжительностью до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет часто наблюдались потеря массы тела и задержка роста. По возможности лечение следует проводить после пубертатного скачка роста. Данные о долговременном влиянии на половое созревание отсутствуют. Необходимо тщательно взвесить ожидаемую пользу от лечения с учетом данных о безопасности у детей и подростков. Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, обратимость которой остается неясной. Следует взвесить риск относительно характеристик заболевания у ребенка, таких как прогрессирование заболевания (особенно фиброз), сопутствующих заболеваний, которые могут ускорить прогрессирование основного, а также прогностических факторов ответа на лечение (генотип ВГС, вирусная нагрузка).

Влияние на способность управлять транспортным средством, другими механизмами

В период лечения препаратом Рибавирин Канон лицам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию, необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 200 мг. По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2, 3, 6, 9, 12 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. www.canonpharma.ru

Директор по регистрации лекарственных средств

ЗАО «Канонфарма продакшн»



Г. У. Сетдекова