

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**11.01.2019 № 81**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/9527/91/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**18.10.2023 № 1808**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ВІРОРІВ®**  
**(VIRORIB®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* рибавірин;

1 капсула містить рибавіріну 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

тверда желатинова капсула: желатин, вода очищена, патентований синій V (E 131), кармоїзин (E 122), титану діоксид (E 171), понсо 4R (E 124), жовтий захід FCF (E 110).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* капсули з корпусом рожевого кольору та кришечкою фіолетового кольору, що містять порошок білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди і нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Код АТХ J05A B04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Рибавірин є синтетичним аналогом нуклеозидів, активний *in vitro* відносно деяких РНК- і ДНК-вірусів. Механізм, завдяки якому рибавірин у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b впливає на вірус гепатиту С, невідомий. Монотерапія рибавірином хронічного гепатиту С не призводить до елімінації вірусу (РНК-вірусу гепатиту С) або покращання гістологічної картини печінки після 6–12 місяців терапії та протягом 6 місяців періоду подальшого спостереження. Однак комбінація рибавіріну з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b у клінічних випробуваннях призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b.

*Фармакокінетика.*

Рибавірин легко всмоктується після прийому внутрішньо разової дози ( $T_{max} = 1,5$  години) і швидко розподіляється по організму. Фаза виведення з організму є досить тривалою. Напівперіоди всмоктування, розподілу та виведення разової дози становлять 0,05; 3,73 та 79 годин відповідно. Рибавірин всмоктується інтенсивно; лише близько 10 % міченої дози

виводиться з фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45–65 %, що, можливо, пов'язано з метаболізмом першого проходження. Існує лінійна залежність між дозою та показником біодоступності ( $AUC_{tf}$ ) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1 200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 5000 л. Рибавірін не зв'язується з білками плазми крові.

Перенесення рибавіріну неплазмовим шляхом було досліджено особливо детально щодо еритроцитів; було показано, що загалом транспорт відбувається з участю зрівноважувального нуклеозидного переносника типу  $e_s$ . Цей вид переносника наявний практично в усіх типах клітин і може бути фактором, який зумовлює великий об'єм розподілу рибавіріну. Співвідношення концентрації рибавіріну цільна кров:плазма становить приблизно 60:1; надлишок рибавіріну у цільній крові існує у вигляді нуклеотидів рибавіріну, ізольованих в еритроцитах.

Рибавірін метаболізується двома шляхами: оборотне фосфорилування та деградаційне перетворення, куди входять дерибозилування та амідний гідроліз з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту. Сам рибавірін та його метаболіти – триазолкарбоксамід і триазолкарбонова кислота – виводяться з організму із сечею.

Для рибавіріну після його одноразового перорального застосування було продемонстровано високу фармакокінетичну мінливість як в одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин  $AUC$  і  $C_{max}$  в одного пацієнта приблизно становить 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого шляху і значним перенесенням у кровоносному руслі та за його межами.

При багаторазовому застосуванні рибавірін екстенсивно кумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності ( $AUC_{12h}$ ) при багаторазовому прийомі та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на добу) стаціонарна концентрація рибавіріну у плазмі крові досягалася до кінця 4-го тижня; при цьому вона становила приблизно 2,2 нг/мл. Після припинення прийому період напіввиведення становив приблизно 298 годин, що, можливо, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур.

Здатність проникати в сім'яну рідину. Вивчалася здатність рибавіріну проникати у сім'яну рідину. Концентрації рибавіріну в сім'яній рідині є приблизно в 2 рази вищими, ніж у сироватці крові. Проте системна експозиція рибавіріну у жінки після статевих контактів із чоловіком, який отримує лікування, залишається надзвичайно обмеженою порівняно з терапевтичними концентраціями рибавіріну у плазмі крові.

Вплив їжі. Біодоступність одноразової пероральної дози рибавіріну підвищується при одночасному вживанні їжі з високим вмістом жирів (обидва показники  $AUC_{tf}$  і  $C_{max}$  збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності відбувається за рахунок повільного транзиту або зміненого рН.

Функція нирок. У хворих із нирковою недостатністю фармакокінетика рибавіріну при одноразовому прийомі змінюється (показники  $AUC_{tf}$  і  $C_{max}$  збільшуються) порівняно з контролем (кліренс креатиніну > 90 мл/хв). Ця зміна передусім зумовлена зниженням дійсного кліренсу у таких хворих. Концентрації рибавіріну не зазнають суттєвих змін при гемодіалізі.

Функція печінки. Фармакокінетика рибавіріну при застосуванні одноразової дози хворим із печінковою недостатністю незначного, помірного або значного ступеня тяжкості (типи А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) є аналогічною фармакокінетиці рибавіріну у здорових добровольців у групі контролю.

Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$  років). Спеціального фармакокінетичного аналізу для пацієнтів літнього віку не проводили. Проте у проведених дослідженнях вік не був одним із основних факторів, які впливають на кінетику рибавіріну; основним таким фактором є функція нирок.

Діти.

Фармакокінетика рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або з інтерфероном  $\alpha$ -2b (нормалізованих за дозою) не відрізнялася у дорослих та дітей віком від 5 до 16 років.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

### *Терапія трьома препаратами.*

Віроріб® у комбінації з боцепревіром і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b показаний для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів (віком від 18 років) з компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували лікування, або якщо попереднє лікування було неефективним.

Слід ознайомитися з інструкціями для застосування пегінтерферону  $\alpha$ -2b і боцепревіру, якщо препарат Віроріб® застосовувати у комбінації з такими препаратами.

### *Терапія двома препаратами.*

Віроріб® показаний для лікування хронічного гепатиту С у дорослих, підлітків та дітей віком від 3 років; препарат слід застосовувати тільки у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b. Препарат Віроріб® не можна застосовувати як монотерапію.

Слід ознайомитися з інструкціями для застосування пегінтерферону  $\alpha$ -2b або інтерферону  $\alpha$ -2b, якщо препарат Віроріб® застосовувати у комбінації з такими препаратами.

Інформації про безпеку або ефективність застосування препарату Віроріб® з іншими формами інтерферону (тобто крім  $\alpha$ -2b) не існує.

### Пацієнти, які раніше не отримували лікування.

#### *Дорослі (віком від 18 років).*

Віроріб® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b або пегінтерфероном  $\alpha$ -2b для лікування хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування (у разі відсутності декомпенсації функції печінки, при підвищенні рівня АЛТ і при позитивному тесті на РНК вірусу гепатиту С (РНК-ВГС);
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b для лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів із компенсованим цирозом та/або клінічно стабільною супутньою ВІЛ-інфекцією.

### *Терапія двома препаратами.*

#### *Діти віком від 3 років, підлітки.*

Віроріб® показаний у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b для лікування хронічного гепатиту С у дітей віком від 3 років, а також підлітків, які раніше не отримували лікування, у разі відсутності декомпенсації функції печінки і при наявності РНК вірусу гепатиту С.

Якщо розглядається питання щодо відкладання лікування до досягнення дорослого віку, слід пам'ятати, що комбінована терапія індукує затримку росту, що може мати необоротний характер у деяких пацієнтів. Рішення про лікування слід приймати індивідуально для кожного пацієнта.

### Пацієнти, які раніше отримували лікування.

#### *Дорослі.*

Віроріб® показаний:

- у схемі лікування трьома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b і боцепревіром для лікування хронічного гепатиту С (генотип 1) у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попереднє лікування тільки  $\alpha$ -інтерфероном (пегільованим або непегільованим) або його комбінацією з рибавірином було неефективним;
- у схемі лікування двома препаратами: у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b для лікування хронічного гепатиту С у разі, якщо попередня монотерапія  $\alpha$ -інтерфероном спочатку була ефективною (нормалізація АЛТ до моменту закінчення курсу лікування), але згодом виник рецидив.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до рибавірину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Вагітність. Терапію не слід розпочинати, поки безпосередньо перед початком лікування не будуть отримані дані про негативний результат тесту на вагітність.

Чоловіки, жінки яких є вагітними.

Період годування груддю.

Тяжкі захворювання серця, включаючи нестабільні та неконтрольовані форми, які спостерігаються протягом 6 місяців до початку лікування.

Тяжкі виснажливі захворювання.

Хронічна ниркова недостатність або кліренс креатиніну < 50 мл/хв та/або стани, що потребують проведення гемодіалізу.

Тяжкі порушення функції печінки (ступінь В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) або декомпенсований цироз печінки.

Гемоглобінопатії (наприклад, таласемія, серпоподібно-клітинна анемія).

Призначення пегінтерферону  $\alpha$ -2b протипоказане пацієнтам, коінфікованим вірусом гепатиту С/ВІЛ із цирозом печінки та порушенням функції печінки  $\geq 6$  балів за класифікацією Чайлда-П'ю.

Наявність анамнестичних або клінічних даних про тяжкий психічний розлад, зокрема тяжку депресію, суїцидальні думки або спробу самогубства у дітей та підлітків.

Аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі (у зв'язку з комбінацією з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодій проводили з участю тільки дорослих пацієнтів.

За результатами досліджень *in vitro* на мікосомальних препаратах печінки людини, ферменти цитохрому P450 не беруть участь у метаболічних перетвореннях рибавіріну. Рибавірін не пригнічує ферменти цитохрому P450. Токсикологічні випробовування не дають підстави вважати, що рибавірін стимулює ферментативну активність печінки. Тому існує мінімальна імовірність для взаємодії з цитохромом P450.

Рибавірін, інгібуючи інозин монофосфат дегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіопрену із подальшим накопиченням 6-метилтіоінозин монофосфату, який асоційований із мієлотоксичністю у пацієнтів, які отримують лікування азатіоприном. Слід уникати застосування пегільованого  $\alpha$ -інтерферону і рибавіріну одночасно з азатіоприном. В індивідуальних випадках, коли перевага застосування рибавіріну одночасно з азатіоприном перевищує потенційний ризик, рекомендовано часто контролювати гематологічні показники в період одночасного застосування азатіоприну, щоб ідентифікувати ознаки мієлотоксичності, а при їх наявності – застосування цих препаратів слід припинити.

Не проводили дослідження взаємодії рибавіріну з іншими лікарськими засобами, крім пегінтерферону  $\alpha$ -2b, інтерферону  $\alpha$ -2b та антацидів.

**Інтерферон  $\alpha$ -2b.** У фармакокінетичних дослідженнях із застосуванням багатократних доз не спостерігалось фармакокінетичних взаємодій між рибавірином і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b.

**Антациди.** Біодоступність рибавіріну у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містив сполуки магнію та алюмінію або симетикон; показник  $AUC_{0-12}$  зменшувався на 14 %. Можливо, зниження біодоступності у цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавіріну або зміною рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

**Аналоги нуклеозидів.** Застосування нуклеозидних аналогів окремо або у комбінації з іншими нуклеозидами може призвести до розвитку лактоацидозу. Рибавірін *in vitro* підвищує вміст фосфорильованих метаболітів пуринових нуклеозидів. Цей ефект може потенціювати ризик виникнення лактоацидозу, спричиненого пуриновими аналогами нуклеозидів (наприклад, диданозином або абакавіром). Не рекомендовано одночасне застосування рибавіріну та диданозину. Зафіксовано випадки мітохондріальної токсичності (лактоацидоз і панкреатит), деякі з них були летальними.

Повідомляли про загострення анемії, спричиненої рибавірином, коли зидовудин застосовували як частину схеми лікування ВІЛ, хоча точний механізм ще не вивчений. Через підвищений ризик розвитку анемії рибавірин не рекомендується застосовувати разом із зидовудином. Слід переглянути схему сумісного прийому зидовудину та рибавірину на тлі високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), якщо спостерігається анемія. Це особливо важливо для пацієнтів, у яких уже виникала анемія при застосуванні зидовудину.

Можливість взаємодії з рибавірином зберігається протягом 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавірину) після припинення застосування у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Не спостерігалось взаємодії рибавірину з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази або інгібіторами протеази.

Опубліковано суперечливі дані щодо одночасного застосування абакавіру і рибавірину. Деякі дані вказують на ризик меншої відповіді на лікування пегільованим інтерфероном/рибавірином у пацієнтів з коінфекцією вірусу гепатиту С і ВІЛ, які отримують абакавір при антиретровірусній терапії. Слід вжити запобіжних заходів при одночасному застосуванні цих препаратів.

### ***Особливості застосування.***

Психічні захворювання та розлади з боку центральної нервової системи (ЦНС). У деяких пацієнтів під час комбінованої терапії рибавірином і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b і навіть протягом 6-місячного періоду спостереження після припинення такого лікування відзначалися тяжкі порушення з боку ЦНС, зокрема депресія, суїцидальні думки та спроби самогубства. Серед дітей та підлітків, яким проводили лікування рибавірином у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b, суїцидальні думки або спроби самогубства протягом лікування та 6-місячного періоду спостереження після лікування відзначалися частіше, ніж серед дорослих пацієнтів (2,4 % порівняно з 1 %). У дітей та підлітків, так само як і у дорослих пацієнтів, виникали інші психічні розлади (наприклад, депресія, емоційна лабільність та сонливість). При застосуванні  $\alpha$ -інтерферонів також спостерігалися інші розлади з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку (іноді спрямовану проти інших людей, наприклад, думки про вбивство), біполярний розлад, манії, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу.

Пацієнтам необхідне ретельне спостереження для виявлення будь-яких ознак або симптомів психічних розладів. У разі появи таких симптомів лікар, який призначив лікування, має оцінити потенційну серйозність таких небажаних ефектів та потребу у проведенні відповідного лікування. Якщо симптоми з боку психіки не зникнуть або навіть посиляться, а також якщо з'являться суїцидальні думки або думки про вбивство, рекомендується припинити лікування препаратом Віроріб® у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b та, у разі необхідності, надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

*Пацієнти з наявністю в анамнезі або клінічними проявами тяжких психічних станів.* Якщо вирішено, що комбінована терапія препаратом Віроріб® і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b є необхідною для дорослих пацієнтів із клінічними або анамнестичними даними про тяжкі психічні стани, її слід розпочинати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та на тлі терапевтичного ведення психічного стану.

Застосування препарату Віроріб® і пегінтерферону  $\alpha$ -2b або інтерферону  $\alpha$ -2b для лікування дітей та підлітків із клінічними або анамнестичними даними про тяжкий психічний розлад протипоказане.

*Пацієнти, які вживають/зловживають психоактивними речовинами.* У пацієнтів із вірусним гепатитом С, які одночасно вживають психоактивні речовини (включаючи алкоголь, маріхуану), існує високий ризик розвитку порушень з боку психіки або загострення існуючого порушення психіки при лікуванні  $\alpha$ -інтерфероном. Якщо для таких пацієнтів лікування  $\alpha$ -інтерфероном є необхідним, наявність психічних супутніх захворювань і потенціал для застосування інших речовин слід ретельно оцінити і вжити відповідних заходів перед початком терапії. Якщо необхідно (для оцінки стану, лікування і подальшого спостереження), слід розглянути питання про міждисциплінарний підхід, включаючи психолога або нарколога. Стан пацієнта слід ретельно контролювати під час терапії, а також після припинення лікування. Рекомендовано раннє втручання щодо повторного виникнення або розвитку психічних порушень і застосування

психоактивних речовин.

Гемоліз. Є клінічні дані щодо зниження рівня гемоглобіну у дорослих пацієнтів (< 10 г/дл) та у дітей та підлітків, які лікувалися рибавірином у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b. Хоча рибавірин не має безпосереднього впливу на серцево-судинну систему, анемія, пов'язана з прийомом рибавірину, може впливати на функцію серця та/або загострювати симптоми коронарного захворювання. Тому Віроріб® слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями серця. Слід оцінювати стан серцево-судинної системи перед початком лікування та протягом терапії. У разі будь-яких ознак погіршення з боку серцево-судинної системи терапію необхідно припинити.

Серцево-судинна система. Дорослі пацієнти, які мають або мали застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, повинні 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 лікування. Немає даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам із серцево-судинним захворюванням в анамнезі.

Гіперчутливість негайного типу. При розвитку гострої реакції гіперчутливості (наприклад, кропив'янки, ангіоневротичного набряку, бронхоспазму, анафілаксії) застосування препарату Віроріб® слід негайно припинити та призначити відповідне лікування. Транзиторні висипання не є підставою для припинення лікування.

Офтальмологічні зміни. Рибавірин слід застосовувати у комбінації з  $\alpha$ -інтерферонами. У рідкісних випадках при проведенні комбінованого лікування за допомогою  $\alpha$ -інтерферонів відзначалися випадки ретинопатії, включаючи кровотечу у сітківці, ексудати сітківки, папілярний набряк, нейропатію зорового нерва та оклюзію артерії або вени сітківки, що може призвести до погіршення зору. Усім пацієнтам необхідно провести офтальмологічне обстеження перед початком лікування. Для пацієнта, у якого з'явилися ознаки захворювання очей або погіршився зір, потрібно невідкладно провести повне офтальмологічне обстеження. Для пацієнтів з існуючими офтальмологічними захворюваннями (наприклад, діабетична або гіпертензивна ретинопатія) під час комбінованого лікування за допомогою  $\alpha$ -інтерферонів необхідно періодично проводити офтальмологічне обстеження. Пацієнтам, у яких з'являться нові або посиляться існуючі офтальмологічні захворювання, необхідно припинити комбіноване лікування з  $\alpha$ -інтерферонами.

Функція печінки. Усі пацієнти, у яких протягом лікування виявили ознаки значного погіршення функції печінки, мають знаходитися під ретельним наглядом. Слід припинити терапію пацієнтам, у яких було виявлено підвищення коагуляції, що може вказувати на декомпенсацію печінки.

Потенціал посилення імуносупресії. Опубліковано повідомлення про панцитопенію і пригнічення кісткового мозку, що виникали впродовж 3–7 тижнів після застосування пегінтерферону і рибавірину одночасно з азатіоприном. Така мієлотоксичність зникла через 4–6 тижнів після відміни антивірусної терапії гепатиту С і одночасно азатіоприну, а також не виникала знову після повторного індивідуального застосування будь-якого з препаратів.

Коінфекція ВІЛ і вірусом гепатиту С.

*Мітохондріальна токсичність та лактоацидоз.* Необхідна обережність щодо пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та супутньою інфекцією вірусного гепатиту С, яким проводиться лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (особливо диданозином і ставудином) у комплексі з комбінацією рибавірину та інтерферону  $\alpha$ -2b. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які застосовують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, лікарі при лікуванні рибавірином мають ретельно контролювати маркери мітохондріальної токсичності та лактоацидозу. Зокрема, рибавірин не рекомендується приймати разом із диданозином та ставудином через ризик мітохондріальної токсичності та для обмеження ризику дублювання мітохондріальної токсичності відповідно.

*Декомпенсація функції печінки у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ і вірусом гепатиту С та прогресуючим цирозом.* У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією та прогресуючим цирозом, які отримують ВААРТ, може збільшуватися ризик розвитку декомпенсації функції печінки та

летального наслідку. Додаткове застосування  $\alpha$ -інтерферонів окремо або у комбінації з рибавірином підвищує вищезазначений ризик у даної категорії пацієнтів. Інші початкові фактори у пацієнтів із супутньою інфекцією, які можуть збільшувати ризик розвитку декомпенсації функції печінки, включають лікування диданозином та збільшення концентрації білірубіну у сироватці крові. За станом пацієнтів із супутньою інфекцією, яким проводиться як антиретровірусна терапія, так і лікування проти гепатиту, слід проводити ретельний нагляд та оцінювати під час лікування ступінь порушень функції печінки за класифікацією Чайлда-П'ю. У разі виникнення печінкової декомпенсації необхідно негайно припинити лікування гепатиту і провести повторну оцінку схеми антиретровірусної терапії.

*Гематологічні порушення у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ і вірусом гепатиту С.* У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, які отримують ВААРТ та лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, може збільшуватися ризик розвитку гематологічних порушень (наприклад, нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) порівняно з пацієнтами із вірусом гепатиту С. Більшість таких порушень зникає при зниженні дози, але необхідно проводити ретельний нагляд за гематологічними параметрами у таких пацієнтів. У пацієнтів, яких лікують рибавірином та зидовудином, збільшується ризик розвитку анемії, тому рибавірин не рекомендується застосовувати разом із зидовудином.

*Пацієнти зі зменшеною кількістю CD4-клітин.* Дані щодо ефективності та безпеки лікування пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, з рівнем CD4-клітин  $< 200$ /мкл є обмеженими. Лікування пацієнтів із низьким рівнем CD4-клітин необхідно проводити обережно.

Слід керуватися інструкцією для медичного застосування відповідних антиретровірусних препаратів, які застосовують разом із препаратами для лікування вірусного гепатиту С (для отримання інформації про токсичність кожного препарату та можливе посилення токсичності при сумісному застосуванні рибавірину і пегінтерферону  $\alpha$ -2b).

Дентальні та періодонтальні порушення. Повідомляли про розвиток дентальних та періодонтальних порушень (що можуть призводити до випадіння зубів) у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію рибавірином і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b. До того ж, сухість у роті може негативно впливати на зуби та слизову оболонку рота під час довготривалої комбінованої терапії рибавірином і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -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 якого вони мають ретельно споліскувати ротову порожнину.

Лабораторні дослідження. Усім хворим до початку терапії рекомендується проводити загальний аналіз крові (розгорнутий аналіз із визначенням лейкоцитарної формули) та біохімічний аналіз крові (електроліти, сироватковий креатинін, печінкові проби, сечова кислота). До початку комбінованої терапії прийнятними є такі початкові значення показників крові:

- гемоглобін дорослі:  $\geq 120$  г/л (жінки) та  $\geq 130$  г/л (чоловіки);  
діти та підлітки:  $\geq 110$  г/л (дівчата) та  $\geq 120$  г/л (хлопці);
- тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9$ /л;
- нейтрофіли  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л.

Лабораторні дослідження необхідно проводити на 2-му та 4-му тижні лікування, а надалі – згідно з клінічними показаннями. Періодично протягом лікування необхідно визначати рівень РНК-ВГС.

*Жінки репродуктивного віку.* Жінки, які отримують лікування, та жінки – статеві партнерки чоловіків, які отримують лікування, мають щомісячно протягом усього періоду лікування та протягом 4 місяців та 7 місяців відповідно після завершення лікування проводити тести на вагітність, оскільки рибавірин не можна застосовувати вагітним.

При застосуванні рибавірину можливе збільшення концентрації сечової кислоти через гемоліз еритроцитів, тому необхідно ретельно спостерігати за схильними до цього захворювання пацієнтами для виявлення можливих ознак подагри.

*Допоміжні речовини.*

Препарат містить лактозу. У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить понсо 4R (E 124), жовтий захід FCF (E 110), кармоїзин (E 122), що може спричинити виникнення алергічних реакцій.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Застосування препарату Віроріб® протипоказане у період вагітності.

*Годування груддю.* Невідомо, чи проникає рибавірин у грудне молоко людини. Через можливий розвиток побічних реакцій у дитини годування груддю необхідно припинити до початку лікування.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок.

*Жінки (пацієнтки).* Віроріб® не можна застосовувати вагітним. Для запобігання вагітності пацієнтки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції. Терапію не слід розпочинати, поки не буде отримано негативний результат тесту на вагітність. Жінки репродуктивного віку та їхні статеві партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування та протягом 9 місяців після завершення лікування; протягом цього періоду потрібно щомісячно проводити стандартний тест на вагітність. Якщо жінка завагітніє під час лікування або протягом 9 місяців після завершення лікування, то їй потрібно надати інформацію про значний ризик тератогенної дії рибавірину на плід.

*Чоловіки (пацієнти) і їхні партнерки.* Слід користуватися ефективними засобами контрацепції для попередження вагітності у партнерок чоловіків, які лікуються препаратом Віроріб®. Рибавірин накопичується у клітинах і дуже повільно виводиться з організму. Залишається невідомим можливий тератогенний або генотоксичний вплив рибавірину, який міститься у спермі, на ембріон/плід. Хоча проспективне спостереження приблизно 300 вагітностей із впливом рибавірину через батька не виявило ні підвищеного ризику виникнення вад розвитку, порівняно із загальною популяцією, ні жодної конкретної закономірності, чоловікам (пацієнтам) та їхнім статевим партнеркам дітородного віку під час лікування рибавірином та протягом 6 місяців після його завершення слід застосовувати ефективний метод контрацепції. Протягом цього періоду потрібно щомісячно проводити стандартний тест на вагітність. Чоловіки, чий партнерки вагітні, повинні бути проінформовані про необхідність використання презерватива для мінімізації потрапляння рибавірину в організм жінки.

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

Рибавірин не впливає або чинить лише незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, але при його комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b може змінюватися така здатність. Тому пацієнтам, у яких під час лікування з'явилися втома, сонливість або сплутаність свідомості, рекомендується уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

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

Віроріб® необхідно застосовувати у комбінації або з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, або з інтерфероном  $\alpha$ -2b (схема лікування двома препаратами), або – дорослим пацієнтам з хронічним гепатитом С (генотип 1) – у комбінації з боцепревіром і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b (схема лікування трьома препаратами).

При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також інструкціями для медичного застосування боцепревіру, пегінтерферону  $\alpha$ -2b або інтерферону  $\alpha$ -2b.

Дозування.

Доза препарату Віроріб® залежить від маси тіла пацієнта. Віроріб®, капсули, приймати внутрішньо, з їжею, щоденно, за 2 прийоми (вранці та ввечері).

*Дорослі пацієнти.*

Доза препарату Віроріб® залежить від маси тіла пацієнта (див. таблицю 1).



Віроріб® необхідно застосовувати у комбінації або з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b (1,5 мкг/кг/тиждень), або з інтерфероном  $\alpha$ -2b (3 млн МО 3 рази на тиждень). Режим комбінованої терапії визначає лікар індивідуально з урахуванням очікуваної ефективності та безпеки обраної комбінації.

Таблиця 1. Доза препарату Віроріб® (залежно від маси тіла) для пацієнтів із моноінфекцією вірусом гепатиту С або коінфекцією вірусом гепатиту С і ВІЛ, а також незалежно від генотипу.

Маса тіла пацієнта (кг)	Добова доза препарату Віроріб®	Кількість капсул по 200 мг
< 65	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65–80	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
81–105	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Тривалість терапії у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Схема лікування трьома препаратами.

Слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування боцепревіру і пегінтерферону  $\alpha$ -2b.

Схема лікування двома препаратами (з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b).

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С генотипу 1, у яких не відбувалося зменшення РНК-ВГС до рівня нижче рівня визначення, або у яких не досягалася адекватна вірусологічна відповідь після 4 або 12 тижнів лікування, вірогідність розвитку стійкої вірусологічної відповіді є дуже низькою, тому таким пацієнтам рекомендується припинити це лікування.

Генотип 1.

Пацієнтам, у яких досягнута відсутність РНК вірусу гепатиту С через 12 тижнів лікування, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (у цілому 48 тижнів).

Для пацієнтів, у яких через 12 тижнів лікування рівень РНК-ВГС зменшився на  $\geq 2$  log порівняно з початковим періодом, потрібно провести повторну оцінку на 24 тижні лікування і якщо рівень РНК-ВГС буде нижчим рівня визначення, необхідно провести повний курс лікування (тобто загалом 48 тижнів). Проте якщо через 24 тижні лікування рівень РНК-ВГС буде все ще перевищувати рівень визначення, необхідно припинити лікування.

Для підгрупи пацієнтів з інфекцією генотипу 1 та низьким вірусним навантаженням ( $< 600000$  МО/мл), у яких через 4 тижні лікування не виявляється РНК-ВГС і через 24 тижні лікування результат аналізу на виявлення РНК-ВГС залишається негативним, лікування можна або припинити після цих 24 тижнів, або продовжити протягом ще 24 тижнів (тобто загальна тривалість лікування – 48 тижнів). Але при 24-тижневій загальній тривалості лікування може збільшуватися ризик рецидиву порівняно із 48-тижневою тривалістю лікування.

Генотип 2 або 3. Рекомендована тривалість лікування становить 24 тижні для всіх пацієнтів, крім пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, лікування яких потрібно проводити протягом 48 тижнів.

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 із генотипом 1.

Тривалість терапії у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту С і ВІЛ, які раніше не отримували лікування.

Схема лікування двома препаратами. Для пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією рекомендована тривалість лікування препаратом Віроріб® у дозі, залежній від маси тіла (див. таблицю 1), становить 48 тижнів незалежно від генотипу.

Прогнозування розвитку або відсутності відповіді у пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту С і ВІЛ, які раніше не отримували лікування.

Рання вірусологічна відповідь на 12-му тижні лікування (зниження вірусологічного навантаження на 2 log або рівень РНК-ВГС нижче рівня визначення) є прогностичним фактором щодо розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У групі негативного прогнозу (пацієнти, які не

продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 99 % пацієнтів (67 пацієнтів із 68) не отримали стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованої терапії рибавірином із пегінтерфероном  $\alpha$ -2b. У групі позитивного прогнозу (пацієнти, які продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 50 % пацієнтів (52 пацієнти зі 104) отримали стійку вірусологічну відповідь при застосуванні комбінованої терапії.

Тривалість лікування при повторному лікуванні.

Схема лікування трьома препаратами. Слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування боцепревіру і пегінтерферону  $\alpha$ -2b.

Схема лікування двома препаратами (з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b).

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді. Усім пацієнтам незалежно від генотипу вірусу, у яких через 12 тижнів лікування відбулося зменшення РНК-ВГС до рівня нижче рівня визначення, необхідно провести 48-тижневий курс лікування. При проведенні повторного лікування у пацієнтів, у яких через 12 тижнів лікування відсутня вірусологічна відповідь (тобто величина РНК-ВГС не зменшилася до рівня нижче рівня визначення), імовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді через 48 тижнів лікування є дуже низькою. Для пацієнтів із вірусом генотипу 1, у яких відсутня реакція на лікування, доцільність повторного лікування тривалістю понад 48 тижнів не вивчали при проведенні комбінованої терапії за допомогою пегільованого інтерферону  $\alpha$ -2b та рибавірину.

Застосування препарату Віроріб<sup>®</sup>, капсули, у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b (тільки у схемі лікування двома препаратами).

Тривалість терапії при застосуванні інтерферону  $\alpha$ -2b.

На підставі результатів клінічних досліджень рекомендована тривалість лікування становить не менше 6 місяців. Під час клінічних досліджень, у яких лікування тривало протягом 1 року, у пацієнтів, у яких не досягалася вірусологічна відповідь після 6 місяців лікування (РНК вірусу гепатиту С нижче рівня виявлення), імовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді (РНК вірусу гепатиту С нижче рівня виявлення) упродовж 6 місяців після закінчення курсу терапії була дуже низькою.

Генотип 1. Для пацієнтів, у яких після 6 місяців лікування не виявляється РНК-ВГС, необхідно продовжувати лікування протягом наступних 6 місяців (тобто загалом протягом 1 року).

Будь-який інший генотип. Для пацієнтів, у яких після 6 місяців лікування не виявляється РНК-ВГС, рішення про продовження лікування до 1 року базується на інших прогностичних факторах (наприклад, вік пацієнта > 40 років, чоловіча стать, мостоподібний фіброз печінки).

Діти (схема лікування двома препаратами).

Препарат Віроріб<sup>®</sup> можна застосовувати дітям, маса тіла яких не менше 47 кг і які можуть ковтати капсули.

Дозу препарату Віроріб<sup>®</sup> для дітей і підлітків слід визначати за масою тіла, а дозу пегінтерферону  $\alpha$ -2b та інтерферону  $\alpha$ -2b визначати за площею поверхні тіла.

Дозування для дітей при комбінованому лікуванні з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b.

Віроріб<sup>®</sup> у дозі 15 мг/кг на добу рекомендується застосовувати у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b для підшкірного введення у дозі 60 мкг/м<sup>2</sup> на тиждень (таблиця 2).

Дозування для дітей при комбінованому лікуванні з інтерфероном  $\alpha$ -2b.

У клінічних дослідженнях, проведених для цієї групи пацієнтів, рибавірин та інтерферон  $\alpha$ -2b застосовували відповідно у дозах 15 мг/кг на добу та 3 млн МО/м<sup>2</sup> 3 рази на тиждень (таблиця 2).

Таблиця 2. Доза препарату Віроріб<sup>®</sup> для дітей і підлітків залежно від маси тіла при його застосуванні у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b або пегінтерфероном  $\alpha$ -2b

Маса тіла пацієнта (кг)	Добова доза препарату Віроріб <sup>®</sup>	Кількість капсул по 200 мг
47–49	600 мг	3 (1 вранці, 2 ввечері)
50–65	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
> 65	Відповідає дозуванню для дорослих (таблиця 1)	

*Тривалість лікування дітей та підлітків.*

**Генотип 1.** Рекомендована тривалість лікування становить 1 рік. Дітям і підліткам, яким проводиться лікування інтерфероном  $\alpha$ -2b (пегільованим або непегільованим) у комбінації з препаратом Віроріб<sup>®</sup>, рекомендується відмінити таке лікування, якщо через 12 тижнів лікування рівні РНК вірусу гепатиту С понижені на  $< 2 \log_{10}$  порівняно з початковим показником або якщо через 24 тижні лікування все ще виявляється РНК-ВГС.

**Генотип 2 або 3.** Рекомендована тривалість лікування становить 24 тижні.

**Генотип 4.** Рекомендована тривалість лікування становить 1 рік. Дітям і підліткам, яким проводиться лікування пегінтерфероном  $\alpha$ -2b у комбінації з препаратом Віроріб<sup>®</sup>, рекомендується відмінити таке лікування, якщо через 12 тижнів лікування рівень РНК-ВГС зменшився на  $< 2 \log_{10}$  порівняно з початковим показником або якщо через 24 тижні лікування все ще виявляється РНК-ВГС.

*Модифікація дози для всіх пацієнтів.*

*Комбінована терапія.*

При виникненні тяжкої форми побічних реакцій або патологічних відхилень у лабораторних показниках під час проведення комбінованої терапії препаратом Віроріб<sup>®</sup> і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b чи препаратом Віроріб<sup>®</sup>, пегінтерфероном  $\alpha$ -2b і боцепревіром слід модифікувати дозу (як вказано у таблиці 3) до зникнення побічних реакцій. Зниження дози боцепревіру не рекомендоване. Оскільки дотримання схеми лікування може бути важливим для результату терапії, доза має бути збережена максимально близькою до рекомендованої стандартної дози. Не можна виключити потенційну негативну дію зниження дози рибавіріну на результати ефективності.

Таблиця 3. Рекомендації щодо корекції дози залежно від лабораторних параметрів

Лабораторні параметри	Зниження добової дози тільки препарату Віроріб <sup>®</sup> (див. примітку 1), якщо:	Зниження дози тільки пегінтерферону $\alpha$ -2b або інтерферону $\alpha$ -2b (див. примітку 2), якщо:	Припинення комбінованого лікування у разі виявлення зазначеної нижче величини: **
Гемоглобін (дорослі пацієнти без захворювання серця)	$< 100$ г/л	-	$< 85$ г/л
Гемоглобін (дорослі пацієнти із захворюванням серця в анамнезі, яке має стабільний перебіг)	Вміст гемоглобіну зменшився на $\geq 20$ г/л протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		$< 120$ г/л через 4 тижні лікування після зниження дози
Лейкоцити	-	$< 1,5 \times 10^9$ /л	$< 1,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофіли	-	$< 0,75 \times 10^9$ /л	$< 0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоцити	-	$< 50 \times 10^9$ /л (дорослі) $< 70 \times 10^9$ /л (діти та підлітки)	$< 25 \times 10^9$ /л (дорослі) $< 50 \times 10^9$ /л (діти та підлітки)
Білірубін прямий	-	-	$2,5 \times \text{ВМН}^*$
Білірубін непрямий	$> 5$ мг/дл	-	$> 4$ мг/дл (дорослі) $> 5$ мг/дл

			(більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування інтерфероном $\alpha$ -2b) або > 4 мг/дл (більше 4 тижнів) (діти та підлітки, яким проводиться лікування пегінтерфероном $\alpha$ -2b)
Креатинін (сироватка крові)	-	-	> 2,0 мг/дл
Кліренс креатиніну	-	-	Припинення застосування препарату Віроріб <sup>®</sup> , якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв
АЛТ/АСТ	-	-	2 × значення початкового рівня та > 10 × ВМН**

\* ВМН – верхня межа норми.

\*\* Слід керуватися інструкціями для медичного застосування для пегінтерферону  $\alpha$ -2b або інтерферону  $\alpha$ -2b щодо рекомендацій стосовно зміни дози та припинення застосування інтерферону  $\alpha$ -2b та пегільованого інтерферону  $\alpha$ -2b.

Примітка 1. Для дорослих пацієнтів перший раз дозу препарату Віроріб<sup>®</sup> зменшувати на 200 мг на добу (за винятком пацієнтів, які приймають дозу 1400 мг; для них дозу необхідно зменшити на 400 мг на добу). У разі необхідності дозу слід зменшити ще на 200 мг на добу. Пацієнтам, яким зменшили дозу препарату Віроріб<sup>®</sup> до 600 мг на добу, слід приймати 1 капсулу 200 мг вранці та 2 капсули по 200 мг ввечері. Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом Віроріб<sup>®</sup> у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, перший раз дозу препарату Віроріб<sup>®</sup> слід зменшити до 12 мг/кг на добу, а другий раз – до 8 мг/кг на добу. Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом Віроріб<sup>®</sup> у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b, дозу препарату Віроріб<sup>®</sup> зменшувати до 7,5 мг/кг на добу.

Примітка 2. Для дорослих пацієнтів, яким проводиться лікування препаратом Віроріб<sup>®</sup> у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, перший раз дозу пегінтерферону  $\alpha$ -2b зменшувати до 1 мкг/кг на тиждень. При необхідності дозу пегінтерферону  $\alpha$ -2b зменшувати до 0,5 мкг/кг на тиждень.

Для дітей та підлітків, яким проводиться лікування препаратом Віроріб<sup>®</sup> у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, перший раз дозу пегінтерферону  $\alpha$ -2b зменшувати до 40 мкг/м<sup>2</sup> на тиждень, а другий раз дозу пегінтерферону  $\alpha$ -2b зменшувати до 20 мкг/м<sup>2</sup> на тиждень.

Для дорослих пацієнтів, а також для дітей і підлітків, яким проводиться лікування препаратом Віроріб<sup>®</sup> у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b, дозу інтерферону  $\alpha$ -2b зменшувати вдвічі.

*Окремі групи пацієнтів.*

*Застосування при порушенні функції нирок.* У зв'язку зі зниженням видимого кліренсу креатиніну у пацієнтів із порушенням функції нирок фармакокінетика рибавіріну у таких пацієнтів змінюється. Тому рекомендовано оцінювати функцію нирок у всіх пацієнтів до початку терапії препаратом Віроріб<sup>®</sup>. Пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 50 мл/хв не слід лікуватися препаратом Віроріб<sup>®</sup>. Пацієнтам із порушенням ниркової функції слід проводити ретельний огляд щодо розвитку анемії. Якщо концентрація креатиніну у сироватці крові збільшиться до > 2,0 мг/дл (таблиця 3), необхідно припинити застосування препарату Віроріб<sup>®</sup> та пегінтерферону  $\alpha$ -2b або інтерферону  $\alpha$ -2b.

*Застосування при порушенні функції печінки.* Фармакокінетичного впливу рибавіріну на функцію печінки не виявлено. Тому для пацієнтів із порушенням функції печінки модифікація дози препарату Віроріб® не потрібна. Застосування рибавіріну протипоказано при тяжкій дисфункції печінки або при декомпенсованому цирозі печінки.

*Застосування пацієнтам літнього віку (≥ 65 років).* Явної залежності фармакокінетики рибавіріну від віку немає. Однак, як і у молодших пацієнтів, рекомендовано оцінювати функцію нирок до початку терапії препаратом Віроріб®.

*Застосування пацієнтам віком до 18 років.* Віроріб® у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b призначати дітям віком від 3 років та підліткам. Вибір схеми лікування залежить від індивідуальних характеристик пацієнта. Безпеку та ефективність препарату Віроріб® у комбінації з іншими формами інтерферону (тобто крім  $\alpha$ -2b) для цієї категорії пацієнтів не оцінювали.

*Застосування пацієнтам із супутньою ВІЛ-інфекцією.* У пацієнтів, які отримують терапію нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази у комплексі з комбінацією рибавіріну з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b або інтерфероном  $\alpha$ -2b, може зростати ризик мітохондріальної токсичності, лактоацидозу та печінкової недостатності. При призначенні такої терапії слід також керуватися інструкцією для медичного застосування відповідних антиретровірусних препаратів.

### *Діти.*

#### Ріст і розвиток (діти і підлітки).

Упродовж курсу комбінованого лікування інтерфероном (стандартним і пегільованим)/рибавіріном тривалістю 48 тижнів у пацієнтів віком від 3 до 17 років часто спостерігалися зниження маси тіла та уповільнення росту. Наявні дані за тривалий період відносно лікування дітей комбінацією пегільованого інтерферону/рибавіріну свідчать про істотне уповільнення росту, незважаючи на те, що після припинення лікування пройшло 5 та більше років.

*Індивідуальна оцінка користі/ризиків у дітей.*

Очікувану користь при лікуванні слід ретельно зіставити з даними з безпеки, отриманими у клінічних дослідженнях з участю дітей і підлітків.

- Важливо враховувати, що комбінована терапія індукує затримку росту, що призводить до зниженого показника росту у деяких пацієнтів.
- Ризик слід зіставити з такими характеристиками захворювання у дитини як ознаки прогресування захворювання (особливо фіброз), супутні захворювання, які можуть негативно впливати на прогресування захворювання (наприклад, супутня ВІЛ-інфекція), а також із прогностичними чинниками відносно вірусологічної відповіді (генотип вірусу гепатиту С і вірусне навантаження).

Якщо можливо, лікування дитини слід проводити після пубертатного стрибка росту, щоб зменшити ризик затримки росту. Хоча дані обмежені, не спостерігалося ознак віддалених наслідків відносно статевого дозрівання протягом 5 років подальшого спостереження.

#### Додатковий моніторинг функції щитовидної залози у дітей і підлітків.

Є дані, що у частини дітей, які отримували лікування рибавіріном та інтерфероном  $\alpha$ -2b (пегільованим і непегільованим), спостерігалося підвищення рівня ТТГ та транзиторне зниження рівня гормону (нижче нижньої межі норми). Перед початком застосування інтерферону  $\alpha$ -2b слід визначити рівні ТТГ. При виявленні будь-якої патології з боку щитовидної залози рекомендується провести стандартне лікування. Якщо рівень ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні, можна розпочати лікування інтерфероном  $\alpha$ -2b (пегільованим і непегільованим). Спостерігалося порушення функції щитовидної залози в ході лікування рибавіріном і інтерфероном  $\alpha$ -2b, а також рибавіріном і пегінтерфероном  $\alpha$ -2b. При виявленні патології з боку щитовидної залози слід визначити тиреоїдний статус і провести відповідне лікування. У дітей і підлітків слід контролювати функцію щитовидної залози кожні 3 місяці (зокрема визначати рівень ТТГ).

### *Передозування.*

*Схема лікування трьома препаратами.* (Див. інструкцію на боцепревір).

*Схема лікування двома препаратами.* Відомий максимальний рівень передозування рибавірином становив 10 г (50 капсул по 200 мг) разом із 39 млн МО інтерферону  $\alpha$ -2b у вигляді розчину для ін'єкцій (13 підшкірних ін'єкцій по 3 млн МО). Таку кількість з метою самогубства прийняв пацієнт протягом дня. Пацієнт спостерігався 2 дні у відділенні невідкладної терапії; за цей час жодних побічних реакцій, пов'язаних із передозуванням, відзначено не було.

*Лікування:* відміна препарату, симптоматична терапія.

### ***Побічні реакції.***

Застосування рибавірину у комбінації з противірусними лікарськими засобами прямої дії.

На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих в ході клінічних досліджень із залученням дорослих пацієнтів, які отримували противірусні лікарські засоби прямої дії у поєднанні з рибавірином, було встановлено, що найчастішими побічними реакціями, асоційованими із рибавірином, були анемія, нудота, блювання, астенія, втома, безсоння, кашель, задишка, свербіж та шкірні висипи. Більшість цих побічних реакцій, окрім анемії, не були серйозними та зникали без припинення терапії.

#### *Дорослі.*

*Інфекції та інвазії:* вірусна інфекція, грип, простий герпес, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція (включаючи сепсис), інфекція респіраторних шляхів, інфекція нижніх респіраторних шляхів, фарингіт, бронхіт, пневмонія, риніт, синусит, середній отит, інфекції сечовивідних шляхів.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи):* новоутворення невизначене.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, гемолітична анемія, апластична анемія, лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, справжня еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, лімфаденопатія.

*З боку імунної системи:* медикаментозна гіперчутливість, реакції гострої гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксію, саркоїдоз, ревматоїдний артрит (вперше або загострення), синдром Фогта–Коянагі–Харада, системний червоний вовчак, васкуліт.

*З боку ендокринної системи:* гіпотиреоз, гіпертиреоз.

*Метаболічні порушення:* анорексія, посилення апетиту, гіперглікемія, цукровий діабет, гіперурикемія, гіпокальціємія, дегідратація, гіпертригліцеридемія.

*Психічні порушення:* депресія, апатія, плаксивість, неспокій, емоційна лабільність, агресивна поведінка, ажитація, гнів, зміна настрою, незвична поведінка, нервозність, напад паніки, сплутаність свідомості, безсоння, порушення сну, незвичні сни, суїцидальні думки, суїцид, думки про вбивство, спроба самогубства, психоз, галюцинації, манії, біполярний розлад, зниження лібідо, зміна розумового статусу.

*З боку нервової системи:* головний біль, мігрень, запаморочення, сухість у роті, втрата смакових відчуттів, дисгевзія, дисфонія, зниження концентрації уваги, амнезія, порушення пам'яті, атаксія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія, сонливість, погіршення уваги, тремор, нейропатія, периферична нейропатія, судоми, цереброваскулярна геморагія, цереброваскулярна ішемія, енцефалопатія, полінейропатія, лицьовий параліч, мононейропатія.

*З боку органів зору:* погіршення зору, нечіткість зору, порушення гостроти зору, зниження гостроти зору або звуження поля зору, кон'юнктивіт, подразнення очей, біль в очах, порушення з боку слізних залоз, сухість очей, крововилив у сітківку, ретинопатії (включаючи макулярний набряк), оклюзія артерії сітківки, оклюзія вени сітківки, неврит зорового нерва, папілярний набряк, ексудати сітківки, серозне відшарування сітківки.

*З боку органів слуху та рівноваги:* вертиго, ослаблення/втрата слуху, шум у вухах, біль у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* пальпітація, тахікардія, аритмія, інфаркт міокарда, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, перикардальний випіт, перикардит, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, васкуліт, периферична ішемія.

*З боку органів дихання:* задишка, закладеність носа, ринорея, носова кровотеча, порушення дихання, кашель, застій у дихальних шляхах, застій у синусах, посилення секреції верхніх дихальних шляхів, біль у горлі та у глотці, легеневий інфільтрат, пневмоніт, інтерстиціальний пневмоніт.

*З боку травного тракту:* стоматит, виразковий стоматит, виразки у роті, біль у роті, глосит, хейліт, гінгівіт, кровотеча ясен, пігментація язика, зубні порушення, порушення з боку періодонту, стоматологічні порушення, нудота, блювання, диспепсія, біль у животі, біль у правому верхньому квадранті живота, гастроєзофагеальний рефлюкс, здуття живота, метеоризм, коліт, діарея, часті рідкі випорожнення, запор, коліт, ішемічний коліт, виразковий коліт, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатомегалія, жовтяниця, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність (включаючи летальні випадки).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* облісіння, патологічні зміни структури волосся, порушення з боку нігтів, свербіж, сухість шкіри, висипання, макулопапульозний висип, еритематозний висип, псоріаз, посилення псоріазу, екзема, реакція фоточутливості, нічна пітливість, підвищена пітливість (гіпергідроз), дерматит, акне, фурункул, еритема, кропив'янка, порушення з боку шкіри, синець, шкірний саркоїдоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

*З боку опорно-рухової системи:* артралгія, артрит, біль у спині, біль у кінцівках, біль у кістках, кістково-м'язовий біль, міалгія, слабкість м'язів, рабдоміоліз, міозит, судоми м'язів.

*З боку сечовидільної системи:* часте сечовипускання, поліурія, патологічні зміни кольору сечі, ниркова недостатність, порушення функції нирок, нефротичний синдром.

*З боку репродуктивної системи:* жінки: аменорея, менорагія, порушення менструального циклу, дисменорея, біль у грудях, порушення з боку яєчників, вагінальні порушення; чоловіки: імпотенція, простатит, еректильна дисфункція, статева дисфункція (без уточнення).

*Системні порушення:* втома, озноб, пірексія, грипоподібні симптоми, астенія, дратівливість, біль у грудній клітці, дискомфорт у грудній клітці, периферичний набряк, нездужання, незвичне самопочуття, спрага, набряк обличчя.

*Результати обстежень:* зменшення маси тіла, серцевий шум.

#### Пацієнти із супутньою ВІЛ-інфекцією.

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, які приймали рибавірин у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, іншими побічними реакціями (які не спостерігалися у пацієнтів із моноінфекцією вірусного гепатиту С) були: оральний кандидоз, набута ліподистрофія, зниження кількості лімфоцитів CD4, зниження апетиту, збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, біль у спині, збільшення рівня амілази у крові, збільшення рівня молочної кислоти у крові, цитолітичний гепатит, підвищення рівня ліпази та біль у кінцівках.

#### *Мітохондріальна токсичність.*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, яким проводили високоактивну антиретровірусну терапію та комплексне лікування рибавірином для усунення супутньої інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, відзначалися випадки мітохондріальної токсичності та молочнокислого ацидозу.

#### *Лабораторні показники у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією.*

У пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією частіше виникали такі ознаки гематологічної токсичності як нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія, але у більшості випадків такі порушення зникали при зміні дози і не потребували дострокового припинення лікування. Гематологічні порушення частіше виникали у пацієнтів, які приймали рибавірин у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b, порівняно з пацієнтами, які приймали рибавірин у комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2b.

#### *Зменшення кількості лімфоцитів CD4.*

Лікування рибавірином у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b протягом перших 4 тижнів супроводжувалося зменшенням абсолютної кількості клітин CD4+, але при цьому відсоткова частка клітин CD4+ не зменшувалася. Таке зменшення абсолютної кількості клітин CD4+ було оборотним після зниження дози або припинення лікування. Застосування рибавірину у комбінації з пегінтерфероном  $\alpha$ -2b не супроводжувалося помітним негативним впливом на

контроль віремії ВІЛ протягом періоду лікування або подальшого спостереження. Дані про безпеку для пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією з показником CD4 < 200 клітин/мкл є обмеженими.

#### Діти.

Профіль побічних реакцій у дітей в основному схожий з таким у дорослих пацієнтів, але деякі побічні реакції є специфічними для дитячого віку і стосуються зниження маси тіла та затримки росту, оборотність яких невідома. Ступінь зниження росту був найбільшим у дітей препубертатного віку.

*Інфекції та інвазії:* вірусна інфекція, грип, оральний герпес, простий герпес, оперізувальний лишай, бактеріальна інфекція, грибкава інфекція, легенева інфекція, назофарингіт, фарингіт, стрептококовий фарингіт, середній отит, пневмонія, синусит, абсцес зуба, інфекція сечовивідних шляхів, вагініт, целюліт, аскаридоз, ентеробіоз.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи):* новоутворення невизначене.

*З боку крові та лімфатичної системи:* анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія.

*З боку ендокринної системи:* гіпотиреоз, гіпертиреоз, вірилізм.

*Метаболічні порушення:* анорексія, підвищення апетиту, зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперурикемія.

*Психічні порушення:* депресія, безсоння, емоційна лабільність, суїцидальні думки, думки про самогубство, спроби самогубства, агресія, сплутаність свідомості, схильність до афекту, зміна поведінки, ажитація, сомнамбулізм, тривожність, зміна настрою, неспокій, нервозність, порушення сну, незвичні сни, апатія, незвична поведінка, депресивний настрій, емоційні розлади, страх, нічні кошмари, гнів.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, гіперкінезія, тремор, дисфонія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія, зниження концентрації уваги, сонливість, погіршення уваги, погана якість сну, невралгія, летаргія, психомоторна гіперактивність.

*З боку органів зору:* кон'юнктивіт, біль в очах, патологічні зміни гостроти зору, порушення з боку слізних залоз, геморагія у кон'юнктиві, свербіж очей, кератит, нечіткість зору, фотофобія, серозне відшарування сітківки.

*З боку органів слуху:* вертиго.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, пальпітація, блідість, припливи, артеріальна гіпотензія.

*З боку системи дихання:* задишка, тахіпноє, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, подразнення у носі, ринорея, чхання, біль у горлі та глотці, тяжке дихання, дискомфорт у носі.

*З боку травного тракту:* біль у животі, біль у верхній частині живота, блювання, діарея, нудота, виразки у роті, виразковий стоматит, стоматит, афтозний стоматит, диспепсія, хейлоз, глосит, гастроєзофагеальний рефлюкс, ректальне порушення, шлунково-кишковий розлад, запор, часті рідкі випорожнення, зубний біль, порушення з боку зубів, дискомфорт у шлунку, біль у роті, гінгівіт, гастроентерит.

*З боку гепатобілярної системи:* порушення функції печінки, гепатомегалія.

*З боку шкіри:* облісіння, висипання, свербіж, реакція фоточутливості, макулопапульозний висип, екзема, гіпергідроз, акне, порушення з боку шкіри, порушення з боку нігтів, зміна кольору шкіри, сухість шкіри, еритема, синець, пігментація, atopічний дерматит, ексфоціація шкіри.

*З боку опорно-рухової системи:* артралгія, міалгія, кістково-м'язовий біль, біль у кінцівках, біль у спині, контрактура м'яза.

*З боку сечовидільної системи:* енурез, порушення сечовипускання, нетримання сечі, протеїнурія.

*З боку репродуктивної системи:* дівчата: аменорея, менорагія, порушення менструального циклу, вагінальні порушення, дисменорея; хлопці: біль у яєчках (тестикулах).

*Системні порушення:* втома, підвищена втомлюваність, озноб, пірексія, грипоподібні симптоми, астенія, нездужання, дратівливість, біль у грудній клітці, набряк, відчуття холоду, дискомфорт у грудній клітці, біль обличчя.



*Результати обстежень:* зменшення швидкості росту (знижений ріст та/або маса тіла для даного віку), збільшення рівня ТСГ (тиреоїдстимулюючий гормон) у крові, збільшення рівня тиреоглобуліну, наявність антитиреоїдних антитіл.

*Травми, отруєння та процедурні ускладнення:* забій, подряпини на шкірі.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 капсул у блістері або стрипі; по 10 блістерів або стрипів у картонній упаковці № 100 (10 × 10).

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

**Дата останнього перегляду.**

18.10.2023 № 1808