

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению препарата  
**Максвирин**  
(Maxvirin®)

**Состав:**

*действующее вещество:* рибавирин (ribavirin);

1 капсула содержит рибавирина 200 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая.

**Лекарственная форма.** Капсулы.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противовирусные средства прямого действия.  
Код АТС J05A B04.

**Клинические характеристики. Показания.**

Лечение хронического гепатита С только в составе комбинированной терапии с пегинтерфероном альфа-2b (взрослые в возрасте от 18 лет) или интерфероном альфа-2b (взрослые, дети в возрасте от 3 лет) при наличии компенсированного заболевания печени.

*Пациенты, ранее не получавшие лечение альфа-интерферонами.*

*Взрослые:* в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b при наличии повышенных уровней АЛТ и HCV-РНК в сыворотке крови.

*Дети в возрасте от 3 лет:* в комбинации с интерфероном альфа-2b при наличии HCV-РНК в сыворотке крови.

*Пациенты с рецидивом после лечения альфа-интерферонами.*

*Взрослые:* в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, которые получали монотерапию альфа-интерфероном с положительным эффектом (нормализацией АЛТ в конце лечения), но с последующим рецидивом.

**Противопоказания.**

- Гиперчувствительность к рибавирину или любому компоненту препарата;
- тяжелые заболевания сердца, включая нестабильные и неконтролируемые формы, которые наблюдаются как минимум на протяжении 6 месяцев до начала лечения;
- беременность;
- период кормления грудью;
- гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- тяжелые изнурительные заболевания, в том числе у пациентов с хронической почечной недостаточностью или с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин;
- тяжелое нарушение функции печени или некомпенсированный цирроз печени;
- детям и подросткам при наличии анамнестических или клинических данных о тяжелом психическом нарушении, особенно депрессии, суицидальных мыслях или попытке самоубийства;
- аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе (в связи с комбинацией с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b).

**Способ применения и дозы.**

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт лечения больных гепатитом С.

Препарат не следует применять как единственное терапевтическое средство лечения, так как рибавирин неэффективен в качестве монотерапии гепатита С.

Принимают внутрь с пищей ежедневно в два приема (утром и вечером). Доза препарата зависит от массы тела пациента (таблицы 1 и 2). Средство можно применять в комбинации как с пегинтерфероном альфа-2b, так и с интерфероном альфа-2b. Выбор режима комбинированной терапии проводится индивидуально, с учетом ожидаемой эффективности и безопасности выбранной комбинации. При назначении комбинированной терапии следует руководствоваться также Инструкцией для медицинского применения пегинтерферона альфа-2b или интерферона альфа-2b.

*Применение препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b.*

Таблица 1

препарата Максвирин (в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b)

| Масса тела пациента, кг | Суточная доза, мг | Количество капсул по 200 мг |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| <65                     | 800               | 4 (2 утром; 2 вечером)      |
| 65-85                   | 1000              | 5 (2 утром; 3 вечером)      |
| 86-105                  | 1200              | 6 (3 утром; 3 вечером)      |
| >105                    | 1400              | 7 (3 утром; 4 вечером)      |

*Продолжительность лечения.*

Прогнозирование развития стойкого вирусологического ответа: у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, которые не достигли вирусологического ответа на 12-й неделе лечения, вероятность развития стойкого вирусологического ответа очень низкая.

Генотип 1: пациенты, которые продемонстрировали вирусологический ответ на 12-й неделе лечения, терапию следует продолжать в течение последующих 9 месяцев (в целом 1 год).

Генотип 2 или 3: рекомендованная продолжительность лечения всех пациентов составляет 24 недели.

Генотип 4: считается, что пациенты, инфицированные вирусом генотипа 4, хуже поддаются лечению, тем не менее ограниченные клинические данные (n=66) выявили схожесть при лечении этих пациентов и пациентов с генотипом 1.

*Применение препарата в комбинации с интерфероном альфа-2b.*

Таблица 2

препарата Максвирин (в комбинации с интерфероном альфа-2b)

| Масса тела пациента, кг | Суточная доза, мг | Количество капсул по 200 мг |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| ≥ 75 кг                 | 1000              | 5 (2 утром; 3 вечером)      |
| < 75 кг                 | 1200              | 6 (3 утром; 3 вечером)      |

*Продолжительность лечения.*

На основе опыта клинических исследований рекомендованная продолжительность лечения составляет как минимум 6 месяцев. Во время проведения клинических исследований пациенты лечились на протяжении года. У пациентов, которые не достигли

вирусологического ответа после 6 месяцев терапии (HCV-РНК ниже уровня определения), вероятность развития стойкого вирусологического ответа (HCV-РНК ниже уровня определения через 6 месяцев после окончания курса терапии) была очень низкой.

Генотип 1: лечение продолжают на протяжении следующих 6 месяцев (в целом 1 год) у тех больных, у которых в конце первых 6 месяцев лечения произошла элиминация РНК вируса гепатита С из сыворотки крови.

Генотипы не-1: решение о продолжении терапии до 1 года у пациентов с отрицательным HCV-РНК после 6 месяцев лечения должно основываться на других прогностических факторах (например, возраст пациента старше 40 лет, мужской пол, наличие фиброза).

*Дети в возрасте от 3 лет* (пациентам, масса тела которых менее 25 кг или тем, которые не могут проглотить капсулы, назначают рибавирин в виде сиропа).

Доза препарата зависит также от массы тела пациента (таблица 3). Принимают внутрь с пищей ежедневно в 2 приема (утром и вечером). В этой возрастной группе рибавирин применяется в дозе 15 мг/кг/сут в комбинации с интерфероном альфа-2b (в дозе 3 млн МО/м<sup>2</sup> трижды в неделю).

Таблица 3

Дозы рибавирина для детей, рассчитанные в зависимости от массы тела

| Масса тела пациента, кг | Суточная доза, мг             | Количество капсул по 200 мг |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 25-36                   | 400                           | 2 (1 утром; 1 вечером)      |
| 37-49                   | 600                           | 3 (1 утром; 2 вечером)      |
| 50-65                   | 800                           | 4 (2 утром; 2 вечером)      |
| >65                     | Отвечает дозированию взрослых |                             |

*Продолжительность лечения детей.*

Генотип 1: рекомендованная продолжительность лечения составляет 1 год. Пациенты, которые не достигли вирусологического ответа\* на 12-й неделе лечения, едва ли будут иметь в дальнейшем стойкий вирусологический ответ (отрицательный прогностический уровень 96 %). Больным, которые не достигли вирусологического ответа на 12-й неделе, лечение следует отменить.

Генотип 2 или 3: рекомендованная продолжительность лечения всех пациентов составляет 24 недели.

\* Вирусологический ответ определяется как отсутствие HCV-РНК в крови на 12-й неделе лечения.

*Модификация дозы для всех пациентов (таблица. 4).*

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений лабораторных показателей во время терапии препаратом Максвирин и пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, необходимо скорректировать дозу каждого препарата до исчезновения нежелательных явлений. Если переносимость препаратов не улучшится после коррекции дозы, применение данных лекарственных средств может быть прекращено. На опыте клинических исследований была разработана схема модификации дозирования для комбинированной терапии. Нет данных о том, что переход на другой альфа-интерферон улучшит переносимость терапии.

Таблица 4

Рекомендации относительно коррекции дозы

| Лабораторные показатели                                                                                                    | Снижение только дозы препарата<br>Максвирин для взрослых до 600 мг/день*, для детей – до 7,5 мг/кг, если                               | Снижение только дозы пегинтерферона альфа-2b (для взрослых) или интерферона альфа-2b (для взрослых и детей) до ½терапевтической дозы, если | Прекращение комбинированной терапии, если                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Содержание гемоглобина                                                                                                     | < 10 г/дл                                                                                                                              | -                                                                                                                                          | < 8,5 г/дл                                                                   |
| Взрослые: содержание гемоглобина у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе при стабильном течении<br>Дети: не касается | Содержание гемоглобина снизилось на $\geq 2$ г/дл на протяжении любых 4 недель во время лечения (постоянное применение сниженной дозы) |                                                                                                                                            | < 12 г/дл через 4 недели после снижения дозы                                 |
| Количество лейкоцитов                                                                                                      | -                                                                                                                                      | $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                               | $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$                                                 |
| Количество нейтрофилов                                                                                                     | -                                                                                                                                      | $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                              | $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$                                                 |
| Количество тромбоцитов                                                                                                     | -                                                                                                                                      | $< 50 \times 10^9/\text{л}$ (взрослые)<br>$< 80 \times 10^9/\text{л}$ (дети)                                                               | $< 25 \times 10^9/\text{л}$ (взрослые)<br>$< 50 \times 10^9/\text{л}$ (дети) |
| Содержание прямого билирубина                                                                                              | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                          | 2,5 x ВГН**                                                                  |
| Содержание непрямого билирубина                                                                                            | $> 5$ мг/дл                                                                                                                            | -                                                                                                                                          | $> 4$ мг/дл (взрослые)<br>$> 5$ мг/дл (дети) (на протяжении $> 4$ недель)    |
| Содержание креатинина                                                                                                      | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                          | $> 2,0$ мг/дл                                                                |
| АЛТ/АСТ                                                                                                                    | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                          | 2 x значения начального уровня и $> 10$ x ВГН**                              |

\*Пациенты, которым снизили дозу Максвирин до 600 мг в день, должны принимать 1 капсулу 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером.

\*\*ВГН – верхняя граница нормы.

#### **Побочные реакции.**

При применении рекомендуемых доз рибавирина и пегинтерферона альфа-2b с частотой 5–10% сообщалось о таких нежелательных явлениях: повышенная потливость, боль в груди, боль в правом верхнем квадранте живота, парестезия, гипотиреозидизм, запор, диспепсия, тахикардия, ажитация, нервозность, менорагия, менструальные нарушения, непродуктивный кашель, ринит, нарушение вкуса, туманность зрения.

С частотой 2-5 % сообщалось о боли в месте инъекции, гиперемии, артериальной

гипотензии, нарушении слезоотделения, эритеме, недомогании, артериальной гипертензии, синкопе, спутанности сознания, гиперестезии, гипестезии, снижении либидо, треморе, головокружении, гипертиреозидизме, флатуленции, кровоточивости десен, глоссите, диарее, стоматите, язвенном стоматите, нарушении/потери слуха, шуме в ушах, ощущении сердцебиения, жажде, тромбоцитопении, агрессивном поведении, сонливости, herpes simplex, грибковой инфекции, аменорее, простатите, среднем отите, бронхите, заложенности носа, респираторных нарушениях, ринорее, синусите, экземе, нарушении структуры волос, реакции фоточувствительности, эритематозной сыпи, макулопапулезной сыпи, мигрени, конъюнктивите и лимфаденопатии.

Снижение концентрации гемоглобина до  $\geq 4$  г/дл наблюдалось у 30 % пациентов, которые лечились рибавирином и пегинтерфероном альфа-2b, и у 37% пациентов, лечившихся рибавирином и интерфероном альфа-2b. Снижение содержания гемоглобина до уровня ниже 10 г/дл наблюдается у 14 % взрослых пациентов и у 7% детей, которые получали рибавирин во время лечения в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b (только взрослые) или с интерфероном альфа-2b (взрослые и дети).

Большинство случаев анемии, нейтропении и тромбоцитопении были легкой степени тяжести (1–2-я степени по ВОЗ), несколько случаев более тяжелой нейтропении наблюдались у пациентов, которые лечились рибавирином и пегинтерфероном альфа-2b (3-я степень - у 21 % и 4-я степень по ВОЗ - у 7 %).

Тяжелые нарушения со стороны ЦНС, особенно депрессия, суицидальные мысли и попытки самоубийства, выявляли у некоторых пациентов во время комбинированной терапии рибавирином и пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. Среди детей суицидальные мысли или попытки самоубийства случались чаще, чем среди взрослых (2,4% по сравнению с 1%) на протяжении лечения и 6-месячного периода дальнейшего наблюдения после лечения. Как и у взрослых, так и у детей отмечали и другие побочные явления (например, депрессия, эмоциональная лабильность, сонливость). С применением альфа-интерферонов связывают возникновение и других нежелательных эффектов со стороны ЦНС, включая агрессивное поведение, спутанность сознания и нарушение ментального статуса.

С использованием рибавирина и интерферона альфа-2b редко связывали возникновение панкреатита, очень редко - апластической анемии.

Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсичный эпидермальный некролиз могут возникать при применении комбинированной терапии с пегинтерфероном альфа-2b.

Повышение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанное с повышенным гемолизом, отмечали у нескольких пациентов во время клинических испытаний с применением рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, но возвращение этих показателей к начальному уровню произошло в течение 4 недель после окончания терапии. У незначительного количества пациентов, у которых было выявлено повышение уровня мочевой кислоты, развилась клиника подагры, которая не требовала модификации дозы или прекращения лечения.

Профиль побочных реакций у детей в основном схож с таковыми у взрослых, но некоторые побочные реакции являются специфическими для детского возраста: задержка в увеличении роста и массы тела; чаще, чем у взрослых, возникали побочные эффекты со стороны ЦНС, боль в месте инъекции, лихорадка, анорексия, тошнота, эмоциональная лабильность. Очень редко у детей отмечали астению, повышение аппетита, нарушение поведения и внимания, нарушение сна, сомнамбулизм, боль в грудной клетке, неспецифические новообразования, отеки, недержание мочи, энурез, нарушение мочеиспускания, бактериальные инфекции, вирилизм, гастроэнтерит, гастроэзофагальный рефлюкс, зубную боль, зубной абсцесс, менструальные нарушения, тестикулярная боль, акне, изменение ногтей, изменение кожи (трофики, окраски), нарушение зрения.

Коррекции дозы требовали 30 % пациентов детского возраста, в основном в связи с развитием анемии и нейтропении.

### ***Передозировка.***

Известный максимальный уровень передозировки рибавирином во время проведения клинических испытаний составлял 10 г (50 капсул по 200 мг) и 39 млн МЕ интерферона альфа-2b в виде р-ра для инъекций (13 подкожных инъекций по 3 млн МЕ). Это количество с целью самоубийства принял пациент в течение дня. Пациент наблюдался в течение 2 дней в отделении неотложной терапии. За это время никаких нежелательных изменений, связанных с передозировкой, отмечено не было.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

**Беременность.** Препарат Максвирин нельзя назначать беременным. Перед началом применения препарата следует исключить наличие беременности.

Женщины детородного возраста и их половые партнеры должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время и на протяжении 6 месяцев (период, который равняется 15 периодам полувыведения препарата Максвирин) после лечения. Ежемесячно на протяжении всего этого периода женщины, которые получают лечение, должны проводить тесты на беременность. Если все же беременность наступает во время лечения или на протяжении 6-месячного периода после лечения, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного действия препарата на плод.

**Период кормления грудью.** Неизвестно, выделяется ли какой-нибудь компонент препарата Максвирин или пегинтерферона альфа-2b/интерферона альфа-2b в молоко. Из-за возможности неблагоприятного влияния препарата на ребенка кормление грудью необходимо прекратить до начала применения терапии.

**Дети.** Препарат можно применять в комбинации с интерфероном альфа-2b детям в возрасте старше 3 лет. Решение о начале комбинированной терапии следует принимать в каждом отдельном случае, учитывая как признаки прогрессирования болезни (активность воспалительного процесса в печени и фиброз), так и прогностические факторы развития вирусологического ответа, HCV-генотип и вирусную нагрузку.

**Рост и развитие.** Было выявлено линейную задержку роста и задержку в увеличении массы тела у некоторых детей, которые получали лечение на протяжении года. В связи с этим рекомендуется наблюдать за физическим развитием детей во время терапии и на протяжении 6 месяцев после окончания лечения. Катамнестических данных о влиянии на физическое и половое развитие нет.

**Особенности применения.** Применение рибавирина как монотерапии не является эффективным, поэтому препарат нельзя применять как единственное терапевтическое средство лечения гепатита С. Эффективность и безопасность применения комбинированной терапии были установлены только для рибавирина в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, раствором для инъекций. Различия в дозировании, пути введения и побочных эффектах существуют для разных торговых марок интерферонов. Поэтому только пегинтерферон альфа-2b или интерферон альфа-2b следует применять в комбинации с рибавирином.

Нет опыта применения препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b среди пациентов, которые имели рецидив после терапии рибавирином и интерфероном альфа-2b. Следует руководствоваться действующими рекомендациями относительно лечения при решении вопроса о необходимости биопсии печени до начала терапии.

**Гемолиз/анемия.** Снижение уровня гемоглобина <10 г/дл наблюдалось у 14 % пациентов, которые получали лечение рибавирином в комбинации с раствором интерферона альфа-

2b. Хотя рибавирин не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приемом этого препарата, может вызвать прогрессирование сердечной недостаточности и/или обострение симптомов коронарного заболевания. Поэтому терапию рибавирином в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или раствором интерферона альфа-2b назначают с осторожностью пациентам с заболеваниями сердца. Следует оценить состояние сердечно-сосудистой системы до начала лечения и на протяжении терапии. В случае выявления каких-либо признаков ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы терапию следует прекратить. Вследствие гемолиза может повышаться уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Поэтому, учитывая риск развития подагры, необходимо тщательно наблюдать за предрасположенными к этому заболеванию пациентами.

*Сердечно-сосудистая система.* Взрослые пациенты, которые имеют или имели застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и/или аритмию, должны находиться под постоянным наблюдением врача. Пациентам с заболеваниями сердца до начала и во время лечения рекомендуется проводить электрокардиографию. Аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются обычной терапии, но могут требовать прекращения терапии. Нет данных относительно применения комбинированной терапии детям и подросткам с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе.

*Гиперчувствительность немедленного типа.* При развитии острой реакции гиперчувствительности (например крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма, анафилаксии) применение препарата Максвирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или с раствором интерферона альфа-2b следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. Транзиторная кожная сыпь не является основанием для прекращения лечения.

*Применение при нарушении функции печени.* Фармакокинетического влияния рибавирина на функцию печени не выявлено. Поэтому для пациентов с печеночной недостаточностью модификации дозы препарата Максвирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или раствором интерферона альфа-2b не требуется. Гепатотоксичность, в том числе фатальная, наблюдалась редко при применении интерферона альфа-2b. Все пациенты, которые на протяжении лечения выявили признаки значительного ухудшения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением. Терапию необходимо прекратить в случае прогрессирования признаков и симптомов нарушения функции печени. Максвирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b противопоказан при тяжелой дисфункции печени или при декомпенсированном заболевании печени.

*Применение при нарушении функции почек.* В связи с выраженным снижением клиренса креатинина у пациентов с почечной дисфункцией фармакокинетика рибавирина у них нарушается. Поэтому рекомендовано контролировать функцию почек у всех пациентов до начала терапии препаратом. Пациентам с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин не должны проходить лечение препаратом (см. также таблицу 2).

*Применение для лечения больных пожилого возраста ( $\geq 65$  лет).* Явной зависимости фармакокинетики рибавирина от возраста нет. Однако как и у пациентов младших возрастных групп, рекомендовано оценивать функцию почек до начала терапии препаратом.

*Психические нарушения и центральная нервная система (ЦНС).* Если решено, что комбинированная терапия препаратом Максвирин и пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b является необходимой для взрослых пациентов с клиническими или анамнестическими данными о тяжелом психическом нарушении, ее необходимо начинать только после проведения соответствующей индивидуальной диагностики и на фоне терапевтического наблюдения психического состояния пациента. Применение рибавирина для лечения детей с клиническими или анамнестическими данными о тяжелом психиатрическом нарушении противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

При развитии тяжелых нейropsychических расстройств, особенно депрессии, применение

препарата в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b следует прервать.

При появлении психических нарушений или изменений со стороны ЦНС, в том числе клиники депрессии, за больными рекомендуется постоянно наблюдать на протяжении лечения и в период дальнейшего наблюдения, учитывая потенциальную серьезность подобных нежелательных явлений. При сохранении или росте симптомов или при выявлении суицидальных мыслей или агрессивного поведения, направленного на окружающих, рекомендуется прекратить лечение и оказать пациенту соответствующую психиатрическую помощь.

*Применение при ко-инфицировании ВИЧ и вирусом гепатита С.* У пациентов, получающих терапию нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы в комплексе с комбинацией рибавирина с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, может возрасти риск возникновения митохондриальной токсичности, лактоацидоза и печеночной недостаточности. При назначении такой терапии необходимо также руководствоваться инструкцией для медицинского применения соответствующих противовирусных препаратов.

У ко-инфицированных больных с циррозом, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), может возрасти риск возникновения печеночной декомпенсации и летального исхода. Дополнительное применение альфа-интерферонов отдельно или в комбинации с рибавирином повышает вышеуказанный риск у данной категории больных.

*Лабораторные исследования.* Всем больным до начала терапии и во время лечения (на 2-й и 4-й неделе и далее по необходимости) рекомендуется проводить общий анализ крови (развернутый анализ с определением лейкоцитарной формулы) и биохимический анализ крови (электролиты, сывороточный креатинин, печеночные пробы, мочевая кислота), исследование функции щитовидной железы. До начала комбинированной терапии приемлемыми являются следующие исходные значения показателей крови: гемоглобин, взрослые:  $\geq 120$  г/л у женщин и  $\geq 130$  г/л - у мужчин; дети:  $\geq 110$  г/л у девочек и  $\geq 120$  г/л - у мальчиков; тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9$ /л; нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; ТТГ в пределах нормы.

*Контроль функции щитовидной железы.* Приблизительно у 12 % детей, которые получали терапию рибавирином и интерфероном альфа-2b, наблюдалось повышение уровня ТТГ, у 4 % детей определялось транзиторное снижение ТТГ. До начала терапии интерфероном альфа-2b необходимо определять уровень ТТГ. Любые отклонения тиреоидной функции, которые были выявлены в это время, должны быть скорректированы традиционной терапией. Если уровень ТТГ удается поддерживать медикаментозной терапией на нормальном уровне, лечение интерфероном альфа-2b может быть начато. При появлении симптомов нарушения функции щитовидной железы при лечении альфа-интерфероном необходимо определить тиреоидный статус и провести соответствующее лечение. У детей следует контролировать функцию щитовидной железы каждые 3 месяца (например, определять уровень ТТГ).

*Эмбриотоксическое и тератогенное действие.* В исследованиях на животных рибавирин проявлял значительную эмбриотоксичность и/или тератогенное действие в дозах значительно ниже, чем рекомендованные для клинического применения (1:10, 1:20). Были зарегистрированы мальформация черепа, неба, глаз, челюсти, конечностей, скелета и желудочно-кишечного тракта. Количество случаев и тяжесть тератогенного влияния усиливалась при повышении дозы препарата.

Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. В исследованиях на животных рибавирин приводил к изменениям в составе спермы в дозах ниже рекомендованных для клинического применения. Неизвестно, может ли рибавирин, накапливающийся в сперме, оказать свойственное ему тератогенное или генотоксическое действие на человеческий эмбрион/плод.

*Пациенты-мужчины и их половые партнеры.* Следует придерживаться эффективных

средств контрацепции для предупреждения беременности у партнерш мужчин, которые получают Максвирин. Пациенты мужского пола и их партнерши детородного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции во время лечения и на протяжении 6-7 месяцев после окончания лечения. Ежемесячно на протяжении всего этого времени женщины - половые партнерши мужчин-пациентов должны проводить тесты на беременность. Мужчины-пациенты должны использовать презерватив для предотвращения попадания спермы, если их партнерша беременна.

***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Пациентам при появлении утомляемости, сонливости или спутанности сознания при терапии рекомендуется избегать управления автотранспортом или сложной техникой.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

По результатам исследований *in vitro* на микросомальных препаратах печени человека и животных, ферменты цитохрома P<sub>450</sub> не принимают участие в метаболических преобразованиях рибавирина. Рибавирин не угнетает ферменты цитохрома P<sub>450</sub>. Токсикологические исследования не дают основания считать, что рибавирин стимулирует ферментативную активность печени. Поэтому существует минимальная вероятность для взаимодействия с цитохромом P<sub>450</sub>.

Не проводилось исследования взаимодействия рибавирина с другими лекарственными средствами, кроме пегинтерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b и антацидов.

***Пегинтерферон альфа-2b и интерферон альфа-2b.*** По данным фармакокинетического исследования, при неоднократном совместном применении не было выявлено признаков взаимодействия между рибавирином и пегинтерфероном альфа-2 b или интерфероном альфа-2b.

***Антациды.*** Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг снижалась при одновременном приеме антацидного препарата, который содержал соединения магния и алюминия или симетикон; показатель AUC<sub>0-12</sub> уменьшился на 14 %. Вероятно, снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано задержкой транспортирования рибавирина или изменением pH. Считается, что это взаимодействие не имеет клинического значения.

***Аналоги нуклеозидов.*** Рибавирин *in vitro* выявил способность угнетать фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническая значимость этих данных до конца неизвестна.

Однако этот факт дает основание предположить, что конкурентное применение препарата Максвирин с зидовудином или ставудином может привести к повышению концентрации ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендовано тщательное мониторирование уровней концентрации РНК-ВИЧ в плазме крови больных, которые получают лечение препаратом Максвирин в комбинации с одним из этих двух средств. При повышении уровня концентрации РНК-ВИЧ в плазме крови применение препарата в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы следует пересмотреть.

Применение нуклеозидных аналогов отдельно или в комбинации с другими нуклеозидами может привести к развитию лактацидоза. Рибавирин *in vitro* повышает содержание фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может потенцировать риск возникновения лактацидоза, который вызван пуриновыми аналогами нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром).

У пациентов, инфицированных ВИЧ и получающих ВААРТ, возрастает риск возникновения лактоацидоза. Поэтому следует осторожно применять комбинированную терапию на фоне ВААРТ.

Возможность взаимодействия с рибавирином сохраняется на протяжении двух месяцев (5 периодов полувыведения рибавирина) после прекращения применения вследствие продолжительного периода полувыведения.

Свидетельств о взаимодействии рибавирина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеаз нет.

### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Максвирин (рибавирин) - синтетический аналог нуклеозидов, активный *in vitro* относительно некоторых РНК- и ДНК-вирусов. Монотерапия рибавирином хронического гепатита С не приводит к элиминации вируса (РНК-вируса гепатита С) или улучшению гистологической картины печени после 6-12 месяцев терапии на протяжении 6 месяцев периода дальнейшего наблюдения. Вместе с тем комбинация рибавирина с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b приводит к повышению эффективности лечения по сравнению с монотерапией пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b. Механизм, благодаря которому рибавирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b изменяет эффект на вирус гепатита С, не известен.

**Фармакокинетика.** Рибавирин легко всасывается после перорального приема разовой дозы ( $T_{max} = 1,5$  час) и быстро распределяется по организму. Фаза выведения из организма довольно продолжительная. Полупериоды всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0,05, 3,73 и 79 часов соответственно. Рибавирин всасывается интенсивно; лишь около 10 % меченной дозы выводится с фекалиями. Однако абсолютная биодоступность составляет приблизительно 65 %, что, вероятно, связано с метаболизмом первого прохождения. Существует линейная зависимость между дозой и показателем биодоступности ( $AUC_{tf}$ ) при приеме разовых доз рибавирина от 200 мг до 1200 мг. Объем распределения составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

Перенос рибавирина неплазменным путем был исследован особенно детально относительно эритроцитов; было показано, что в основном транспорт осуществляется при участии уравнивающего нуклеозидного переносчика типа  $e_s$ . Этот вид переносчика присутствует практически во всех типах клеток и может быть фактором, который обуславливает большой объем распределения рибавирина. Соотношение концентрации рибавирина цельная кровь/плазма – приблизительно 60:1, избыток рибавирина в цельной крови существует в виде нуклеотидов рибавирина, изолированных в эритроцитах. Рибавирин метаболизируется двумя путями: 1) обратное фосфорилирование; 2) расщепляющие преобразования, куда входят деривозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита. Сам рибавирин и его метаболиты - триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота - выводятся из организма с мочой. При многократном введении рибавирин экстенсивно аккумулируется в плазме; соотношение показателей биодоступности ( $AUC_{12h}$ ) при многократном приеме и однократном приеме равняется шести. При пероральном приеме (600 мг дважды в день) стационарная концентрация рибавирина в плазме крови достигалась в конце 4-й недели, при этом она составляла приблизительно 2 200 нг/мл. После прекращения приема период полувыведения рибавирина составлял приблизительно 298 часов, что свидетельствует, имоверно, о его медленном выведении с внеплазменных структур.

Биодоступность однократной пероральной дозы рибавирина повышается при одновременном употреблении пищи с высоким содержанием жиров (оба показателя  $AUC_{tf}$  и  $C_{max}$  увеличиваются на 70 %). У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика рибавирина при однократном приеме изменяется (показатели  $AUC_{tf}$  и  $C_{max}$  увеличиваются) по сравнению с контролем (клиренс креатинина  $> 90$  мл/мин). Эти изменения прежде всего обусловлены снижением действительного клиренса у таких больных. Концентрации рибавирина не испытывают существенных изменений при гемодиализе.

Фармакокинетика рибавирина при введении однократной дозы больным с печеночной недостаточностью незначительной, умеренной или значительной степени тяжести (типы

А, В и С по классификации Чайлда-Пью) аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых добровольцев в группе контроля.

У больных старше 65 лет не отмечается значительных изменений фармакокинетики рибавирина в капсулах в зависимости от возраста.

Фармакокинетика рибавирина у детей 5-16 лет, больных на хронический гепатит С, подобна таковой у взрослых.

**Фармацевтические характеристики.**

***Основные физико-химические свойства:***

твердые желатиновые капсулы № 1. Корпус и крышка красного цвета, на крышке надпись «Махvirin». Содержание капсул – порошок белого или почти белого цвета.

***Срок годности.*** 2 года. *Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.*

**Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте

**Упаковка.** По 10 капсул в блистере; 3 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

**Местонахождение.** 08300, ул. Шевченко, 100, г. Борисполь, Киевская обл., Украина.