

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 17.11.2017 № 1426
Рестраційне посвідчення
№ UA/8369/01/01

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу РИБАВІРІН-АСТРАФАРМ (RIBAVIRIN-ASTRAPHARM)

Склад:
діюча речовина: ribavirin;
1 капсула містить рибавіріну у перерахуванні на 100 % речовини 200 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; *склад оболонки капсули:* желатин, титану діоксид (Е 171), індигокармін блакитний (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Капсули.

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

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рибавірін – синтетичний аналог нуклеозидів, активний *in vitro* відносно деяких РНК- і ДНК-вірусів. Механізм, завдяки якому рибавірін у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b впливає на вірус гепатиту С, невідомий. Монотерапія рибавіріном 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 альфа-2b або інтерфероном альфа-2b у ході клінічних досліджень призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b.

Фармакокінетика.

Рибавірін легко всмоктується після прийому внутрішньої разової дози (T_{max} =1,5 години) і швидко розподіляється по організму. Фаза виведення з організму досить тривала. Напівперіоди всмоктування, розподілу та виведення разової дози становлять 0,05; 3,73 та 79 годин відповідно. Рибавірін 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 (AUC₀₋₂₄) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1200 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 загальом транспортування відбувається за участю зрівноважуального нуклеозидного переносника типу e_c. Цей вид переносника наявний практично в усіх типах клітин і може бути фактором, який зумовлює великий об'єм розподілу рибавіріну. Співвідношеня 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: оборотним фосфорилуванням та деградаційним перетворенням, в яке входять дерізокислювання та амідний гідроліз з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту. Сам рибавірін та його метаболіти – триазолкарбоксамід і триазолкарбонова кислота – виводяться з організму із сечею.

Була продемонстрована висока фармакокінетична мінливість рибавіріну після його одноразового перорального застосування як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і максимальної концентрації (C_{max}) у одного пацієнта становить приблизно 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого проходження і значним перенесенням у кровоносному руслі та за його межами.

При багаторазовому застосуванні рибавірін екстенсивно кумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності (AUC₀₋₂₄) при багаторазовому 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 у сім'яну рідину. Вивчалася здатність рибавіріну проникати у сім'яну рідину. Концентрація рибавіріну у сім'яній рідині приблизно в 2 рази вища, ніж в сироватці крові. Проте системна експозиція рибавіріну у жінки після статевого контакту 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 і C_{max} збільшуються на 70 %). Можливо, підвищення біодоступності відбувалося за рахунок повільного транзиту або зміненої рН. У клінічному дослідженні ефективності для досягнення максимальної плазмової концентрації рибавіріну пацієнтам було запропоновано приймати рибавірін разом із їжею.

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

Функції печінки. Фармакокінетика застосування одноразової дози рибавіріну пацієнтам з порушенням функції печінки легкого, середнього або тяжкого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю) аналогічна фармакокінетиці рибавіріну у здоров'их добровольців контрольної групи.

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Спеціального фармакокінетичного аналізу для пацієнтів літнього віку не проводили. Проте у популяційному фармакокінетичному дослідженні вік не був одним з основних факторів, які впливають на кінетику рибавіріну; основним таким фактором є функція нирок.

Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили із використанням даних досліджень щодо рівнів концентрації у сироватці крові (при періодичному зборі зразків). Розроблена модель кліренсу показала, що основними коваріатами є маса тіла, стать, вік і рівень креатиніну у сироватці крові. У чоловіків кліренс виявився приблизно на 20 % вищим, ніж у жінок. Кліренс збільшувався залежно від маси тіла та зменшувався у пацієнтів віком від 40 років. Через існування значної варіабельності величин, яка не враховувалася у цій моделі, вплив цих коваріатів на кліренс рибавіріну має невелике клінічне значення.

Діти

Рибавірін-Астрафарм у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b

Фармакокінетичні властивості рибавіріну і пегінтерферону альфа-2b при багаторазовому застосуванні оцінювали протягом клінічного дослідження у дітей із хронічним гепатитом С. За розрахунками, у дітей, яким вводили пегінтерферон альфа-2b у дозі 60 мкг/м² на тиждень, коригованій за площею поверхні тіла, логарифічно трансформоване співвідношення системної дії протягом інтервалу між введеннями на 58 % (90- % довірчий інтервал: 141-177 %) перевищує величину, яка спостерігалася у дорослих пацієнтів при дозі 1,5 мкг/кг на тиждень. У цьому дослідженні фармакокінетика рибавіріну (нормалізована за дозою) не відрізнялася від даних, отриманих у попередньому дослідженні при застосуванні рибавіріну у комбінації з інтерфероном альфа-2b як для дітей, так і для дорослих пацієнтів.

Рибавірін-Астрафарм у комбінації з інтерфероном альфа-2b

Фармакокінетика Рибавіріну-Астрафарм та інтерферону альфа-2b (нормалізована за дозою) не відрізнялася у дорослих та дітей віком від 5 до 16 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до рибавіріну або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Тяжкі захворювання серця, включаючи нестабільні та неконтрольовані форми, що 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 декомпенсовані цироз печінки.
- Призначення пегінтерферону альфа-2b протипоказано пацієнтам, ко-інфікованим вірусом гепатиту С/ВІЛ, із цирозом печінки та порушенням функції печінки ≥ 6 балів за класифікацією Чайлда-П'ю.
- Наявність анамистичних або клінічних даних про тяжкий поліхімічний розлад, зокрема про тяжку депресію, суїцидальні думки або спроби самогубства у дітей.
- Аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі (у зв'язку з комбінацією з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b).
- Гемоглобінопатії (наприклад таласемія, серповидноклітинна анемія).
- Період вагітності. Лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм можна починати лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування.
- Період годування груддю.
- Чоловіки, жінки яких є вагітними.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з рибавіріном. Дослідження взаємодій проводили з участю тільки дорослих пацієнтів. Проводили дослідження щодо взаємодії рибавіріну у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a, інтерфероном альфа-2b і антацидами. Концентрації рибавіріну є порівнянними при монотерапії та у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a чи інтерфероном альфа-2b.

Після закінчення лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм період потенційної взаємодії триває до 2 місяців (5 періодів напіввиведення рибавіріну) у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення.

Результати досліджень *in vitro* при застосуванні препаратів мікросом печінки людини і печінки тварин свідчать про те, що метаболізм рибавіріну не опосередкований ферментом системи цитохрому P450. Рибавірін не пригнічує ферменти системи цитохрому P450. У токсикологічних дослідженнях не були отримані дані про те, що рибавірін є індуктором печінкових ферментів. У зв'язку з чим існує мінімальний потенціал взаємодій, пов'язаних із системою ферментів P450.

Антацидні засоби. Біодоступність рибавіріну у дозі 600 мг знижувалася при одночасному прийомі антацидного препарату, що містить сполучення магнію і алюмінію або симетикон, показник AUC зменшився на 14 %. Можливо, зниження біодоступності у цьому дослідженні було спричинено затримкою транспортування рибавіріну або змінюю рН. Вважається, що ця взаємодія не має клінічного значення.

Нуклеозидні аналоги. Було показано, що рибавірін *in vitro* пригнічує фосфорилування зидовудину і ставудину. Клінічне значення цих даних невідоме. Однак ці дані свідчать про можливість того, що одночасне застосування препарату Рибавірін-Астрафарм із зидовудином або ставудином може призвести до збільшення ВІЛ-віремії у плазмі крові. Тому рекомендується ретельний моніторинг рівня РНК вірусу імунодефіциту людини у плазмі крові пацієнтів, які отримують одночасне лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм із будь-яким із цих двох препаратів: зидовудином та/або ставудином. При підвищенні рівня РНК вірусу імунодефіциту людини питання про одночасне застосування препарату Рибавірін-Астрафарм з інгібіторами зворотної транскриптази необхідно переглянути.

Диданозин. Не рекомендується одночасний прийом рибавіріну та диданозину. Експозиція диданозину з його активного метаболіту (дидеоксиденезин 5'-трифосфат) *in vitro* підвищується при одночасному застосуванні диданозину і рибавіріну. Смісне застосування цих препаратів може призвести до печінкової недостатності з летальним наслідком, периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактаемії чи лактоацидозу.

Азатіопрін. Рибавірін, пригнічуючи інозинмонофосфатдегідрогеназу, може впливати на метаболізм азатіоприну, що може призводити до кумуляції 6-метилтіліозин монофосфату, що асоціювалося з мієлотоксичністю у хворих, які отримували азатіопрін. Слід уникати одночасного застосування препарату Рибавірін-Астрафарм і пегінтерферону альфа-2a з азатіоприном. В окремих випадках при переважанні користі одночасного застосування рибавіріну та азатіоприну над потенційним ризиком рекомендується ретельний моніторинг гематологічних показників з метою виявлення мієлотоксичності, при розвитку якої лікування даними препаратами необхідно припинити.

Хворі з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС. Не відзначалося виражених ознак взаємодії у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які завершили 12-тижневє підслідження фармакокінетики з вивчення впливу рибавіріну на внутрішньоклітинне фосфорилування деяких нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ламівудину та зидовудину або ставудину). Однак через значну варіабельність довірчі інтервали були досить широкими. Супутнє застосування нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази не впливало на експозицію рибавіріну у плазмі крові.

Посилення анемії, асоційованої з лікуванням рибавіріном, спостерігалось при одночасному застосуванні зидовудину у схемі терапії ВІЛ-інфекції, хоча точний механізм цього явища невідомий. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії. При виникненні анемії протягом одночасного застосування рибавіріну та зидовудину необхідно розглянути питання про заміну зидовудину у комбінованій антиретровірусній схемі. Це особливо важливо для пацієнтів із наявністю в анамнезі анемії, спричиненої зидовудином.

Особливості застосування.

Препарат Рибавірін-Астрафарм не можна застосовувати як монотерапію.

Комбінована терапія рибавіріном і пегінтерфероном альфа

Зареєстровано декілька серйозних побічних реакцій, асоційованих з комбінованою терапією рибавіріном і пегінтерфероном альфа, які включають:

- тяжкі ефекти з боку центральної нервової системи (такі як депресія, суїцидальні ідеї та спроби самогубства, агресивна поведінка);
- тяжкі розлади з боку органів зору;
- розлади з боку зубів і пародонту;
- пригнічення росту у дітей, що може бути оборотним у деяких пацієнтів.

До початку лікування слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування пегінтерферону альфа щодо рекомендації з моніторингу і лікувальної тактики цих побічних реакцій.

Ризик терапогенної дії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Перед початком лікування рибавіріном лікар повинен у повному обсязі проінформувати пацієнтів про терапогенну дію рибавіріну, необхідність застосування надійної та тривалої контрацепції, про імовірність неефективності методів контрацепції та можливі наслідки вагітності у разі її виникнення під час терапії рибавіріном. Щодо лабораторного моніторингу вагітності див. «Лабораторні показники» у цьому розділі інструкції.

Канцерогенність. У деяких дослідженнях генотоксичності *in vivo* та *in vitro* була виявлена мутагенна дія рибавіріну. Потенційна канцерогенна дія рибавіріну не може бути виключена.

Гемодіаліз і серцево-судинна система. Зниження рівня гемоглобіну до < 100 г/л було зареєстровано не більше ніж у 15 % хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів рибавіріном у дозі 1000/1200 мг у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a, та не більше ніж у 19 % хворих – у комбінації з інтерфероном альфа-2a. При комбінованому застосуванні рибавіріну у дозі 800 мг та пегінтерферону альфа-2a протягом 24 тижнів у хворих рівень гемоглобіну зменшувався до < 100 г/л. Ризик розвитку анемії вищий у жінок. Хоча рибавірін не чинить безпосередньої дії на серцево-судинну систему, анемія, асоційована із застосуваням рибавіріну, може погіршувати серцеву функцію та/або призводити до загострення ішемічної хвороби серця. Тому препарат Рибавірін-Астрафарм слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями серця. Кардальний статус необхідно оцінювати до початку лікування і здійснювати клінічний моніторинг протягом терапії. При погіршенні функції серця лікування рибавіріном слід припинити. Хворих із застійною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда та/або аритміями в анамнезі чи в даний час необхідно ретельно спостерігати. Пацієнтам із захворюваннями серця рекомендується проводити електрокардіографію до і під час курсу лікування. Серцеві аритмії (переважно надшлуночкові), як правило, відповідають на стандартне лікування, однак може виникнути необхідність припинення лікування.

Є дані про виникнення панцитопенії та пригнічення кісткового мозку протягом 3-7 тижнів після супутнього застосування рибавіріну та пегінтерферону з азатіоприном. Указані прояви мієлотоксичності були оборотними протягом 4-6 тижнів після відміни противірусної терапії вірусного гепатиту С і одночасно призначеного азатіоприну і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів.

Комбіноване лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм та пегінтерфероном альфа-2a у разі хронічного гепатиту С, коли попередня терапія була неефективна, достатньо не вивчали у хворих, у яких попереднє лікування було припинене через гематологічні побічні явища. При вирішенні питання про повторне лікування лікарю необхідно ретельно оцінити переваги та ризик.

Реакції гіперчутливості негайного типу. При розвитку гострої реакції гіперчутливості (такої як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) препарат Рибавірін-Астрафарм слід негайно відмінити і призначити відповідне лікування. Скороминучі висипання не потребують відміни терапії.

Функція печінки. При розвитку декомпенсації функції печінки під час лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм у комбінації з іншими лікарськими засобами слід припинити терапію. При прогресуючому та клінічно значущому підвищенні рівня АЛТ, незважаючи на зниження дози, або при одночасному підвищенні рівня прямого білірубіну лікування слід відмінити.

Порушення функції нирок. Фармакокінетика рибавіріну змінюється у хворих із порушенням функції нирок у зв'язку із зниженням кліренсу рибавіріну. Тому перед застосуванням препарату Рибавірін-Астрафарм рекомендується дослідити функцію нирок в усіх хворих, при цьому її бажано оцінювати за кліренсом креатиніну. Спостерігалось значне збільшення концентрації рибавіріну у плазмі крові у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці крові > 20 мг/л чи кліренсом креатиніну < 50 мл/хв. Тому таким пацієнтам рекомендується корекція дози препарату Рибавірін-Астрафарм.

Рівень гемоглобіну необхідно ретельно контролювати під час лікування та вживати заходів корекції у разі необхідності протягом усього періоду лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти після трансплантації. Безпека та ефективність застосування комбінованої схеми пегінтерферон альфа-2a плюс рибавірін не встановлені для пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні пегінтерферону альфа-2a як монотерапії чи у комбінації з препаратом Рибавірін-Астрафарм повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

Ко-інфекція ВІЛ-вірус гепатиту С (ВГС). Слід звернутися до інструкції для медичного застосування противірусних лікарських засобів, які можна приймати одночасно при лікуванні хронічного гепатиту С, з метою ознайомлення з тактикою лікування токсичних явищ, характерних для кожного препарату, а також можливіої перехресної токсичності з рибавірином та іншими лікарськими засобами. У дослідженні NR15961 у хворих, які отримували одночасне лікування ставудином та інтерфероном з чи без рибавіріну, частота виникнення панкреатиту та/або лактоацидозу становила 3 %.

У хворих з хронічним гепатитом С та ко-інфекцією ВІЛ, які отримують високоєфективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик серйозних побічних ефектів (лактоацидоз, периферична нейропатія, панкреатит).

У хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та обширним цирозом, які отримують високоєфективну антиретровірусну терапію, може бути підвищений ризик декомпенсації функції печінки та, можливо, летального наслідку при комбінованому застосуванні з препаратом Рибавірін-Астрафарм та інтерферонами. Початковими факторами у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС та цирозом, які можуть асоціюватися з декомпенсацією функції печінки, є підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня лужної фосфатази або зменшення кількості тромбоцитів, лікування диданозином. Тому слід проявляти обережність при вирішенні питання про одночасне застосування пегінтерферону альфа-2a і препарату Рибавірін-Астрафарм з високоєфективною антиретровірусною терапією.

Одночасне лікування рибавіріном та зидовудином не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком анемії.

Під час лікування ко-інфікованих хворих необхідний ретельний моніторинг щодо виявлення симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцепалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; наприклад, показник за шкалою Чайлда-П'ю ≥ 7). Показник за шкалою Чайлда-П'ю не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів як, наприклад, непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію препаратом Рибавірін-Астрафарм у комбінації з іншими лікарськими засобам слід негайно відмінити.

Одночасне призначення препарату Рибавірін-Астрафарм та диданозину не рекомендується у зв'язку з ризиком мітохондріальної токсичності. Необхідно уникати одночасного застосування препарату Рибавірін-Астрафарм та ставудину з метою зниження ризику перехресної мітохондріальної токсичності.

Лабораторні показники. Перед початком лікування треба проводити стандартні гематологічні та біохімічні лабораторні дослідження (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, кількість тромбоцитів, аналіз електrolітів, рівень глюкози, вміст креатиніну в сироватці крові, функціональні проби печінки, рівень сечової кислоти). Рекомендовані норми лабораторних показників до початку лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм: гемоглобін: ≥ 120 г/л (у жінок); ≥ 130 г/л (у чоловіків).

Для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів < 200 клітин/мкл недостатньо даних з ефективності та безпеки комбінованого лікування. Слід проявляти обережність при призначенні комбінованого лікування пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів.

Лабораторні показники слід оцінювати на 2-му і 4-му тижні терапії та періодично потому у разі необхідності.

Рівень сечової кислоти може підвищуватися при застосуванні препарату Рибавірін-Астрафарм внаслідок гемолізу. Тому у пацієнтів із схильністю необхідно ретельно проводити моніторинг рівня сечової кислоти щодо розвитку подагри.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності. Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Рибавірін-Астрафарм не слід застосовувати у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Потрібно докласти всіх можливих зусиль для уникнення вагітності у пацієнтко. Лікування препаратом Рибавірін-Астрафарм може розпочинатися лише після отримання негативного тесту на вагітність безпосередньо перед початком лікування. Будь-який метод контрацепції може бути неефективним, тому дуже важливо, щоб жінки репродуктивного віку та їх статеві партнери використовували ефективні контрацептивні засоби під час лікування, а також протягом 4 місяців після завершення лікування; під час лікування слід проводити щомісячні стандартні тести на вагітність. При виникненні вагітності під час лікування та протягом 4 місяців після його закінчення пацієнтко необхідно проінформувати про суттєвий ризик терапогенної дії на плід унаслідок застосування рибавіріну.

Необхідно зробити все можливе, щоб уникнути вагітності у партнерок чоловіків, які отримують препарат Рибавірін-Астрафарм. Рибавірін накопичується внутрішньоклітинно і виводиться з організму дуже повільно. Не встановлено, чи рибавірін, міститься у спермі, чинить терапогенну дію на запліднення яйцеклітини. Пацієнтів-чоловіків та їх партнерок репродуктивного віку слід проінформувати про необхідність застосування ефективної контрацепції у період лікування рибавіріном і протягом 7 місяців після його завершення. До початку лікування у жінок повинні бути негативний результат тесту на вагітність. Чоловікам слід користуватися презервативом, щоб мінімізувати передачу рибавіріну вагітним партнерам.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає рибавірін у грудне молоко. У зв'язку з потенційними небезпачними реакціями у немовляти, які знаходяться на грудному годуванні, перед початком лікування годування груддю слід припинити.

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

Препарат Рибавірін-Астрафарм не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Однак при застосуванні у комбінації з пегінтерфероном альфа-2a або інтерфероном альфа-2a можливий деякий вплив. Додаткову інформацію див. в інструкції для медичного застосування лікарських засобів, які застосовують у комбінації з рибавіріном.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід лікування хронічного гепатиту С. Препарат Рибавірін-Астрафарм

З додатковою інформацією щодо дозування і тривалості застосування можна ознайомитися в інструкціяx для медичного застосування пегінтерферону альфа-2a або інтерферону альфа-2a у разі застосування рибавіріну у комбiнації з одним із цих препаратiв. *Лiкування у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a*

Рекомендованi дози препарату у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a, розчином для iн'єкції, залежать вiд маси тiла хворого та генотипу вiрусу.

Тривалiсть комбiнованого лiкування рибавіріном i пегiнтерфероном альфа-2a залежать вiд генотипу вiрусу. У пацiєнтiв з 1 генотипом ВС, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВС незалежно вiд рiвня вiрусного навантаження до лiкування, тривалiсть лiкування має становити 48 тижнiв.

Тривалiсть терапії протягом 24 тижнiв можна розглядати у пацiєнтiв:

- з генотипом 1 i початковим низьким вiрусним навантаженням (≤ 800 000 МО/мл);
- з генотипом 4, у яких на 4-му тижні результат визначення РНК ВС негативний i залишається негативним на 24-му тижні.

У цiлому тривалiсть лiкування протягом 24 тижнiв може асоціюватися з бiльш високим ризиком рецидиву порiвняно з тривалiстю лiкування 48 тижнiв. У таких пацiєнтiв при вирiшенні питання про тривалiсть лiкування необiдно враховувати переносимiсть комбiнованої терапії та додатковi прогностичнi фактори, зокрема ступiнь фiброзу. Зі ще бiльшою обережнiстю слiд пiдходити до питання про скорочення тривалостi терапії у пацiєнтiв з генотипом 1 i високим початковим вiрусним навантаженням (> 800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВС негативний i залишається негативним через 24 тижні лiкування, оскiльки обмежені дані свiдчать, що скорочення тривалості терапії може негативно вплинути на стійкість вiрусологiчної вiдповiдi.

У пацiєнтiв з 2 та 3 генотипом ВС, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВС незалежно вiд початкового рiвня вiрусного навантаження, тривалiсть лiкування має становити 24 тижні. Можливе скорочення терапії до 16 тижнiв в окремих групах пацiєнтiв з генотипом 2 або 3 з низьким початковим вiрусним навантаженням (≤ 800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення ВС негативний i залишається негативним через 16 тижнiв. Загалом у випадку 16-тижневого курсу вiрогiднiсть вiдповiдно на лiкування може бути меншою, а ризик рецидиву бiльшим, нiж у випадку 24-тижневої терапії. У таких пацiєнтiв при вирiшенні питання про тривалiсть лiкування, що вiдхилляється вiд стандартного 24-тижневого лiкування, необiдно враховувати переносимiсть комбiнованої терапії та додатковi прогностичнi фактори, зокрема ступiнь фiброзу. Зі ще бiльшою обережнiстю слiд пiдходити до питання про скорочення тривалостi терапії у пацiєнтiв з генотипом 2 або 3 i високим початковим вiрусним навантаженням (> 800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення ВС негативний, оскiльки скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вiрусологiчної вiдповiдi.

Клінічні дані щодо пацiєнтiв з генотипом 5 i б обмежені, рекомендується комбiнована терапiя з рибавіріном (1000-1200 мг) протягом 48 тижнiв.

Режим дозування препарату при комбiнованому лiкуванні з пегiнтерфероном альфа-2a для пацiєнтiв з ВС				
				Таблиця 1
Генотип	Добова доза препарату	Тривалiсть лiкування	Кiлькiсть капсул по 200 мг	
Генотип 1, низьке вiрусне навантаження зi ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 тижні або 48 тижнiв	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)	
Генотип 1, високє вiрусне навантаження зi ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 тижнiв	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)	
Генотип 4 зi ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	24 тижні або 48 тижнiв	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)	
Генотип 1 або 4 без ШВВ*	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 тижнiв	5 (2 вранці; 3 ввечері) 6 (3 вранці; 3 ввечері)	
Генотип 2 або 3, низьке вiрусне навантаження зi ШВВ**	800 мг ^(a)	16 тижнiв ^(a) або 24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)	
Генотип 2 або 3, високє вiрусне навантаження зi ШВВ**	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)	
Генотип 2 або 3, без ШВВ	800 мг	24 тижні	4 (2 вранці; 2 ввечері)	

* Швидка вiрусна вiдповiдь (ШВВ) – вiдсутнiсть РНК ВС при визначенні через 4 тижні i через 24 тижні лiкування.

** Швидка вiрусна вiдповiдь (ШВВ) – негативна РНК ВС при визначенні через 4 тижні.

Низьке вiрусне навантаження – ≤ 800 000 МО/мл.

Високе вiрусне навантаження –>800 000 МО/мл.

^a На даніx час невідомо, чи забезпечує вища доза рибавіріну (наприклад 1000/1200 мг на добу залежно вiд маси тiла) бiльшу частоту стійкої вiрусологiчної вiдповiдi, нiж доза 800 мг на добу, при скороченні тривалостi лiкування до 16 тижнiв. Остаточний клінічний ефект скорочення початкового курсу лiкування до 16 тижнiв замість 24 тижнiв невідомий, враховуючи потребу у повторному лiкуванні пацiєнтiв, які не вiдповiли на лiкування, та пацiєнтiв із рецидивом.

Хронічний гепатит С – лiкування хворих, які вже отримували лiкування

Рекомендована доза препарату у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a 180 мкг 1 раз на тиждень становить 1000 мг на добу при масі тiла < 75 кг i 1200 мг/добу при масі тiла ≥ 75 кг вiдповiдно незалежно вiд генотипу.

При виявленні вiрусу на 12 тижні лiкування терапiю слiд припинити. Рекомендована загальна тривалiсть лiкування становить 48 тижнiв. При вирiшенні питання про лiкування пацiєнтiв з генотипом 1, які не вiдповiли на попереднє лiкування пегiльованим iнтерфероном i рибавіріном, рекомендована загальна тривалiсть терапії повинна становити 72 тижні.

Ко-iнфекція ВПЛ-ВГС

Рекомендована доза препарату у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a 180 мкг 1 раз на тиждень протягом 48 тижнiв становить: для пацiєнтiв з генотипом 1 ВГС при масі тiла < 75 кг – 1000 мг/добу; у пацiєнтiв з генотипом 1 ВГС при масі тiла ≥ 75 кг – 1200 мг/добу; для пацiєнтiв, iнфiкованих iншими генотипами ВГС, – 800 мг/добу. Курс лiкування тривалiстю менше 48 тижнiв належним чином не досліджувався.

Прогнозованість вiдповiдi та її вiдсутностi у пацiєнтiв, які раніше не отримували лiкування

Визначення ранньої вiрусологiчної вiдповiдi (зниження вiрусного навантаження нижче порога визначення РНК ВС або не менше 2 log) на 12-му тижні терапії може прогнозувати досягнення стійкої вiрусологiчної вiдповiдi (таблиця 2).

Прогностична цінність вiрусологiчної вiдповiдi на 12 тижні комбiнованої терапії препаратом та пегiнтерфероном у рекомендованому режимі

						Таблиця 2
Генотип	Негативний			Позитивний		
	Вiдсутнiсть вiдповiдi на 12-му тижні	Вiдсутнiсть стійкої вiдповiдi	Прогностична цінність	Вiдповiдь на 12-му тижні	Стійка вiдповiдь	Прогностична цінність
Генотип 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Генотип 2 i 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Подiбне негативне прогностичне значення вiдзначалося у пацiєнтiв з ко-iнфекцією ВПЛ-ВГС, які застосовували пегiнтерферон альфа-2a як монотерапiю або у комбiнації з рибавіріном (100 % (130/130) або 98 % (83/85) вiдповiдно). Позитивні прогності значення 45 % (50/110) та 70 % (59/84) вiдзначалися у пацiєнтiв, iнфiкованих ВГС генотипу 1 та ², із супутньою ВПЛ-iнфекцією, які отримували комбiноване лiкування.

Прогнозованість вiдповiдi та її вiдсутностi у пацiєнтiв, які раніше отримували лiкування

У хворих, які не вiдповiли на лiкування, при повторному лiкуванні протягом 48 або 72 тижнiв було показано, що супресія вiрусу на 12-му тижні (рiвень РНК ВГС неможливо визначити, тобто < 50 МО/мл) є прогностичним критерієм досягнення стійкої вiрусологiчної вiдповiдi. Вiрогiднiсть недосагнення стійкої вiрусологiчної вiдповiдi при тривалості лiкування 48 або 72 тижнiв, у разі вiдсутностi вiрусної супресії на 12-му тижні, становила 96 % (363 з 380) та 96 % (324 з 339) вiдповiдно. Вiрогiднiсть досягнення стійкої вiрологiчної вiдповiдi при тривалості лiкування 48 або 72 тижнiв, у разі вiрусної супресії на 12-му тижні, становила 35 % (20 з 57) та 57 % (57 зi 100) вiдповiдно.

Комбiнованє лiкування з iнтерфероном альфа-2a

Рекомендована доза препарату у комбiнації з розчином для iн'єкції iнтерферону альфа-2a залежить вiд маси тiла хворого (таблиця 3). Тривалiсть комбiнованої терапії повинна становити щонайменше 6 місяцiв. Тривалiсть комбiнованого лiкування у пацiєнтiв з 1 генотипом ВС повинна становити 48 тижнiв. У пацiєнтiв, iнфiкованих iншими генотипами ВС, рiшення про подовження лiкування до 48 тижнiв повинна базуватися на iнших прогностичних факторах (високе початкове вiрусне навантаження, чоловіча стать, вiк вiд 40 рокiв, поширений фiброз).

Режим дозування препарату при комбiнованому лiкуванні з iнтерфероном альфа-2a				
				Таблиця 3
Маса тiла	Добова доза препарату	Тривалiсть лiкування	Кiлькiсть капсул по 200 мг	
<75 кг	1000 мг	24 або 48 тижнiв	5 (2 вранці, 3 ввечері)	
≥ 75 кг	1200 мг	24 або 48 тижнiв	6 (3 вранці, 3 ввечері)	

Корекція дози з огляду на небажані реакції

З додатковою інформацією щодо корекції дози i вiдміни лiкування пегiнтерфероном альфа-2a або iнтерфероном альфа-2a можна ознайомитися в інструкціяx для медичного застосування у разі застосування Рибавіріну-Астрафарм у комбiнації з одним із цих препаратiв.

Якщо пiд час комбiнованого лiкування препаратом із пегiнтерфероном альфа-2a чи iнтерфероном альфа-2a розвинулися тяжкі небажані реакції або погіршилися лабораторні показники, необiдно змінювати дозу до повного зникнення небажаних реакцій. Рекомендації щодо корекції дози були розроблені на основі результатiв клінічних досліджень (таблиця 4).

Якщо виникли ознаки переносимості після коригування дози, слiд розглянути питання про припинення лiкування рибавіріном або рибавіріном i пегiнтерфероном альфа-2a чи iнтерфероном альфа-2a.

				Таблиця 4
Рекомендації щодо корекції дози при виникненні анемії, пов'язаної з лiкуванням				
Лабораторні показники	Зменшити тiльки дозу препарату до 600 мг на добу, якщо*	Припинити застосування препарату, якщо**		
Гемоглобiн у пацiєнтiв без серцевих захворювань в анамнезі	< 100 г/л	< 85 г/л		
Гемоглобiн у пацiєнтiв зi стабільними захворюваннями в анамнезі	Зниження гемоглобiну > 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнiв пiд час лiкування (тривале зниження дози)	< 120 г/л, незважаючи на застосування зменшеної дози протягом 4 тижнiв		

* По 1 капсулі (200 мг) вранці та по 2 капсули (200 мг) ввечері (сумарна доза 600 мг).

** Після зникнення небажаних реакцій застосування препарату можна відновити в дозі 600 мг на добу, яку потім підвищувати до 800 мг на добу за рiшенням лiкаря. Подальше пiдвищення дози не рекомендується.

Особливi групи хворих

Застосування при порушенні функції нирок. Застосування рибавіріну вiдповiдно до рекомендованої схеми (залежно вiд маси тiла) у хворих із порушенням функції нирок супроводжувався значним пiдвищенням концентрації препарату у плазмі крові. Недостатність даних з безпеки, ефективностi та фармакокінетики рибавіріну для здiйснення корекції дози у пацiєнтiв з рiвнем

креатиніну в сироватці крові > 2 мг/дл або клiренсом креатиніну < 50 мл/хв, які перебувають або не перебувають на гемодіалізі (див. роздiл «Фармакокінетика»). Тому Рибавірін-Астрафарм можна застосовувати даній категорії хворих лише у разі необiдності. Лiкування слiд розпочинати (або продовжувати у разі розвитку ниркової недостатності пiд час лiкування) з особливою обережнiстю. Потрiбний ретельний моніторинг рiвня гемоглобiну та коригування у разі необiдностi протягом усього перiоду лiкування (див. роздiл «Особливостi застосування»).

Застосування при порушенні функції печінки. Функція печінки не впливає на фармакокінетику рибавіріну (див. роздiл «Фармакокінетика»), тому корекція дози Рибавіріну-Астрафарм для пацiєнтiв з порушеною функцією печінки не потрiбна. Застосування пегiнтерферону альфа-2a та iнтерфероном альфа-2a протипоказанє хворим із декомпенсованим цирозом та iншими формами тяжкого порушення функції печінки.

Застосування пацiєнтам лiтнього вiку (вiд 65 рокiв). Значущого впливу вiку на фармакокінетику рибавіріну не виявлено. Однак, які i для пацiєнтiв бiльш молодого вiку, перед застосуванням препарату необiдно дослідити функцію нирок.

Застосування дiтям (вiком до 18 рокiв). У зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективностi застосування рибавіріну у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a та iнтерфероном альфа-2a дiтям лiкування препаратом не рекомендується. Дані щодо безпеки та ефективностi застосування препарату Рибавірін-Астрафарм у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a дiтям вiком вiд 6 рокiв обмежені.

Дiти.

Щодо застосування препарату Рибавірін-Астрафарм дiтям необiдна оцiнка співвiдношення користь-ризик у кожному окремо-му випадку (див. роздiли «Спосiб застосування та дози» та «Особливостi застосування»).

Передозування.

Вiдомий максимальний рiвень передозування рибавіріном пiд час проведення клінічних досліджень становив 10 г (50 капсул по 200 мг) разом із 39 мл МО iнтерферону альфа-2b у вигляді розчину для iн'єкції (13 пiдшiрних iн'єкцій по 3 млн МО). Таку кiлькiсть з метою самогубства прийняв пацiєнт протягом дня. Пацiєнт спостерiгався 2 дні у вiддiленні вiдвiдкладної терапії; за цей час жодних побiчних реакцій, пов'язаних з передозуванням, вiдзначено не було.

Внаслiдок великого об'єму розподілу рибавірін не виводиться значним чином за допомогою гемодіалізу.

Лiкування: вiдміна препарату, симптоматична терапія.

Побiчні реакції

Характерною для профілю безпеки рибавіріну є гемолітична анемія, яка виникає протягом перших тижнiв терапії. Гемолітична анемія, асоційована із застосуванням рибавіріну, може призвести до погiршення серцевої функції та/або погiршення iснуючої патології серця. У деяких пацiєнтiв також спостерiгалось збiльшення рiвня сечової кислоти i непрямого бiлірубiну, асоційованих з гемолізом.

Побiчні реакції, зазначені у даному роздiлі, спостерiгалися в клінічних дослідженнях та/або отримані зі спонтанних повідомлень в основному при застосуванні рибавіріну у комбiнації з iнтерфероном альфа-2a або пегiнтерфероном альфа-2a.

Побiчні реакції у пацiєнтiв, які отримували рибавірін у комбiнації з iнтерфероном альфа-2a, загалом були однакоовими з такими, що вiдзначалися при застосуванні рибавіріну у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a.

Див. також iнструкцію для медичного застосування лiкарських засобiв, з якими рибавірін застосовується у комбiнації.

Хронічний гепатит С

Найбiльш поширені побiчні реакції при комбiнованому лiкуванні рибавіріном i пегiнтерфероном альфа-2a у дозі 180 мкг були виражені, як правило, легко або помiрно i не потребували корекції дози або вiдміни препарату.

Хронічний гепатит С у пацiєнтiв, які не вiдповiли на попередню терапiю

У цiлому профiль безпеки препарату Рибавірін-Астрафарм у комбiнації з пегiнтерфероном альфа-2a у пацiєнтiв, які не вiдповiли на попереднє лiкування, був порiвняним з таким у пацiєнтiв, які раніше не отримували лiкування. У клінічному дослідженні, яке включало 48- або 72-тижневє лiкування пацiєнтiв, які не вiдповiли на попередню терапiю пегiльованим iнтерфероном альфа-2b/рибавіріном, лабораторні вiдхилення або небажані явища призводили до вiдміни пегiнтерфероном альфа-2a та рибавіріну у 6 % та 7 % вiдповiдно, при тривалості лiкування 48 тижнiв та у 12 % i 13 % вiдповiдно при тривалості лiкування 72 тижні. Аналогiчно, у пацiєнтiв з цирозом або переходом у цироз частота вiдміни терапії пегiнтерфероном альфа-2a i рибавіріном була вищою у групі хворих, які отримували лiкування протягом 72 тижнiв, нiж у групі хворих, які отримували лiкування протягом 48 тижнiв. У дослідження не включали пацiєнтiв, яким було вiдмінено попереднє лiкування (пегiльованим iнтерфероном альфа-2b/рибавіріном) у зв'язку з гематологічною токсичністю. В iншому клінічному дослідженні пацiєнти, які не вiдповiли на попередню терапiю, з поширеним фiброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рiвнем тромбцитiв не бiльше 50000/мм³ отримували 48-тижневий курс лiкування. До гематологічних розладiв, вiдзначених у перші 20 тижнiв дослідження, належала анемія (рiвень гемоглобiну становив < 100 г/л), нейтропенія (абсолютна кiлькiсть нейтрофiлiв становила < 7500/мм³) та тромбоцитопенія (кiлькiсть тромбоцитiв була < 50000/мм³).

Ко-iнфекція ВПЛ-хронічний гепатит С

Профiль безпеки пегiнтерферону альфа-2a у режимі монотерапії або у комбiнації з рибавіріном у хворих з ко-iнфекцією ВПЛ-ВГС був порiвнюваним з таким у пацiєнтiв з ВГС. До iнших небажаних явищ, які виникали у пацiєнтiв з ко-iнфекцією ВПЛ-ВГС при комбiнованому лiкуванні пегiнтерфероном альфа-2a i рибавіріном, належать: гiперлактацидемія/лактоацидоз, грип, пневмонія, емоеїіна лабільність, апатія, фаринголарингеальний бiль, хейліт, набута лiподистрофія i хроматурія. Терапія пегiнтерфероном альфа-2a асоційовалася зі зниженням абсолютної кiлькiстi CD4+ лiмфоцитiв у перші 4 тижні лiкування без змiни їх вiдсотково-го вмісту. Кiлькiсть CD4+ лiмфоцитiв поверталася до початкового рiвня після зниження дози або вiдміни терапії. Призначення пегiнтерферону альфа-2a не мало негативного впливу на показник вiрусного навантаження ВПЛ пiд час терапії в перiод спостереження iзвершення терапії. Дані про застосування пацiєнтам із кiлькiстю CD4+ лiмфоцитiв менше 200 клiтин/мкл обмежені (див. iнструкцію для медичного застосування для пегiнтерферону альфа-2a).

Побiчні реакції при комбiнованій терапії препаратом Рибавірін-Астрафармi пегiнтерфероном альфа-2a або iнтерфероном альфа-2a у пацiєнтiв з вiрусним гепатитом С

iнфекції та iнвазії: iнфекції верхніх дихальних шляхiв, бронхіт, кандидоз порожнини рота, простий герпес, iнфекції нижніх дихальних шляхiв, пневмонія, iнфекції сечовивiдних шляхiв, iнфекції шкіри, ендокардит, зовнішній отит.

З боку системи крові: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лiмфаденопатія, панцитопенія, апластична анемія, справжня еритроцитарна аплазія.

З боку iмунної системи: саркоїдоз, тиреїдит, анафілаксія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, iдіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура, вiдторгнення трансплантата печінки i нирок, хвороба Фогта-Коянагі-Харада.

З боку ендокринної системи: гіпотиреоз, гiпертиреоз, цукровий дiабет.

З боку метаболізму: анорексія, дегідратація.

З боку психiки: депресія, безсоння, змiна настрою, емоційні розлади, тривожність, агресивність, нервозність, зниження лiбiдо, суїцидальні думки, галюцинації, гнів, суїцид, психічні розлади, мiнія, бiполярні розлади, гоміцидальні iдeї.

З боку нервової системи: головний бiль, запаморочення, порушення концентрації уваги, порушення пам'яті, синкопальні стани, слабкість, мiгрень, гiпестезія, гiперестезія, парестезія, тремор, порушення смакових вiдчуттів, нічні кошмари, сонливість, периферична нейропатія, кома, судоми, параліч лицьового нерва, церебральна iшемія.

З боку органів зору: порушення зору, бiль в очному яблуку, запальні захворювання очей, ксерофтальмія, крововиливи у сітківку, оптична нейропатія, набряк диска зорового нерва, ураження судiн кiвкiви, ретинопатія, виразка рогівки, втрата зору, серйозні випадки вiдшарування сітківки.

З боку органів слуху: вертиго, бiль у вусі, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, серцебиття, периферичні набряки, iнфаркт мiокарда, застійна серцева недостатність, стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, аритмія, фiбриляція передсердь, перикардит, припливи, артеріальна гiпотензія/iгiпертензія, крововилив у головний мозок, васкулiти.

З боку дихальної системи: диспное (задишка), кашель, диспное (задишка) при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, набряки пазух, закладеність носа, риніт, бiль у горлі, свистяче дихання, iнтерстиційний пневмоніт (включаючи випадки з летальним наслідком), емболія легеневої артерії.

З боку травного тракту: діарея, нудота, бiль у животі, блювання, диспепсія, дисфагія, укрявання виразками слизової оболонки ротової порожнини, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, метеоризм, запор, сухість слизової оболонки ротової порожнини, шлунково-кишкова кровотеча, хейліт, гiнгiвiт, пептична виразка, панкреатит, iшемічний колiт, виразковий колiт, пiгментація язика.

З боку гепатобiлярної системи: порушення функції печінки, печiнкова недостатність, холангіт, жири