ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Веро-рибавирин
капсулы 0,2 г
(Vero-Ribavirin capsulae 0.2)

ДАТА ВВЕДЕНИЯ 15 СЕНТЯБРЯ 2006Г.
ПРИКАЗ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ОТ 15.09.06 №72ИЗМ-ПР-РЕГ/06

Регистрационный номер Р №

Торговое (патентованное) название: Веро-рибавирин.

Международное (непатентованное) название: рибавирин.

Химическое название: 1-β-D-рибофуранозил-1-Н-1,2,4-триазол-3-карбоксам.

Лекарственная форма: капсулы.

Описание: капсулы, кремово-желтого цвета.

Состав: в одной капсуле содержится 0,2 г рибавирина в качестве активного вещества.

Вспомогательные вещества: аэросил, крахмал картофельный, магний стеариновокислый, целлюлоза микрокристаллическая.

Фармакологическая группа: противовирусное средство.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный препарат. Синтетический аналог нуклеозидов. Активен in vitro в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Ни рибавирин, ни внутриклеточные нуклеотидные метаболиты рибавирина в физиологических концентрациях не оказывали ингибирующего действия на ферменты, специфичные для вируса гепатита С, и не подавляли репликацию вируса гепатита С.

Данные клинических исследований показали, что применение рибавирина в качестве монотерапии при гепатите С, в т.ч. при его хронической форме, неэффективно. Однако комбинированная терапия рибавирином и интерфероном альфа-2b у больных гепатитом С, имевших рецидив заболевания на фоне монотерапии интерфероном альфа-2b, оказалась в 10 раз более эффективной, чем монотерапия интерфероном альфа-2b и примерно в 3 раза более эффективной у больных, ранее не лечившихся интерфероном альфа-2b.

Механизм противовирусного действия рибавирина в комбинации с интерфероном альфа-2b, в частности, в отношении вируса гепатита С, неизвестен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь рибавирин легко и почти полностью всасывается из ЖКТ. При приеме в разовой дозе время достижения Cmax рибавирина в плазме крови составляет 1,5 ч. Абсолютная биодоступность составляет примерно 45-65 %, что, по-видимому, связано с метаболизмом при "первом прохождении" через печень. Между дозой и показателем биодоступности (AUC) существует линейная зависимость.

Распределение

После достижения Cmax рибавирин быстро распределяется в организме. V_d составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

При курсовом введении рибавирин накапливается в плазме в больших количествах; соотношение показателя биодоступности ($AUC12_h$) при повторном и однократном приеме равно 6. При приеме внутрь в дозе 600 мг 2 раза/сут Css рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели и составляла примерно 2200 нг/мл.

Метаболизм

Метаболизм рибавирина осуществляется путем обратимого фосфорилирования и путем расщепления - дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита.

Выведение

Выведение рибавирина из организма медленное. После однократного приема внутрь $T_{1/2}$ составляет 79 ч.

После прекращения курсового применения $T_{1/2}$ рибавирина из организма составляет около 298 ч, что, по-видимому, свидетельствует о его замедленном выведении из других тканей организма, кроме плазмы.

Рибавирин и его метаболиты - триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота - выводятся из организма с мочой. Лишь около 10 % дозы выводится с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика рибавирина при однократном приеме внутрь изменяется - Cmax и AUC увеличиваются по сравнению с контролем (КК>90 мл/мин). Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

Фармакокинетика рибавирина при введении однократной дозы не меняется у больных, страдающих печеночной недостаточностью, независимо от ее выраженности (типы А, В или С по классификации Чайлд-Пью).

После приема внутрь однократной дозы с пищей с высоким содержанием жиров биодоступность рибавирина повышалась (показатели AUC и Cmax увеличивались на 70 %). По-видимому, это обусловлено замедлением транспорта рибавирина или изменением pH желудочного содержимого. Значение этого феномена для клиники не определено. Тем не менее, с целью достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме крови рекомендуется принимать препарат вместе с пищей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- рецидив хронического гепатита С у больных старше 18 лет, ранее получавших лечение интерфероном альфа с положительным эффектом (нормализация АЛТ к концу лечебного курса);
- хронический гепатит С, подтвержденный гистологически, ранее не леченный, без признаков декомпенсации функции печени, с повышенной АЛТ, серопозитивностью к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности.

Препарат применяют только в комбинации с интерфероном альфа-2b.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рибавирин принимают внутрь в дозе 1000-1200 мг в день, разделенной на два приема (утром и вечером). Рекомендуемые дозы рибавирина зависят от массы тела пациента:

при массе тела 75 кг и ниже пациент должен получать в день 1000 мг препарата в два приема: две капсулы по 200 мг утром и три капсулы по 200 мг вечером;

при массе выше 75 кг пациент должен получать в день 1200 мг препарата в два приема: три капсулы по 200 мг утром и три капсулы по 200 мг вечером.

Длительность лечения зависит от клинического течения заболевания. Рекомендуемая продолжительность курса лечения для больных с рецидивом заболевания после предшествующего лечения - 6 мес, а для нелеченных больных - минимум 24 недели. В последнем случае лечение следует продлить еще на 24 недели (в общей сложности до 48 недель) пациентам с вирусом генотипа 1, у которых перед началом лечения определялась высокая вирусная нагрузка (концентрация РНК-вируса гепатита С в крови), а к концу первых 24 недель лечения РНК-вирус гепатита С перестал выявляться.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Со стороны системы кроветворения: уменьшение содержания гемоглобина вследствие гемолиза - основной токсический эффект рибавирина, который с высокой вероятностью может быть скорректирован с помощью рекомендуемых изменений дозы в ходе лечения; возможны слабовыраженные анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: возможно нарушение функции щитовидной железы - изменение содержания ТТГ (соответствующая терапия требовалась у 3 % больных, не имевших ранее таких нарушений).

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия.
Прочие: возможны артериальная гипотензия, изменения лабораторных показателей. Побочные явления выражены в основном слабо или умеренно и не влияют на ход лечения.
Отмечены реакции гиперчувствительности, снижение артериального давления, изменения лабораторных показателей. Большая часть нежелательных явлений слабо или умеренно выражены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые заболевания сердца (включая нестабильные и устойчивые к терапии формы), предшествующие лечению, как минимум, в течение 6 мес.;
- заболевания щитовидной железы, устойчивые к терапии;
- гемоглобинопатии (в т.ч. талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- хроническая почечная недостаточность (КК<50 мл/мин);
- тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида (в т.ч. в анамнезе);
- выраженное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени;
- аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к рибавирину и другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Лечение рибавирином не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат теста на беременность, который следует проводить непосредственно перед началом применения препарата.
Больные женщины детородного возраста, а также их партнеры - мужчины должны пользоваться эффективными методами контрацепции во время лечения и в течение 4 мес после его окончания. Ежемесячно в течение всего этого периода необходимо проводить тесты на беременность. Если беременность наступит в ходе лечения или в течение 4 месяцев после его окончания, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.
Больные мужчины и их партнерши - женщины детородного возраста также должны пользоваться надежными методами контрацепции во время применения препарата.
Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Для исключения возможного тератогенного действия рибавирина каждый из партнеров должен использовать эффективное контрацептивное средство во время лечения, а также в течение, как минимум, 7 мес после его окончания. Мужчины должны использовать презерватив для минимизации риска попадания рибавирина во влагалище.
В связи с высоким риском неблагоприятного воздействия рибавирина на ребенка, грудное вскармливание следует прекратить до начала применения препарата. Неизвестно, выделяется ли какой-либо компонент рибавирина с грудным молоком.
В экспериментальных исследованиях на животных показано, что рибавирин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие в дозах, значительно более низких, чем рекомендованы для клинического применения. У животных рибавирин вызывал изменения спермы в дозах ниже терапевтической.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Безопасность и эффективность комбинированной терапии изучена только при применении рибавирина с интерфероном альфа-2b.
Снижение содержания гемоглобина до уровня ниже 10 г/дл наблюдали у 14 % пациентов, получавших рибавирин во время клинических испытаний. Хотя для рибавирина не характерно непосредственное влияние на сердечно-сосудистую систему, анемия, связанная с приемом препарата, может вызвать усугубление сердечной недостаточности и/или обострение симптомов заболевания сердца. В связи с этим пациентам с заболеваниями сердца

рибавирин следует назначать с осторожностью и только после соответствующего обследования.
Во время лечения таким больным требуется особое наблюдение. При появлении симптомов ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение следует прекратить.
Рибавирин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми заболеваниями легких (в частности, хроническими обструктивными заболеваниями легких) или сахарным диабетом с явлениями кетоацидоза.
С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями свертываемости крови (в т.ч. при тромбофлебите, эмболии легочной артерии) или выраженной миелодепрессии.
При острых реакциях повышенной чувствительности (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) рибавирин следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение. Транзиторные кожные высыпания не являются основанием для прерывания лечения.
Поскольку с возрастом функциональные возможности почек и печени могут снижаться, у пожилых пациентов до начала применения рибавирина необходимо определить их функцию.
Контроль лабораторных показателей
Лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, анализ электролитов, определение содержания креатинина в сыворотке крови, функциональные пробы печени) следует проводить перед началом лечения, затем на 2 и 4 неделе лечения, и далее регулярно, по мере необходимости.
При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата следует скорректировать дозу или прекратить прием препарата до прекращения нежелательных явлений.
Использование в педиатрии
Безопасность и эффективность препарата при лечении детей и подростков не установлена. Поэтому применение у пациентов **в возрасте до 18 лет** не рекомендуется.
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
Лицам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию при лечении, следует рекомендовать отказаться от вождения автомобиля или управления механизмами.
Препарат нельзя назначать беременным и кормящим женщинам. Женщины детородного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время лечения и в течение 6 месяцев после лечения.
Осторожность следует соблюдать и в случае нарушения свертываемости крови или значительного угнетения костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Изучено лекарственное взаимодействие рибавирина только с интерфероном альфа-2b и антацидами.
Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг снижалась при одновременном приеме антацидного препарата, содержащего соединения магния и алюминия или симетикон; показатель AUC уменьшился на 14 %. Возможно, что снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано замедлением транспорта рибавирина или изменением pH желудочного содержимого. Представляется, что данное взаимодействие не является клинически значимым.
При одновременном применении рибавирина и интерферона альфа-2b лекарственного взаимодействия не выявлено.
Рибавирин in vitro ингибирует фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническая значимость этих данных окончательно не установлена. Однако, они дают основания полагать, что одновременное применение рибавирина с зидовудином или ставудином может привести к повышению концентрации РНК-ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендуется тщательное мониторирование показателей концентрации РНК-ВИЧ в плазме у больных, которым проводится лечение рибавирином в комбинации с одним из этих двух средств.

При повышении уровня концентрации РНК-ВИЧ в плазме применение рибавирина в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы следует пересмотреть. Доказательств взаимодействия рибавирина с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеаз не имеется. Поэтому рибавирин можно назначать совместно с указанными средствами для лечения больных сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусным гепатитом С.

Возможность лекарственного или иного вида взаимодействия с рибавирином может сохраняться до двух месяцев (5 периодов $T_{1/2}$ рибавирина) после прекращения его применения в связи с замедленным выведением.

Ферменты цитохрома P_{450} не участвуют в метаболизме рибавирина. Рибавирин не является ингибитором ферментов системы цитохрома P_{450}. Токсикологические исследования не дают оснований полагать, что рибавирин стимулирует ферментную активность печени. Таким образом, взаимодействие, связанное с участием ферментов системы цитохрома P_{450} маловероятно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки не отмечено.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке. По 3, 6 контурных ячейковых упаковки или по 30 капсул в банку оранжевого стекла вместе с инструкцией по применению в пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности 2 года.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпуск по рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ОАО "Верофарм".

Юридический адрес: Россия, 105082, г. Москва, ул. Большая Почтовая, д. 36.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26, факс: (4722) 21-34-71.

Директор ИДКЭЛС, Профессор — Чельцов В. В.

Начальник Медицинского Управления — Скоблик Т. И.