ДАТА ВВЕДЕНИЯ 01 СЕНТЯБРЯ 2006Г.
ПРИКАЗ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ОТ 01.09.06 №6 8ИЗМ-ПР-РЕГ/06

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
РИБАВИН

Регистрационный номер:
Торговое название: Рибавин
Международное непатентованное название: рибавирин
Химическое название: 1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
Лекарственная форма: капсулы
Состав
Активное вещество: рибавирин (Ф.США) – 100 мг или 200 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К-30, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.
Описание
Капсулы по 100 мг: твердые желатиновые капсулы, размер «2», с зеленым корпусом и зеленой крышечкой, с надписью «RIBAVIN» на корпусе и крышечке.
Капсулы по 200 мг: твердые желатиновые капсулы, размер «1», с синим корпусом и синей крышечкой, с надписью «RIBAVIN» на корпусе и крышечке.
Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.
Код АТХ: [J05AB04].
Фармакологические свойства

Рибавирин - синтетический аналог нуклеозидов с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против различных ДНК и РНК вирусов.

Фармакодинамика

Рибавирин легко проникает в поражённые вирусом клетки и быстро фосфорилируется внутриклеточной аденозинкиназой в рибавирин моно-, ди- и трифосфат. Эти метаболиты, особенно рибавирин трифосфат, обладают выраженной противовирусной активностью.

Механизм действия рибавирина выяснен недостаточно. Однако известно, что рибавирин ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу (ИМФ), этот эффект приводит к выраженному снижению уровня внутриклеточного гуанозин трифосфата (ГТФ), что, в свою очередь, сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК и вирус специфических белков. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки. Рибавирин селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках.

Рибавирин эффективен в отношении многих ДНК и РНК вирусов. Наиболее чувствительными к рибавирину ДНК вирусами являются: Simplex herpes virus, poks-virus, virus of Marek's illness. Нечувствительными к рибавирину ДНК вирусами являются: Varicella Zoster, pseudorabies, cow smallpox in rhinotracheitis. Наиболее чувствительными к рибавирину РНК вирусами являются: influenza A, B, paramyxovirus (parainfluenza, epidemic paratite, Nucasl's illness), reoviruses, RNA tumoral viruses. Нечувствительными к рибавирину РНК вирусами являются: enteroviruses, rhinovirus, Semlicy Forest.

Рибавирин обладает активностью против вируса гепатита С (ВГС). Механизм действия рибавирина против ВГС полностью не выяснен. Предполагается, что накапливающийся по мере фосфорилирования рибавирин трифосфат конкурентно подавляет образование гуанозин трифосфата, тем самым снижая синтез вирусных РНК. Считается также, что механизм синергитического действия рибавирина и альфа интерферона против ВГС обусловлен усилением фосфорилирования рибавирина интерфероном.

Фармакокинетика.

Абсорбция: при пероральном применении рибавирин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. При этом его биодоступность составляет более 45%.

Распределение: рибавирин распределяется в плазме, секрете дыхательных путей и эритроцитах. Большое количество рибавирин трифосфата накапливается в эритроцитах, достигая плато к 4 дню и сохраняясь в течение нескольких недель после введения. Период полураспределения составляет 3,7ч. Объём распределения (V_d) – 647 – 802л. При курсовом приёме рибавирин накапливается в плазме в больших количествах. Соотношение показателей биодоступности (AUC – площадь под кривой "концентрация/время") при повторном и однократном введении равно 6. Значительная концентрация рибавирина (более 67 %) может быть обнаружена в цереброспинальной жидкости после длительного введения.

Связывание с белками: незначительно связывается с белками плазмы.

Время достижения пика концентрации в плазме - от 1 до 1 ,5 часов.

Время достижения терапевтической концентрации в плазме зависит от величины минутного объёма крови. Концентрация в секрете дыхательных путей намного выше, чем в плазме.

Средняя величина пиковой концентрации (C_{max}) в плазме: около 5 мкМоль на литр в конце 1 недели приёма в дозе 200 мг каждые 8 часов и около 11 мкМоль на литр в конце 1 недели приёма в дозе 400 мг каждые 8 часов.

Биотрансформация: рибавирин фосфорилируется в клетках печени в активные метаболиты в виде моно-, ди- и трифосфата, которые затем метаболизируются в 1,2,4 – триазолкарбоксамид. Второй путь метаболизма включает амидный гидролиз в трикарбоксиловую кислоту и дерибозилирование с образованием триазольного карбоксильного метаболита.

Выведение: рибавирин выводится из организма медленно. Время полувыведения ($T_{1/2}$) после однократного приёма дозы 200 мг составляет от 1 до 2 часов из плазмы и до 40 дней из эритроцитов. После прекращения курсового приёма $T_{1/2}$ составляет около 300 ч. Рибавирин и его метаболиты в основном выводятся из организма с мочой. Только около 10 % выводится с калом. В неизменном виде около 7 % рибавирина выводится за 24 часа и около 10 % - за 48 часов.

Фармакокинетика при особых клинических состояниях: при приёме препарата больными с почечной недостаточностью AUC и C_{max} рибавирина увеличиваются, что обусловлено снижением истинного клиренса. У больных с печёночной недостаточностью (А, В и С степени) фармакокинетика рибавирина не меняется. После приёма однократной дозы с пищей, содержащей жиры, фармакокинетика рибавирина меняется существенно (AUC и C_{max} увеличиваются на 70%).

Показания к применению

Лечение хронического гепатита С (в комбинации с альфа–интерфероном).

Противопоказания.

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, печеночная и/или почечная недостаточность, тяжелая анемия.

С осторожностью: женщины репродуктивного возраста (наступление беременности нежелательно), декомпенсированный сахарный диабет (с явлением кетоацидоза); тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, заболевания

щитовидной железы (в т.ч. тиреотоксикоз), гемоглобинопатия (в т.ч. талассемия, серповидноклеточная анемия), депрессия, склонность к суициду (в т.ч. в анамнезе), цирроз печени, аутоиммунный гепатит, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь не разжёвывая и запивая водой, вместе с приёмом пищи.

Пациентам с гепатитом С рекомендуется принимать рибавирин из расчёта 15 мг на 1кг массы тела, что соответствует 800-1200 мг в день, т.е. 2-3 капсулы утром и 2-3 капсулы вечером. Обычно рекомендуемая дозировка для больных с массой тела меньше 75 кг составляет 1000 мг в день (2 капсулы утром и 3 капсулы вечером), больным с массой тела больше 75 кг рекомендуется принимать 1200 мг в день (3 капсулы утром и 3 капсулы вечером).

Длительность курса комбинированной терапии рибавирином с альфа – интерфероном, как правило, составляет 24 – 48 недель. При этом для ранее не лечившихся больных длительность курса составляет не менее 24 недель, а у больных с вирусом генотипа 1 длительность курса составляет 48 недель. У больных, невосприимчивых к монотерапии альфа – интерфероном, а также при рецидиве заболевания длительность курса составляет не менее 6 мес.

Побочное действие

Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, астенический синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, брадикардия, остановка сердца.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: пневмоторакс, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, синдром гиповентиляции, ателектаз легкого, апноэ (при ингаляциях).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, гипербилирубинемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь и др.

Передозировка

Возможно усиление выраженности побочного действия.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении рибавирина и альфа – интерферона отмечается синергизм их действия.

При клиническом применении различных препаратов в терапевтических дозах в комбинации с рибавирином не было выявлено значимых взаимодействий.

Назначение рибавирина во время лечения зидовудином и/или ставудином при одновременно имеющейся ВИЧ инфекции сопровождается снижением фосфорилирования этих препаратов, что приводит к ВИЧ-виремии и требует изменения схемы лечения. Не обнаружено взаимодействия рибавирина и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или ингибиторов протеаз. Поэтому возможно совместное применение рибавирина и указанных препаратов для лечения больных сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатитом С.

Лекарственные средства, содержащие соединения магния и алюминия, симетикон снижают биодоступность.

Особые указания

Применяется только в условиях стационара со специализированным реанимационным отделением.

Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность. Мужчины и женщины репродуктивного возраста во время лечения и в

течение 7 мес после окончания терапии должны использовать эффективные контрацептивные средства.

Лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определение электролитов, содержания креатинина, функциональных проб печени) необходимо проводить перед началом терапии, на 2 и 4 нед, и далее регулярно.

В процессе лечения рибавирином максимальное снижение содержания гемоглобина в большинстве случаев отмечается после 4 – 8 недель от начала лечения. При снижении гемоглобина ниже 11 г/дцЛ следует временно уменьшить дозу рибавирина на 400 мг в день, при снижении гемоглобина ниже 10 г/дцЛ следует сократить дозу до 50 % от исходной. В большинстве случаев рекомендуемые изменения дозы обеспечивают восстановление уровня гемоглобина. Однако при сохранении непереносимости рибавирина после коррекции дозы, а также при падении гемоглобина ниже 8,5 г/дцЛ приём препарата следует прекратить.

При острых аллергических реакциях препарат следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Рибавирин следует назначать с осторожностью после соответствующего обследования пациентам с заболеваниями сердца, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, сахарным диабетом, при нарушениях свёртываемости крови, тромбофлебите, миелодепрессии.

В связи с возможным ухудшением функции почек у пожилых пациентов перед применением препарата необходимо определение функции почек, в частности клиренса креатинина.

Безопасность препарата при лечении детей и подростков не установлена, поэтому его применение у пациентов до 18 лет не рекомендуется.

Форма выпуска

Капсулы по 100 мг и 200 мг. По 4 капсулы в блистер. По одному блистеру помещают в конверт из плотной бумаги, 10 таких конвертов помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Список Б. В сухом месте, при температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

«ЛЮПИН Лтд.», Индия
159, Си Эс Ти Роуд, Калина, Сантакруз (Ист), Мумбай 400 098
Представительство в РФ:
119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д.9, оф. 40.
Тел./факс: (495) 434-6408/8152
E-mail: lupin@co.ru

Директор ИДКЭЛС, профессор В.В.Чельцов

Представитель фирмы Правин Самбрей