ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата

РИБАВИРИН

Регистрационный номер:
Торговое название: Рибавирин
Международное непатентованное название: рибавирин
Химическое название: 1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
Лекарственная форма: капсулы.
Состав: активное вещество: рибавирин – 200 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.
Капсулы твердые желатиновые № 0: желатин; вода очищенная; краситель: титана диоксид.
Описание: Капсулы белого цвета № 0. Содержимое капсул – порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.
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:

37585

Simplex herpes virus, poks-virus, virus of Marek's illness. Нечувствительными к рибавирину ДНК вирусами являются: Varicella Zoster, pseudorabies, cow smallpox. Наиболее чувствительными к рибавирину РНК вирусами являются: influenza A, B, paramyxovirus (parainfluenza, epidemic parotite, 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 синергического 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 слизистой 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 3,7 ч. Объём распределения (V_d) – 647 – 802 л. При курсовом приёме рибавирин накапливается в плазме в больших количествах. Соотношение показателей биодоступности (AUC – площадь под кривой "концентрация/время") при повторном и однократном приеме равно 6. Значительная концентрация рибавирина (более 67 %) может быть обнаружена в цереброспинальной жидкости после длительного применения. Незначительно связывается с белками плазмы.

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

Время достижения терапевтической концентрации в плазме зависит от величины минутного объёма крови.

Средняя величина максимальной 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 (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 почками. Только около 10 % выводится через кишечник. 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

Хронический гепатит С (в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b): у первичных больных, ранее не лечившихся интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b; при обострении после курса монотерапии интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b; у больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, хроническая сердечная недостаточность IIб-III ст, инфаркт миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина - менее 50 мл/мин), тяжелая анемия, печеночная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит), не поддающиеся лечению заболевания щитовидной железы, тяжелая депрессия с суицидальными намерениями, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Женщины репродуктивного возраста (наступление беременности нежелательно), декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза); хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы (в т.ч. тиреотоксикоз), нарушения свертываемости крови, тромбофлебит, миелодепрессия, гемоглобинопатия (в т.ч. талассемия, серповидно-клеточная анемия), депрессия, склонность к суициду (в т.ч. в анамнезе), пожилой возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая и запивая водой, вместе с приемом пищи по 0.8-1.2 г в сутки в 2 приема (утром и вечером). Одновременно назначают интерферон альфа-2b - подкожно, по 3 млн.МЕ 3 раза в неделю или пегинтерферон альфа 2b - подкожно, 1.5 мкг/кг 1 раз в

неделю. При комбинации с интерфероном альфа-2b при массе тела до 75 кг доза рибавирина - 1 г в сутки (0.4 г утром и 0.6 г вечером); выше 75 кг - 1.2 г в сутки (0.6 г утром и 0.6 г вечером). При комбинации с пегинтерфероном альфа-2b при массе тела меньше 65 кг доза рибавирина - 0.8 г в сутки (0.4 г утром и 0.4 г вечером); 65-85 кг - 1 г в сутки (0.4 г утром и 0.6 г вечером); более 85 кг (0.6 г утром и 0.6 г вечером).

Длительность лечения – 24 - 48 недель; при этом для ранее не лечившихся больных - не менее 24 недель, у больных с вирусом генотипа 1 - 48 недель. У больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа, а также при рецидиве - не менее 6 мес до 1 года (в зависимости от клинического течения заболевания и ответа на проводимую терапию).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, общая слабость, недомогание, бессонница, астения, депрессия, раздражительность, беспокойство, эмоциональная лабильность, нервозность, возбуждение, агрессивное поведение, спутанное сознание; редко - суицидальная наклонность, повышение тонуса гладких мышц, тремор, парестезии, гиперестезия, гипестезия, обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение или повышение артериального давления, бради- или тахикардия, сердцебиение, остановка сердца.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения; крайне редко - апластическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, кашель, фарингит, одышка, бронхит, средний отит, синусит, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, запор, извращение вкуса, панкреатит, метеоризм, стоматит, глоссит, кровотечение из десен, гипербилирубинемия.

Со стороны органов чувств: поражение слезной железы, конъюнктивит, нарушение зрения, нарушение/потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: приливы, снижение либидо, дисменорея, аменорея, меноррагия, простатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, эритема, крапивница, гипертермия, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: выпадение волос, конъюнктивит, алопеция, нарушение структуры волос, сухость кожи, гипотиреоз, боль в грудной клетке,

жажда, грибковая инфекция, вирусная инфекция, гриппоподобный сидром, потливость, лимфаденопатия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Возможно усиление выраженности побочного действия.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные средства, содержащие соединения магния и алюминия, симетикон снижают биодоступность препарата (AUC уменьшается на 14%, не имеет клинического значения).

При совместном применении с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b - синергизм действия.

Назначение рибавирина во время лечения зидовудином и/или ставудином сопровождается снижением их фосфорилирования, что может привести к ВИЧ-виремии и потребовать изменения схемы лечения.

Увеличивает концентрацию фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов (в т.ч. диданозина, абакавира) и связанный с ними риск развития молочного ацидоза.

Не оказывает влияния на ферментативную активность печени с участием цитохрома Р450.

Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивает биодоступность рибавирина (AUC и Cmax увеличиваются на 70%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует учитывать тератогенность препарата, 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 110 мг/мл следует временно уменьшить дозу рибавирина на 400 мг в день, при снижении гемоглобина ниже 100 мг/мл следует сократить дозу до 50 % от исходной. В большинстве случаев рекомендуемые изменения дозы обеспечивают восстановление уровня гемоглобина. При снижении гемоглобина ниже 85 мг/мл приём препарата следует прекратить.

При остром проявлении гиперчувсвительности (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) применение

препарата следует немедленно прекратить. Транзиторные высыпания не служат основанием для прерывания лечения.

В период лечения лицам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию, необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 200 мг.

По 30 или 60 капсул в банку полимерную или во флакон полимерный. Каждую банку или флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/Претензии потребителей направлять по адресу

ЗАО «Северная Звезда», Россия.

188663, Ленинградская обл., Всеволжский р-н, п. Кузьмоловский, Опытный завод РНЦ, тел/факс: (812)320-79-48

Директор ИДКЭЛС **С.В. Буданов**

Представитель фирмы: **Э.Н.Савин**

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 2

37585