ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
РИБАПЕГ®

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Рибапег®
Международное непатентованное название: рибавирин

Лекарственная форма: таблетки.
Состав:
Таблетки
1 таблетка содержит
активное вещество: рибавирин – 200 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Описание:
Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство
Код АТХ: J05AB04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Фармакодинамика: Рибавирин – противовирусное средство прямого действия, синтетический аналог нуклеозидов.
Рибавирин быстро проникает в инфицированные вирусом клетки и легко фосфорилируется внутриклеточной аденозинкиназой до метаболитов - моно-, ди- и трифосфатов. Рибавиринтрифосфат является мощным конкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, вирусной РНК-полимеразы и вирусной мРНК-гуанилилтрансферазы. Ингибирование последней прекращает кэппирование мРНК, что приводит к значительному истощению внутриклеточных запасов гуанозинтрифосфата, подавлению синтеза вирус-специфического белка и вирусной РНК. Рибавирин также встраивается в вирусный геном, вызывая фатальные мутации. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что приводит к снижению вирусной нагрузки; препарат селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в здоровых клетках.
Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b реализует свое противовирусное действие против вируса гепатита С (ВГС), окончательно не выяснен. Считается, что синергизм рибавирина и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b против ВГС обусловлен ускорением фосфорилирования рибавирина в присутствии интерферона. Монотерапия гепатита С рибавирином неэффективна. Рибавирин, как и его метаболиты, признаков подавления репликации и/или ингибирования ферментов, специфичных для вируса гепатита С (ВГС) не обнаруживают.
Наиболее чувствительные к рибавирину ДНК-вирусы - вирус простого герпеса, аденовирусы, вирусы группы оспы, болезни Марека; РНК-вирусы - вирусы гриппа А, В, парамиксовирусы (парагриппа, эпидемического паротита, ньюкаслской болезни), реовирусы, аренавирусы (вирус лихорадки Ласса, боливийской геморрагической лихорадки), буньявирусы (вирус лихорадки Долины Рифт, вирус Конго-Крымской лихорадки), хантавирусы (вирус геморрагической лихорадки с почечным или пульмональным

синдромом), парамиксовирусы; онкогенные РНК-вирусы, в том числе цитомегаловирус и папилломавирус человека.

Нечувствительные к рибавирину ДНК-вирусы - Varicella zoster, вирус псевдобешенства, натуральной коровьей оспы; РНК-вирусы - энтеровирусы, риновирусы, вирус энцефалита леса Семлики.

Фармакокинетика. Абсорбция при пероральном приеме быстрая. Биодоступность при приеме натощак составляет 45%, при одновременном приеме с пищей - 65% - 70%. Имеет место эффект «первого прохождения» через печень. Время достижения максимальной концентрации – 1–1,5ч. Средняя величина максимальной концентрации (C_{max}) в плазме: около 5 мкмоль/л в конце 1 недели приёма в дозе 200 мг каждые 8 часов и около 11 мкмоль/л в конце 1 недели приёма в дозе 400 мг каждые 8 часов. Зависимость площади под фармакокинетической кривой (AUC) от дозы линейная; от C_{max} - нелинейная.

С белками плазмы рибавирин связывается незначительно. При приеме внутрь по 600 мг 2 раза в сутки равновесная концентрация (C_{ss}) достигается к концу 4 нед и составляет 2200 нг/мл.

Препарат интенсивно распределяется по органам и тканям; проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в головном мозге, в спинномозговой жидкости, в секрете дыхательных путей и эритроцитах. Период полураспределения составляет 3,7 ч. Объём распределения (V_d) - от 647 до 5000 л. Большое количество рибавирина трифосфата накапливается в эритроцитах. Далее практически не выводится их них; потому, учитывая негативное воздействие на репродуктивную систему, до полного обновления пула эритроцитов (не менее 6 месяцев) пациентам репродуктивного возраста необходимо тщательно соблюдать контрацепцию. Значительная концентрация препарата (67% от таковой в плазме) обнаруживается в спинномозговой жидкости. Соотношение показателей биодоступности при курсовом и однократном приеме равно 6 : 1.

Метаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: обратимое фосфорилирование и расщепление (дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита).

Рибавирин выводится из организма медленно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после однократного приёма 200 мг составляет от 1 до 2 часов из плазмы и до 40 дней из эритроцитов. После прекращения приёма $T_{1/2}$ составляет около 300 ч. Рибавирин и его метаболиты выводятся из организма преимущественно через почки. За первые 24 ч в неизмененном виде выводится около 7% препарата, за 48 ч – около 10%. Через кишечник выводится только 10% неизмененного рибавирина.

При приёме препарата больными с почечной недостаточностью AUC и C_{max} рибавирина увеличиваются, что обусловлено снижением истинного клиренса. При печёночной ~~недостаточности (А, В и С классы по Чайлд-Пью) фармакокинетика рибавирина не меняется.~~

На систему цитохрома Р450 рибавирин не влияет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический гепатит С (у больных, ранее не лечившихся интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b; при обострении после курса монотерапии интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b; у больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

гиперчувствительность к рибавирину и/или к любому из вспомогательных веществ; беременность и период лактации; хроническая сердечная недостаточность IIб-III ст, инфаркт миокарда; тяжелые заболевания сердца (включая нестабильные и устойчивые к терапии формы); заболевания щитовидной железы, устойчивые к терапии; гемоглобинопатии (в т.ч. талассемия, серповидно-клеточная анемия); тяжелые заболевания почек (в т.ч. хроническая почечная недостаточность /КК менее 50 мл/мин/ необходимость проведения гемодиализа); выраженные нарушения функции печени или декомпенсированный цирроз печени; тяжелая депрессия, суицидальные намерения или попытки суицида (в т.ч. в анамнезе); аутоиммунные

5 0 9 4 8

заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, галактоземия, глюкозо-галактозный синдром мальабсорбции.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые заболевания легких (в т.ч. хроническая обструктивная болезнь легких), декомпенсированный сахарный диабет со склонностью к кетоацидозу, заболевания щитовидной железы (в т.ч. гипертиреоз), нарушения свертываемости крови (тромбофлебит, эмболия легочной артерии), значительное угнетение кроветворной функции костного мозга, миелодепрессия, гемоглобинопатия (в т.ч. талассемия, серповидно-клеточная анемия); комбинация с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) при сопутствующей ВИЧ-инфекции (повышается риск развития лактат-ацидоза).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Рибавирин назначают по 400-600 мг, 2 раза в сутки, с интервалом в 12 ч. Принимать рибавирин следует во время еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Одновременно назначают интерферон альфа-2b, подкожно, 3 раза в неделю по 3 млн. МЕ или пэгинтерферон альфа-2b, подкожно, в дозе 1.5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю.

Рекомендуемые дозы рибавирина в зависимости от массы тела (комбинация с интерфероном альфа-2b)

Масса тела	Суточная доза рибавирина	Кол-во таблеток
≤75 кг	1000 мг	5 (2 утром + 3 вечером)
>75 кг	1200 мг	6 (3 утром + 3 вечером)

Рекомендуемые дозы рибавирина в зависимости от массы тела (комбинация с пэгинтерфероном альфа-2b)

Масса тела	Суточная доза рибавирина	Кол-во таблеток
<65 кг	800 мг	4 (2 утром + 2 вечером)
65-85 кг	1000 мг	5 (2 утром + 3 вечером)
>85 кг	1200 мг	6 (3 утром + 3 вечером)

Длительность курса комбинированной терапии рибавирином с интерфероном альфа 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 интерфероном альфа, а также при рецидиве заболевания длительность курса составляет не менее 6 мес. Минимальный курс лечения – 16 недель, максимальный – 52 недели (1 год).

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения следует скорректировать дозу в соответствии с нижеследующими рекомендациями или приостановить прием препарата до исчезновения нежелательных явлений.

Модификация режима дозирования			
Лабораторные показатели	**Снижение дозы только рибавирина до 600 мг/сут*, если:**	**Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b на 50%,**	**Прекращение приема рибавирина и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b, если:**

55948

		если:	
Гемоглобин	<10 г/дл	-	<8.5 г/дл
Гемоглобин (больные с компенсированным заболеванием сердца)	Содержание гемоглобина снизилось на ≥2 г/дл в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)		<12 г/дл через 4 недели после снижения дозы
Лейкоциты	-	<1500/мкл	<1000/мкл
Нейтрофилы	-	<750/мкл	<500/мкл
Тромбоциты	-	<50 000/мкл	<25 000/мкл
Общий билирубин	-	-	2.5 х ВГН**
Свободный билирубин	>5 мг/дл	-	>4 мг/дл (в течение более 4 недель)
Креатинин	-	-	>2 мг/дл
АЛТ/АСТ			2 х (базовое значение) и >10 х ВГН**
*пациенты, которым сократили дозу рибавирина до 600 мг/сут, должны принимать 1 таблетку 200 мг утром и 2 таблетки по 200 мг вечером			
**верхняя граница нормы			
Если после коррекции дозы переносимость рибавирина не улучшится, применение данного лекарственного средства, а также интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b следует прекратить			

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные явления при комбинированной терапии могут быть связаны как с приемом рибавирина, так и интерферона альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b, а также их комбинации.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: гемолиз - основной токсический эффект рибавирина. Снижение уровня гемоглобина (гемолитическая анемия) на величину >4 г/дл отмечается у 37% пациентов, получающих комбинированную терапию рибавирин+интерферон альфа-2b, и у 30% больных, получающих комбинированную терапию рибавирин+пэгинтерферон альфа-2b; снижение содержания гемоглобина ниже уровня 10 г/дл отмечается только у 14% пациентов. Возможно развитие умеренно выраженной анемии, лейкопении, нейтропении, гранулоцитопении и тромбоцитопении. В отдельных случаях возможно развитие апластической анемии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, зуд, сухость кожи, нарушение структуры волос, сыпь, эритема, экзема. Редко - многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тремор, парестезии, гиперестезия, депрессия, раздражительность, бессонница, сонливость, беспокойство, снижение концентрации внимания, дезориентация, эмоциональная лабильность, нервозность, агрессивное поведение, спутанность сознания. В отдельных случаях - суицидальные намерения и попытки.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, запор, диспепсия, извращение вкуса, панкреатит (при применении в комбинации с интерфероном альфа-2b), метеоризм, стоматит, глоссит, кровоточивость десен.

Со стороны эндокринной системы: нарушение функции щитовидной железы (изменение содержания тиреотропного гормона), требующее терапевтических мер; наблюдается у 3% пациентов, ранее не имевших таких нарушений.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль в грудной клетке, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, обморок.

Со стороны дыхательной системы и ЛОР-органов: фарингит, кашель, одышка, бронхит, синусит, ринит.

55948

Со стороны мочеполовой системы: «приливы», снижение либидо, нарушение менструального цикла, аменорея, меноррагия; простатит.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, повышение тонуса гладких мышц.

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

Лабораторные показатели: в отдельных случаях - повышение концентрации мочевой кислоты и непрямого билирубина вследствие гемолиза; показатели нормализуются в течение 4 недель после окончания терапии. Крайне редко отмечаются клинические симптомы подагры; при этом коррекции дозы или отмены лечения не требуется.

Прочие: средний отит, аллергические реакции, слабость, недомогание, озноб, лихорадка, гриппоподобный синдром, повышенное потоотделение, астения, снижение массы тела, жажда, грибковая инфекция, лимфаденопатия, герпетическая инфекция.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не выявлена (одномоментное введение внутрь в дозе 10 г и п/к в дозе 39 млн МЕ не выявило появление симптомов, связанных с передозировкой).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

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

Конкурентное взаимодействие рибавирина с зидовудином или ставудином может привести к снижению антиретровирусной активности обоих препаратов, и к повышению концентрации РНК-ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг концентрации РНК-ВИЧ в крови пациентов, которым проводится лечение рибавирином в комбинации с одним из этих двух средств. В случае нарастания виремии схему терапии следует пересмотреть. Кроме того, при совместном применении с зидовудином возрастает риск развития гемолитической анемии; а с диданозином возрастает риск развития митохондриальной токсичности. В комбинации с пуриновыми нуклеозидами (диданозин, абакавир и др.) - увеличивается концентрация фосфорилированных метаболитов и связанный с ними риск развития лактат-ацидоза.

Исследования на микросомальных препаратах печени выявили, что ферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболических превращениях рибавирина; так же как рибавирин не влияет на систему цитохрома Р450.

Возможность лекарственного или иного взаимодействия с рибавирином может сохраняться до 2 месяцев после прекращения применения в связи с замедленным его выведением.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с доказанной тератогенностью препарата, мужчины и женщины репродуктивного возраста во время лечения и в течение 6 мес после окончания терапии должны тщательно соблюдать контрацепцию.

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 неделе, и далее регулярно. Через 6 месяцев терапии следует провести обследование пациента для оценки вирусологического ответа. При отсутствии вирусологического ответа лечение рибавирином в комбинации интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b следует прекратить.

В процессе лечения рибавирином максимальное снижение содержания гемоглобина в большинстве случаев отмечается через 4–8 недель от начала лечения. При снижении гемоглобина следует временно уменьшить дозу рибавирина (см. таблицу «Модификация

режима дозирования»). Как правило, рекомендуемые изменения дозы обеспечивают восстановление уровня гемоглобина.

При остром проявлении гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) применение препарата следует немедленно прекратить. Транзиторные высыпания не служат основанием для прерывания лечения.

В период лечения лицам, испытывающим слабость, 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 возрастным снижением выделительной функции почек у пожилых пациентов перед применением препарата необходимо определить показатели функции почек, в частности клиренс креатинина.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30, 50, 60 или 90 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств, укупоренные крышкой. Каждую банку или по 3, 5, 6, 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/Претензии потребителей направлять по адресу

ЗАО «Макиз-Фарма»

109029, Россия, Москва, Автомобильный проезд, д. 6

тел.: (495) 974 - 70 - 00

факс: (495) 974 - 11- 10

e-mail: mail@makizpharma.ru

Представитель фирмы О.Э.Петрушина