МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Триворин

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Триворин

Международное непатентованное название: рибавирин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

В 1 капсуле содержится: *активное вещество* рибавирин 200,00 мг/400,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (модифицированной) 121,00 мг/102,00 мг, кремния диоксид коллоидный 2,00 мг/1,00 мг, гипролоза 5,50 мг/15,00 мг, тальк 3,00 мг/4,00 мг, магния стеарат 2,00 мг/8,00 мг.

Желатиновая капсула: крышка (краситель хелиндоновый розовый № 28 0,0153%, краситель бриллиантовый голубой № 1 0,1143%, титана диоксид (Е171) 1,4425%, желатин q.s. до 100,0%); корпус (титана диоксид (Е171) 2,9079%, желатин q.s. до 100,0%).

Описание

Дозировка 200 мг: твердые желатиновые капсулы № 2 с непрозрачными крышкой синего цвета и корпусом белого цвета.

Дозировка 400 мг: твердые желатиновые капсулы № 0 с непрозрачными крышкой синего цвета и корпусом белого цвета.

Содержимое капсул: однородный порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рибавирин - синтетический аналог нуклеозидов, активных *in vitro* в отношении некоторых РНК (рибонуклеиновая кислота)- и ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)- содержащих вирусов. Ни рибавирин, ни его внутриклеточные нуклеозидные метаболиты в физиологических концентрациях не вызывают ингибирования ферментов, специфических для вируса гепатита С (ВГС), или угнетения ВГС. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса (РНК-вируса гепатита С (РНК-ВГС) в сыворотке крови) или

улучшению гистологической характеристики печени после 6-12 месяцев применения рибавирина и в течение 6 месяцев последующих наблюдений. Применение рибавирина как единственного терапевтического средства при гепатите С, в том числе при его хронической форме, неэффективно. Однако, комбинированное лечение рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b ВГС более эффективно по сравнению с монотерапией пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b.

Механизм, посредством которого рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b оказывает противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С (ВГС), неизвестен.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь легко всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), быстро распределяется во все ткани, в том числе спинномозговую жидкость и мозг. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови при приеме внутрь 1-1,5 ч. Средняя величина C_{max} в плазме крови около 5 мкмоль/л в конце 1 недели приёма в дозе 200 мг каждые 8 ч и около 11 мкмоль/л в конце 1 недели приёма в дозе 400 мг каждые 8 ч.

Распределение. Абсолютная биодоступность примерно 45-65%, что, по-видимому, связано с эффектом первичного прохождения через печень. Существует линейная зависимость между дозой и площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) при приеме разовых доз рибавирина от 200 мг до 1200 мг. Объем распределения составляет примерно 5000 л. Не связывается с белками плазмы крови. Транспорт вне плазмы крови происходит с участием уравновешивающего нуклеозидного переносчика типа es (нитробензилтиоинозинчувствительного). Этот вид переносчика присутствует у всех типов клеток. Распределяется в плазме крови, секрете слизистой оболочки дыхательных путей и эритроцитах. При неоднократном введении рибавирин накапливается в плазме крови в больших количествах. При приеме внутрь стационарная концентрация рибавирина в плазме крови достигалась к концу 4 недели. Значительное количество активного метаболита рибавирина - трифосфата накапливается в эритроцитах, достигая плато к 4 дню и оставаясь в них в течение нескольких недель после окончания применения.

Метаболизм. Рибавирин метаболизируется внутриклеточно путем фосфорилирования с образованием моно-, ди- и трифосфатного (активного) метаболитов, а также до 1,2,4-триазолкарбоксамида. Инактивируется дерибозилированием с последующим гидролизом и разрывом триазольного кольца.

Выведение. Выведение рибавирина из организма медленное. Период полувыведения ($T_{1/2}$) зависит от тканей. Выводится почками в форме метаболитов и в неизмененном виде. 10% выделяется с калом. В неизмененном виде около 7% рибавирина выводится за 24 ч и около 10% за 48 ч. При приеме внутрь однократной дозы $T_{1/2}$ составляет 27-36 ч, при достижении стабильной концентрации - 151 - 298 ч, что говорит о его замедленном выведении из других участков организма, кроме плазмы крови. Почечный путь выведения характерен и для метаболита 1,2,4-триазолкарбоксамида.

При приёме рибаварина *пациентами с почечной недостаточностью* AUC и C_{max} рибавирина увеличиваются, что обусловлено снижением истинного клиренса. Концентрация рибавирина в плазме крови при гемодиализе существенно не меняется.

У пациентов с *печёночной недостаточностью* фармакокинетика рибавирина не меняется.

После приёма однократной дозы с пищей, содержащей жиры, фармакокинетика рибавирина существенно меняется (AUC и C_{max} увеличиваются на 70%, абсолютная биодоступность увеличивается до 75%).

Показания к применению

Хронический гепатит С (ХГС) (в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b):

- у пациентов, которым ранее не проводилось лечение пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b;
- у пациентов, имеющих благоприятный ответ на ранее проводимое лечение пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, но у которых в последствии возникло обострение заболевания;
- у пациентов, у которых ранее проводимое лечение пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2 оказалось неэффективным.

Противопоказания

Гиперчувствительность к рибавирину и другим компонентам; тяжелые заболевания сердца, включая с нестабильным и неконтролируемым течением, существующие, как минимум 6 месяцев, предшествующих лечению рибавирином (в том числе хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIб-III степени, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиомиопатия); хроническая почечная недостаточность (ХПН) (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин), в том числе гемодиализ; гемоглобинопатии (в том числе талассемия, серповидно-клеточная анемия); нарушение функции печени тяжелой степени или декомпенсированный цирроз печени; пациенты с сопутствующей ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) - инфекцией, циррозом печени и печеночной недостаточностью (не менее 6 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелое

7 3 / 2 0

психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе (в том числе тяжелая депрессия, суицидальные мысли и суицидальные попытки); аутоиммунные заболевания (в том числе аутоиммунный гепатит) в анамнезе; заболевания щитовидной железы, если они не поддаются медикаментозному лечению; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет; беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

При применении у женщин репродуктивного возраста, декомпенсированном сахарном диабете (с приступами кетоацидоза); хронической обструктивной болезни легких; ХСН I-II степени; ХПН (КК более 50 мл/мин), легкое и умеренное нарушение функции печени; нарушении свертывающей системы крови, в том числе тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии, миелосупрессии; у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией во время комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (в связи с токсическим воздействием на митохондриальный аппарат и повышенным риском развития лактоацидоза); пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Значительное тератогенное и эмбриотоксическое воздействие на плод человека является основанием для противопоказания применения рибавирина во время беременности.

Нет данных о проникновении рибавирина в грудное молоко. Необходимо прекратить грудное вскармливание младенца при необходимости применения рибавирина.

Способ применения и дозы

Внутрь, 2 раза в сутки (утром и вечером), не разжёвывая и запивая водой, одновременно с приёмом пищи.

Препарат Триворин применяют только в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b, поэтому следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению этих лекарственных препаратов.

Интерферон альфа-2b или пэгинтерферон альфа-2b применяют в виде инъекций подкожно: интерферон альфа-2b - по 3000000 МЕ 3 раза в неделю; пэгинтерферон альфа-2b - по 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю.

Лечение препаратом Триворин должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с ХГС.

Доза препарата Триворин зависит от массы тела пациента (см. таблицу № 1).

Таблица № 1.

Рекомендуемые дозы препарата Триворин в зависимости от массы тела пациента

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/сут)	Режим дозирования

менее 65	800	по 400 мг утром и 400 мг вечером
от 65до 85	1000	по 400 мг утром и 600 мг вечером
от 86 до 105	1200	по 600 мг утром и 600 мг вечером
более 105	1400	по 600 мг утром и 800 мг вечером

Продолжительность лечения от 24 до 48 недель.

Продолжительность курса лечения зависит от клинического течения заболевания, ответа на проводимую терапию и ее переносимость. Рекомендуемая продолжительность лечения:

- у пациентов, которым ранее не проводилось лечение - не менее 24 недель, у пациентов с генотипом 1 - не менее 48 недель;
- у пациентов, имеющих благоприятный ответ на ранее проводимое лечение, но у которых в последствии возникло обострение заболевания, а также при неэффективности ранее проводимого лечения - от 24 до 48 недель.

Ситуации, при которых может потребоваться коррекция режима дозирования

После 6 месяцев терапии следует провести обследование пациента для выявления вирусологического ответа. При отсутствии вирусологического ответа следует принять решение о прекращении комбинированной терапии препаратом Триворин и интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b.

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата Триворин следует скорректировать дозу или приостановить прием препарата до прекращения нежелательных явлений.

Таблица № 2. Коррекция режима дозирования

Лабораторные показатели	Снижение дозы только препарата Триворин до 600 мг/день*, если	Снижение дозы только интерферона альфа-2b до 1,5 млн. МЕ/доза или пэгинтерферона альфа-2b на 50%	Прекращение приема препарата Триворин и интерферона альфа-2b, если
Концентрация гемоглобина (Hb)	менее 10 г/дл	-	менее 8,5 г/дл
Концентрация Hb у пациентов с заболеванием сердца в стабильной форме	концентрация Hb снизилась не менее, чем на 2 г/дл в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное применение пониженной дозы)		менее 12 г/дл через 4 недели после снижения дозы
Число лейкоцитов	-	менее 1,5 х 10^9/л	менее 1,0 х 10^9/л
Число нейтрофилов	-	менее 0,75 х 10^9/л	менее 0,5 х 10^9/л
Число тромбоцитов	-	менее 50 х 10^9/л	менее 25 х 10^9/л
Концентрация связанного билирубина	-	-	2,5 х ВГН**
Концентрация свободного билирубина	более 5 мг/дл	-	более 4 мг/дл (в течение более 4 недель)
Концентрация креатинина	-	-	более 2,0 мг/дл

13120

Аланинаминотрансфераза / Аспартатаминотрансфераза	-	-	2 х (базовое значение) и более 10 х ВГН**

* - первое снижение дозы рекомендуется на 200 мг/сут (за исключением пациентов, принимающих 1400 мг/сут, у которых первое снижение дозы должно быть на 400 мг/сут); при необходимости второе снижение дозы рекомендуется на 200 мг/сут; у пациентов, у которых доза снижается до 600 мг/сут, необходимо принимать препарат Триворин в режиме 200 мг утром и 400 мг вечером.

** - верхняя граница нормы.

Если после коррекции дозы переносимость препарата Триворин не улучшится, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения данного препарата и интерферона альфа.

У пациентов с нарушением функции почек

Недостаточно данных по безопасности и эффективности применения рибавирина у пациентов с ХПН (концентрация креатинина более 2 мг/дл или КК менее 50 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (КК более 50 мл/мин) рекомендуется начинать (или продолжать в случае развития почечной недостаточности во время лечения) применение препарата Триворин согласно схеме в зависимости от массы тела (см. Таблицу № 1). Лечение должно сопровождаться мониторингом концентрации Hb, концентрации креатинина и мерами коррекции режима дозирования (см. Таблицу № 2) на протяжении всего периода лечения.

У пациентов с недостаточностью функции печени рекомендуется начинать применение препарата Триворин согласно схеме в зависимости от массы тела (см. Таблицу № 1). Лечение должно проводиться с осторожностью (см. раздел «Особые указания») и сопровождаться мерами коррекции режима дозирования (см. Таблицу № 2) на протяжении всего периода лечения.

У пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать применение препарата Триворин согласно схеме в зависимости от массы тела (см. Таблицу № 1). Лечение должно проводиться с осторожностью (см. раздел «Особые указания») и сопровождаться мерами коррекции режима дозирования (см. Таблицу № 2) на протяжении всего периода лечения.

Побочное действие

Нежелательные явления при комбинированной терапии при проведении и первичного, и повторного курса лечения схожи между собой, и могут быть связаны как с рибавирином, так и с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b, а также их комбинацией.

73720

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%.

Инфекции: очень часто - вирусная инфекция, простой герпес, фарингит; часто - бактериальная инфекция (в том числе сепсис), грибковая инфекция, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (ринит, синусит, бронхит), мочевыводящих путей, средний отит, грипп; редко - пневмония*.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - анемия; часто - гемолитическая анемия, лимфаденопатия; очень редко - апластическая анемия*; частота не установлена - аплазия красного костного мозга, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы: редко - саркоидоз*, ревматоидный артрит (впервые возникший или обострение заболевания); частота не установлена - синдром Фогта-Коянаги-Харада, системная красная волчанка, васкулит, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилаксия.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, бессонница, тревога, эмоциональная неустойчивость; часто - амнезия, нарушение памяти, обморок, атаксия, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, дисфон ия, сонливость, тремор, дисгевзия, утрата вкусовых ощущений, суицидальные мысли, психоз, нарушение поведения, агрессивное поведение, спутанность сознания, волнение, раздражительность, изменение настроения, нервозность, нарушение сна, плаксивость, апатия, снижение либидо; нечасто - периферическая нейропатия, суицидальная попытка, паническая атака, галлюцинации; редко - судороги*, биполярное аффективное расстройство; очень редко - кровоизлия ние в мозг*, цереброваскулярная ишемия*, энцефалопатия*, полинейропатия*, суицид*; частота не установлена - мононейропатия, паралич лицевого нерва, одержимость мыслью об убийстве, мания, изменение мыслительной деятельности.

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит, боль в глазах, раздражение слизистой оболочки глаз, сухость слизистой оболочки глаз, нарушение слезоотделения, нарушение зрения; редко - кровоизлияние в сетчатку*, ретинопатии (в том числе, макулярный отек)*, окклюзия артерии сетчатки*, окклюзия вен сетчатки*, неврит зрительного нерва*, отек диска зрительного нерва*, снижение остроты зрения, выпадение полей зрения*, отек сетчатки.

13120

Со стороны органа слуха: часто - вертиго, нарушение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): часто - боль в груди, сердечный шум, ощущение сердцебиения, тахикардия, понижение артериального давления (АД), повышение АД; нечасто - инфаркт миокарда*; редко - кардиомиопатия*, аритмия*; очень редко - ишемия миокарда*, нарушение периферического кровообращения*; частота не установлена - выпот в перикард*, перикардит*.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: очень часто - одышка, кашель; часто - повышенная секреция слизи в дыхательных путях, застой слизи в дыхательных путях и в синусовых пазухах, нарушение дыхания, ринит, заложенность носа, фаринго-ларингеальная боль; редко - легочные инфильтраты*, интерстициальный пневмонит*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, рвота, тошнота, боль в животе, сухость слизистой оболочки ротовой полости; часто - язвенный стоматит, колит, боль в правом подреберье, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс*, глоссит, хейлит, кровотечение из десен, гингивит, неоформленный стул, запор, метеоризм; нечасто - панкреатит; редко - ишемический колит*; очень редко - язвенный колит*; частота не установлена - периодонтит*, разрушение зубов*.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гепатомегалия, желтуха; очень редко - гепатит (в том числе с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, кожный зуд, сыпь, сухость кожи; часто - псориаз, ухудшение течения псориаза, экзема, фотосенсибилизация, макулопапулезная сыпь, экзантема, ночная потливость, дерматит, угревая сыпь, фурункулез*, эритема, повышенное потоотделение, гематомы, нарушение структуры волос*, нарушение структуры ногтей; редко - саркоидоз кожи; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, мультиформная экссудативная эритема*.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень часто - артралгии, костно-мышечная боль; часто - артрит, боль в спине, мышечный спазм, боль в конечностях; нечасто - боль в костях, мышечная слабость; редко - рабдомиолиз*, миозит*.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - учащенное мочеиспускание, полиурия; редко - нарушение функции почек*, почечная недостаточность*; очень редко - нефротический синдром*.

Со стороны эндокринной системы: часто - гипотиреоз, гипертиреоз.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто - анорексия; часто - дегидратация, повышенный аппетит; нечасто - сахарный диабет.

Со стороны репродуктивной системы: часто - аменорея, меноррагии, дисфункция яичников, дисменорея, боль в молочных железах; у мужчин - импотенция, простатит, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция *.

Лабораторные показатели: очень часто - снижение концентрации Hb, нейтропения; часто - лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, гипербилирубинемия*, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), повышение концентрации тиреоглобулина (ТГ), гипергликемия, гиперурикемия**, гипокальциемия; нечасто – гипертриглицеридемия, повышение концентрации антител к ТГ.

Прочие: очень часто - быстрая утомляемость, озноб, лихорадка, гриппоподобные реакции, астения, раздражительность, снижение массы тела*; часто - боль в груди, дискомфорт в груди, носовое кровотечение, жажда, неутонченные новообразования, периферические отеки, общее недомогание.

* - побочные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении.

** - есть сообщения о случаях повышения концентрации мочевой кислоты и непрямого билирубина вследствие гемолиза. Обычно снижение этих показателей до нормы происходило в течение 4 недель после окончания терапии. Лишь у незначительного числа пациентов при повышенной концентрации мочевой кислоты отмечались клинические симптомы подагры, не требующие корректировки дозы или отмены лечения.

Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией при применении рибавирина с пэгинтерфероном альфа-2b отмечались с частотой более 5% кандидоз слизистой полости рта (14%), приобретенная липодистрофия (13%), снижение количества CD+лимфоцитов (8%), снижение аппетита (8%), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (9%), боль в спине (5%), повышение активности амилазы (6%), повышение концентрации молочной кислоты в плазме крови, цитолитический гепатит (6%), повышение активности липазы (6%) и боль в верхних и нижних конечностях (6%).

Передозировка

Известная максимальная принятая доза - 10 г рибавирина в капсулах (50 капсул по 200 мг) и 39000000 МЕ интерферона альфа-2b в виде раствора для инъекций (13 подкожных инъекций по 3000000 МЕ) в течение одного дня. Никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой, отмечено не было.

Антидот не известен, гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении рибавирина и пэгинтерферона альфа-2b и/или интерферона альфа-2b не было отмечено фармакокинетического взаимодействия.

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

Исследования *in vitro* на микросомальных ферментах печени показали, что изоферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме рибавирина, и, он не является их ингибитором. Таким образом, возникновение какого-либо взаимодействия с лекарственными средствами с участием цитохрома Р450 маловероятно.

Рибавирин *in vitro* способен ингибировать фосфорилирование зидовудина и/или ставудина. Конкурентное взаимодействие этих препаратов может привести к повышению вирусной нагрузки. Требуется изменение схемы лечения и проведение тщательного контроля концентрации РНК-ВГС в плазме крови.

Рибавирин увеличивает концентрацию фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов, поэтому увеличивается риск развития лактоацидоза при одновременном применении рибавирина с аналогами пуриновых нуклеозидов (например, диданозином или абакавиром). Одновременное применение рибавирина и диданозина не рекомендуется из-за угрозы развития митохондриальной токсичности, в частности, тяжелой печеночной недостаточности, периферической нейропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактемии/лактоацидоза. Следует избегать применения рибавирина и ставудина, чтобы ограничить риск развития митохондриальной токсичности.

Комбинация рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии.

При одновременном применении с азатиоприном наблюдается усиление миелотоксичности азатиоприна.

Не обнаружено взаимодействия рибавирина и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или ингибиторов протеаз. Поэтому возможно одновременное применение рибавирина и указанных препаратов для лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Лекарственные средства, содержащие соединения магния и алюминия, симетикон, снижают биодоступность, AUC рибавирина. Тем не менее, это взаимодействие не является клинически значимым.

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

Особые указания

Рибавирин применяют в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг в неделю) или интерфероном альфа-2b (3000000 МЕ 3 раза в неделю). Данных по эффективности и безопасности рибавирина в комбинации с другими интерферонами (не альфа-2b) не имеется.

Лечение препаратом Триворин должно проводиться под контролем врача.

Перед началом лечения у всех пациентов необходимо провести клинический анализ крови, определить содержание электролитов, концентрацию креатинина, мочевой кислоты в сыворотке крови, определить исходные показатели функции печени. Допустимые исходные показатели концентрации Hb у женщин не менее 12 г/дл, у мужчин не менее 13 г/дл, число тромбоцитов не менее 100000/мм^3, нейтрофилов не менее 1500/мм^3. Лабораторные исследования должны быть проведены через 2 и 4 недели после начала лечения и далее в соответствии с клинической целесообразностью. В ходе лечения необходимо периодически определять концентрацию РНК-ВГС.

Применение рибавирина даже в низких дозах (1/20 часть рекомендуемой дозы) во время беременности способно вызвать развитие врожденных дефектов и/ или смерть плода. Применение препарата Триворин у женщин начинают только в случае отрицательного результата теста на беременность. Женщины репродуктивного возраста, принимающие рибавирин, а также их половые партнеры должны быть проинструктированы о необходимости применения минимум 2 эффективных методов контрацепции, чтобы не допустить наступления беременности во время лечения и в течение 4 месяцев после окончания лечения рибавирином. В этот период необходимо ежемесячно проводить тесты на беременность. Если беременность все-таки наступит в ходе лечения или в течение 4-месячного периода после окончания лечения, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.

В опытах на животных рибавирин вызывал изменения спермы в дозах ниже терапевтических. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Мужчин, принимающих препарат Триворин, а также их половых партнерш репродуктивного возраста необходимо проинформировать о необходимости обязательного использования эффективных методов контрацепции, в том числе презервативов, для минимизации риска попадания рибавирина во влагалище, как во время лечения, так и в течение 7 месяцев после его окончания. Если беременность все-таки

наступит в ходе лечения или в течение 7-месячного периода после окончания лечения, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.

До начала лечения рибавирином в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b или интерфероном альфа-2b необходимо провести диагностические мероприятия по выявлению нарушений психического состояния пациента и обеспечить его адекватной индивидуальной психиатрической помощью. Во время лечения и в течение 6 месяцев после лечения необходимо тщательно следить за поведением пациентов в связи с возможностью развития психических расстройств, чтобы вовремя обеспечить пациентов индивидуальной психиатрической помощью.

Если после попытки устранить эти симптомы на фоне лечения не удается или наблюдается их прогрессирование, то рекомендуется прекратить применение противовирусных средств.

Гемолиз - основной токсический эффект рибавирина. В процессе лечения рибавирином максимальное снижение концентрации Hb в большинстве случаев отмечается после 4-8 недель от начала лечения. Снижение концентрации Hb зависит от дозы рибавирина. При снижении концентрации Hb менее 110 мг/мл следует временно уменьшить дозу препарата Триворин на 400 мг/сут, при снижении концентрации Hb менее 100 мг/мл следует сократить дозу на 50%. В большинстве случаев рекомендуемые изменения дозы обеспечивают восстановление концентрации Hb. При снижении концентрации Hb менее 85 мг/мл приём препарата Триворин следует прекратить.

При увеличении концентрации мочевой кислоты вследствие гемолиза необходимо оценить наличие у пациентов факторов риска развития подагры.

Анемия, связанная с приемом препарата Триворин, может вызвать обострение существующих сердечно-сосудистых заболеваний, например ХСН. Поэтому до начала лечения и во время лечения необходимо исследование электрокардиограммы с целью предупреждения развития тяжелых осложнений со стороны ССС. В отдельных случаях, при ухудшении состояния ССС противовирусная терапия может быть прекращена.

Лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определение содержания электролитов, концентрации креатинина, функциональных проб печени) необходимо проводить перед началом терапии, на 2 и 4 неделях и далее регулярно по мере необходимости. Применение препарата Триворин возможно, если концентрация Hb не менее 120 г/дл у женщин, 130 г/дл у мужчин, число тромбоцитов не менее 100000/мм^3, число нейтрофилов не менее 1500/мм^3.

Для предупреждения развития ретинопатии необходимо до лечения и во время лечения оценивать состояние органа зрения. Если симптомы ретинопатии прогрессируют, применение комбинированной терапии рекомендуется прекратить.

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

При обнаружении инфильтратов в легких и нарушении их функции лечение рибавирином необходимо прекратить.

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

До начала лечения необходимо провести исследование функции печени, а у пациентов с ХГС дополнить это исследование проведением биопсии печени. Все пациенты, у которых на фоне лечения развиваются тяжелые нарушения функции печени, должны находиться под тщательным наблюдением. Лечение следует прекратить, если у пациента отмечено увеличение времени свертывания крови и изменение других показателей свертывающей системы крови, что может быть признаком декомпенсации функции печени.

Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которым проводится комплексная терапия рибавирина и пэгинтерферона альфа-2b и/или интерферона альфа-2b, подвергаются высокому риску развития митохондриальной токсичности, лактоацидоза и декомпенсации печени. Необходимо регулярно мониторировать показатели функции печени. У пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью лечение необходимо прекратить. Декомпенсация функции печени у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и циррозом печени, получающих ВААРТ, может быстро прогрессировать при добавлении монотерапии пэгинтерферона альфа-2b и/или интерферона альфа-2b или терапевтического комплекса рибавирина и пэгинтерферона альфа-2b и/или интерферона альфа-2b. Поэтому таким пациентам необходимо применить новую схему лечения, направленную на восстановление функции печени.

У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ и терапевтический комплекс пэгинтерферона альфа-2b и/или интерферона альфа-2b и рибавирина, из-за высокого риска развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии, следует проводить регулярный контроль показателей крови. В большинстве случаев анемия (концентрация Hb менее 9,4 г/дл), нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 500/м^3) и тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 50000/м^3) умеренно выражены (по критериям ВОЗ), в большинстве случаев корректируются снижением дозы и редко приводят к досрочному прекращению лечения.

Изменения крови развиваются чаще при применении рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b, чем при применении с интерфероном альфа-2b.

Применение рибавирина в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b может сопровождаться обратимым снижением абсолютного числа CD4+-клеток в течение первых 4 недель, которое не сочетается с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+-клеток увеличивается после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия рибавирина с пэгинтерфероном альфа-2b не оказывает явного негативного влияния на концентрацию РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией с числом CD4+-клеток менее 200/мкл ограничены.

До начала курса лечения необходимо оценить функцию щитовидной железы и определить концентрацию ТТГ. При необходимости надо провести лечение имеющейся дисфункции щитовидной железы.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости тщательного ухода за полостью рта, осуществлять регулярные полоскания и чистку зубов (не менее 2 раз в день), а также регулярно посещать стоматологический кабинет для предупреждения развития воспалительных заболеваний полости рта. Кроме того, необходимо проинформировать пациента о необходимости тщательного полоскания полости рта после рвоты.

Влияние на управление транспортом и другими механизмами

Необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. в период лечения может возникать сонливость и головокружение.

Форма выпуска

Капсулы 200 мг и 400 мг.

По 6 капсул в блистеры из фольги алюминиевой и пленки ПВХ (контурная ячейковая упаковка) или стрипы (контурная безъячейковая упаковка).

По 3 блистера или стрипа вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

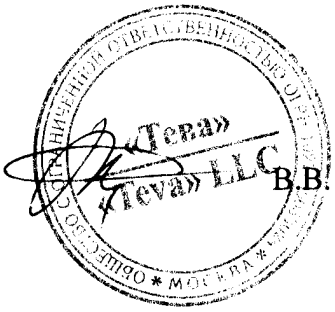
Лемери С.А. де С.В.,

Мартирес де Рио Бланко № 54, Кол. Уичапан 16030, Мехико Ф.О., Мексика

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.1

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы



В.В. Сазонова