

ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата РИБАВИРИН

Регистрационный номер: ЛСР-002180/07 от 15.08.2007

Торговое название: Рибавирин

Международное непатентованное название: рибавирин
Лекарственная форма: капсулы.

Состав: Активное вещество: рибавирин — 200 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, лактоза (сахар молочный). Состав капсулы: титана диоксид, железа оксид желтый, желатин.

Описание: Капсулы №0 кремового цвета. Содержимое капсул — порошок или смесь порошка и гранул белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Допускается уплотнение содержимого капсулы по форме капсулы, распадающееся при надавливании.

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 сплещических 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.

Наиболее чувствительные к рибавирину ДНК-вирусы — вирус простого герпеса, аденовирусы, цитомегаловирусы, вирусы группы оспы, болезни Марекка; 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 Крым-Конго геморрагической лихорадки), хантавирусы (вирус геморрагической лихорадки с почечным или лёгочным синдромом), парамиксовирусы, онкогенные РНК-вирусы.

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

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 снижает 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 рибавирина 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 рибавирина 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 трикарбоксилую кислоту и деривозилирование 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 IIB-III ст, инфаркт миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина — менее 50 мл/мин), тяжёлая анемия, печёночная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит), не поддающиеся лечению заболевания щитовидной железы, тяжёлая 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 бо-

лезнь легких, тромбоэмболия лёгочной 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 мг/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 синдром, 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 P450.

Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивает биодоступность рибавирина (AUC и C_{max} 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 гиперчувствительности (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 200 мг.

По 5, 6 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 10, 12, 18, 20, 30, 36, 40, 45, 50, 60, 100, 120, 140, 180 или 200 капсул в контейнер полимерный для лекарственных средств или флакон из стекломассы с навинчиваемыми пластмассовыми крышками.

Один контейнер (флакон) или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5, 10 или 20 контейнеров (флаконов) или по 20, 40, 60, 80, 100 и 800 контурных ячейковых упаковок вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения.

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

Срок годности.

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

**Юридический адрес: 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Песочная, 11.
Адрес для переписки (фактический адрес, в том числе для приема претензий): 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Гидростроителей, 6. Тел./факс: (84862) 3-41-09.**

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»