

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Веро-рибавирин

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Веро-рибавирин

**Международное непатентованное название:** рибавирин

**Химическое название:** 1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

**Лекарственная форма:** капсулы

#### Состав

Одна капсула содержит:

*активное вещество:* рибавирин – 200 мг;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 6,0 мг, магния стеарат – 4,0 мг, крахмал картофельный – 20,9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 49,1 мг;

*масса содержимого капсулы* – 280 мг;

*капсулы твердые желатиновые № 0 кремово-желтого цвета:* титана диоксид 1,0119 %, железа оксид желтый 0,1821 %, желатин до 100 %.

#### Описание

Капсулы кремово-желтого цвета № 0. Содержимое капсул – порошок от белого до 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.

Наиболее чувствительные к рибавирину ДНК-вирусы - вирус простого герпеса, аденовирусы, цитомегаловирусы, 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 Крым-Конго геморрагической лихорадки), хантавирусы (вирус геморрагической лихорадки с почечным или пульмональным 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 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 трикарбоксилую 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 пэгинтерфероном альфа-2b): у первичных 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**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации, хроническая сердечная недостаточность IIб-III ст, острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина - менее 50 мл/мин), тяжелая анемия, выраженная печеночная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит), устойчивые к терапии заболевания щитовидной железы, тяжелая депрессия с суицидальными намерениями, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

### **С осторожностью**

Женщины репродуктивного возраста (необходимо применение эффективных методов контрацепции), 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, тромбоз, 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 (400 мг утром и 600 мг вечером); выше 75 кг – 1,2 г в сутки (600 мг утром и 600 мг вечером).

При комбинации с пегинтерфероном альфа-2b при массе тела меньше 65 кг доза рибавирина - 800 мг в сутки (400 мг утром и 400 мг вечером); 65-85 кг - 1 г в сутки (400 мг утром и 600 мг вечером); более 85 кг (600 мг утром и 600 мг 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 склонность, 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, 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 пэгинтерфероном 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<sub>max</sub> увеличиваются на 70 %).

### **Особые указания**

Учитывая 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 по 200 мг.

По 6 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 капсул в банку полимерную из полипропилена и полиэтилена низкого давления с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления.

Каждую банку или 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

4 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

Производитель: АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.