# Ребетол



## Код АТХ:

- J05AB04

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Рибавирин

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №1, корпус и крышечка матово-белого цвета; на корпусе надпись голубыми чернилами "200 mg" и голубая полоска; на крышечке капсул буквы "SP" и голубая полоска; содержимое капсул - порошок белого цвета.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| рибавирин | 200 мг |

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

*Состав оболочки капсулы:* желатин, титана диоксид.
*Состав надписи на капсуле:* шеллак, этанол, изопропанол, n-бутанол, пропиленгликоль, аммония гидроксид, голубой алюминиевый лак FD&C №2.

10 шт. - блистеры (14) - коробки картонные.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Противовирусный препарат. Является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных in vitro в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов.

Ни рибавирин, ни внутриклеточные нуклеотидные метаболиты Ребетола в физиологических концентрациях не обнаруживают признаков ингибирования ферментов, специфичных для вируса гепатита С, или подавления репликации вируса гепатита С. Монотерапия Ребетолом не приводит к элиминации РНК-содержащего вируса гепатита С или улучшению гистологии печени после 6-12 мес применения препарата и в течение 6 мес последующих

наблюдений. Применение Ребетола в монотерапии гепатита С (в т.ч. при его хронической форме) неэффективно. Однако комбинированное лечение Ребетолом и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b больных гепатитом С более эффективно, чем монотерапия интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b .

Механизм, посредством которого Ребетол в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b проявляет свое противовирусное действие, в частности против вируса гепатита С, не известен.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

После приема внутрь разовой дозы рибавирин легко и почти полностью всасывается (лишь около 10% меченой дозы выделяется с калом). Тем не менее, абсолютная биодоступность составляет примерно 45-65%, что, по-видимому, связано с эффектом "первого прохождения" через печень. $C_{max}$ достигается через 1.5 ч. Величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0.05 ч, 3.73 ч и 79 ч соответственно.

*Распределение*

После всасывания быстро распределяется в организме. При приеме Ребетола в разовых дозах от 200 мг до 1.2 г между дозой и показателем биодоступности существует линейная зависимость. $V_d$ составляет приблизительно 5000 л. Рибавирин не связывается с белками плазмы.

Перенос рибавирина вне плазмы был изучен особенно детально для эритроцитов. Было показано, что в основном транспорт происходит с участием уравновешивающего нуклеозидного переносчика типа $e_s$ . Этот вид переносчика присутствует практически у всех типов клеток и может быть фактором, обуславливающим большой $V_d$ рибавирина.

При многократном введении рибавирин накапливается в плазме в больших количествах; соотношение показателей биодоступности при повторном приеме и однократном приеме равно 6. При приеме Ребетола в дозе 600 мг 2 раза/сут $C_{ss}$ рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели и составляла примерно 2200 нг/мл.

*Метаболизм*

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

*Выведение*

Выведение рибавирина из организма медленное. Рибавирин и его метаболиты - триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота - выводятся из организма с мочой. После прекращения приема $T_{1/2}$ рибавирина составлял около 298 ч, что, по-видимому, говорит о его замедленном выведении из организма (кроме плазмы).

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика при однократном приеме изменяется ( $AUC_{tf}$ и $C_{max}$ увеличиваются) по сравнению с контролем (при КК>90 мл/мин). Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

Фармакокинетика рибавирина при назначении однократной дозы больным с печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (классы А, В или С по шкале Чайлд-Пью), аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых лиц.

## Показания к применению:

В составе комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b:

— лечение хронического гепатита С у пациентов, ранее получавших интерферон альфа-2b или пегинтерферон альфа-2b и имевших благоприятный ответ на проведенную терапию (нормализация активности АЛТ к концу курса лечения), у которых впоследствии возник рецидив заболевания;

— лечение хронического гепатита С, ранее не леченного, без признаков декомпенсации функции печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивностью к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности.

## Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Фиброз
- Фиброма

## Противопоказания:

— тяжелые заболевания сердца (включая нестабильные и устойчивые к терапии формы), существовавшие, как минимум, в течение 6 мес до начала терапии Ребетолом;

— 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/ с необходимостью проведения гемодиализа);

— выраженные нарушения функции печени или декомпенсированный цирроз печени;

— тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида (в т.ч. в анамнезе);

— аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит);

— возраст до 18 лет;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к рибавирину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при прочих заболеваниях сердца, тяжелых заболеваниях легких (в т.ч. при хронических обструктивных заболеваниях легких), сахарном диабете со склонностью к кетоацидозу, нарушениях свертываемости крови (например, при тромбофлебите, эмболии легочной артерии) или при значительном угнетении кроветворной функции костного мозга, а также при комбинации с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) при сопутствующей ВИЧ-инфекции (в связи с повышенным риском развития молочнокислого ацидоза).

## Способ применения и дозы:

Ребетол назначают внутрь в суточной дозе 800-1200 мг, разделенной на 2 приема (утром и вечером) и совмещают с приемом пищи. Одновременно назначают интерферон альфа-2b в виде п/к инъекций 3 раза в неделю по 3 млн. МЕ или пегинтерферон альфа-2b п/к в дозе 1.5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю.

*Рекомендуемые дозы Ребетола в зависимости от массы тела при применении в комбинации с интерфероном альфа-2b*

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

*Рекомендуемые дозы Ребетола в зависимости от массы тела при применении в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b*

| Масса тела | Суточная доза Ребетола | Кол-во капсул |
|---|---|---|
| <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) |

Рекомендуемая продолжительность лечения - до 1 года. Индивидуальная продолжительность курса лечения зависит от клинического течения заболевания, ответа на проводимую терапию и ее переносимости.

После 6 мес терапии следует провести обследование пациента для выявления вирусологического ответа. При отсутствии вирусологического ответа следует принять решение о прекращении комбинированной терапии Ребетолом и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b.

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

нежелательных явлений.

*Модификация режима дозирования*

| **Лабораторные показатели** | **Снижение дозы только Ребетола до 600 мг/сут*, если:** | **Снижение дозы только интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b на 50%, если:** | **Прекращение приема Ребетола и интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b, если:** |
|---|---|---|---|
| Содержание гемоглобина | <10 г/дл | - | <8.5 г/дл |
| Содержание гемоглобина у больных с заболеванием сердца в стабильной форме | 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 |
| Число лейкоцитов | - | <1500/мкл | <1000 /мкл |
| Число нейтрофилов | - | <750/мкл | <500/мкл |
| Число тромбоцитов | - | <50 000/мкл | <25 000/мкл |
| Содержание связанного билирубина | - | - | 2.5хВПН** |
| Содержание свободного билирубина | >5 мг/дл | | >4 мг/дл (в течение более 4 недель) |
| Содержание креатинина | - | - | >2 мг/дл |
| АЛТ/АСТ | | | 2 х (базовое значение) и >10хВГН** |

*пациенты, которым сократили дозу Ребетола до 600 мг/сут, должны принимать 1 капсулу 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером.

**верхняя граница нормы.

Если после коррекции дозы переносимость Ребетола не улучшится, применение данного лекарственного средства, а также интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b следует прекратить.

## Побочное действие:

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

*Со стороны системы кроветворения*: гемолиз - основной токсический эффект Ребетола. Однако снижение содержания гемоглобина само по себе обычно не является причиной прекращения терапии. Снижение содержания гемоглобина вследствие гемолиза (снижение содержания гемоглобина на величину >4 г/дл отмечается у 37% пациентов, получающих комбинированную терапию Ребетолом и интерфероном альфа-2b, и у 30% больных, получающих комбинированную терапию Ребетолом и пегинтерфероном альфа-2b; снижение содержания гемоглобина ниже уровня 10 г/дл отмечается только у 14% пациентов); возможно появление умеренно выраженной анемии, лейкопении, нейтропении, гранулоцитопении и тромбоцитопении; в отдельных случаях при применении Ребетола в комбинации с интерфероном альфа-2b возможно развитие апластической анемии.

*Со стороны нервной системы*: головная боль, головокружение, тремор, парестезии, гиперестезия, гипестезия, депрессия, раздражительность, бессонница, беспокойство, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность, нервозность, эмоциональное возбуждение, агрессивное поведение, спутанность сознания; редко - суицидальные мысли и попытки (при применении в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b ).

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

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

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* боль в грудной клетке, тахикардия, снижение или повышение АД, сердцебиение, обморок.

*Со стороны дыхательной системы:* фарингит, кашель, одышка, бронхит, синусит, ринит.

*Со стороны половой системы:* приливы, снижение либидо, нарушение менструального цикла, аменорея, меноррагия,

простатит.

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

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

*Дерматологические реакции:* алопеция, зуд, сухость кожи, нарушение структуры волос, сыпь, эритема, экзема, герпетическая инфекция, реакции повышенной светочувствительности; в отдельных случаях при применении Ребетола в комбинации с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b - многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны лабораторных показателей:* в отдельных случаях - повышение уровня мочевой кислоты и непрямого билирубина, связанное с гемолизом. Эти показатели нормализуются в течение 4 недель после окончания терапии. Лишь у незначительного числа пациентов при повышенном уровне мочевой кислоты отмечались клинические симптомы подагры, однако не требовавшие модификации дозы или отмены лечения.

*Прочие:* средний отит, аллергические реакции, боль в месте инъекции, слабость, недомогание, озноб, лихорадка, гриппоподобный синдром, повышенное потоотделение, астения, снижение массы тела, сухость во рту, жажда, грибковая инфекция, вирусная инфекция, лимфаденопатия.

## Передозировка:

Известен случай передозировки Ребетола, когда пациент с целью самоубийства в течение одного дня принял 10 г рибавирина в капсулах (50 капс. по 200 мг) и 39 млн.МЕ препарата в виде раствора для инъекций (13 п/к инъекций по 3 млн.МЕ). Пациент находился в течение 2 дней в отделении неотложной терапии; за это время никаких нежелательных явлений, связанных с передозировкой, отмечено не было.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата Ребетол при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Лечение Ребетолом не следует начинать до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат теста на беременность, который следует проводить непосредственно перед началом применения препарата.

**Больные женщины детородного возраста,** принимающие Ребетол, а также их половые партнеры должны пользоваться эффективными методами контрацепции во время терапии и как минимум в течение 6 мес после ее окончания.

Ежемесячно в течение всего этого периода необходимо проводить тесты на беременность. Если беременность наступит в ходе лечения или в течение 6 мес после его окончания, пациентку следует проинформировать о значительном риске тератогенного воздействия рибавирина на плод.

**Больные мужчины** и их половые партнерши - женщины детородного возраста - также должны пользоваться надежными методами контрацепции. Рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма очень медленно. Для исключения возможного тератогенного действия рибавирина каждый из партнеров должен использовать эффективное контрацептивное средство во время лечения, а также, как минимум, в течение 6 мес после его окончания. Мужчины должны использовать презерватив.

Неизвестно, выделяется ли какой-либо компонент рибавирина с грудным молоком.

В связи с высоким риском неблагоприятного воздействия рибавирина на ребенка грудное вскармливание следует прекратить до начала применения препарата.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что рибавирин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие в дозах, значительно более низких, чем рекомендованы для клинического применения. У животных рибавирин вызывал изменения спермы в дозах ниже терапевтической.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследование лекарственного взаимодействия Ребетола проводилось только с участием интерферона альфа-2b, пегинтерферона альфа-2b и антацидов.

При совместном приеме антацидного препарата, содержащего соединения магния и алюминия или симетикон, и Ребетола в дозе 600 мг биодоступность рибавирина снижалась, показатель AUC уменьшился на 14%. Возможно, что снижение биодоступности в этом исследовании было вызвано замедлением транспорта рибавирина или изменением pH. Представляется, что данное взаимодействие не является клинически значимым.

По данным фармакокинетического исследования при неоднократном совместном применении не было отмечено фармакокинетического взаимодействия между рибавирином и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b .

Рибавирин in vitro показал способность ингибировать фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническая значимость этих данных до конца не ясна. Однако они дают основания полагать, что конкурентное применение Ребетола с зидовудином или ставудином может привести к повышенной концентрации ВИЧ в плазме крови. Поэтому рекомендуется тщательное мониторирование показателей концентрации РНК ВИЧ в плазме у пациентов, которым проводится лечение Ребетолом в комбинации с одним из этих двух средств. При повышении уровня концентрации РНК ВИЧ в плазме использование Ребетола в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы следует пересмотреть.

Рибавирин in vitro увеличивает содержание фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может потенцировать риск развития молочнокислого ацидоза, вызванного пуриновыми аналогами нуклеозидов (например, диданозином, абакавиром). У пациентов, инфицированных одновременно вирусом гепатита С и ВИЧ и получающих ВААРТ, может развиться молочнокислый ацидоз. При назначении комбинированной терапии с Ребетолом в дополнение к ВААРТ следует проявлять повышенную осторожность.

Возможность лекарственного или иного вида взаимодействия с Ребетолом может сохраняться до 2 мес (5 периодов полувыведения рибавирина) после прекращения его применения в связи с его замедленным выведением.

Доказательств лекарственного взаимодействия рибавирина с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеаз не имеется.

По результатам исследований in vitro на микросомальных препаратах печени человека и крысы изоферменты цитохрома $P_{450}$ не участвуют в метаболических превращениях рибавирина. Рибавирин не является ингибитором изоферментов цитохрома $P_{450}$. Токсикологические испытания не дают оснований полагать, что рибавирин стимулирует ферментативную активность печени. Таким образом, возникновение какого-либо взаимодействия с участием цитохрома $P_{450}$ маловероятно.

Биодоступность однократной пероральной дозы Ребетола увеличивалась при приеме пищи с высоким содержанием жиров (показатели AUC и $C_{max}$ увеличивались на 70%). Возможно, что повышение биодоступности в этом исследовании было обусловлено замедлением транспорта рибавирина или изменением pH. Значение данного исследования для клиники не определено. При исследовании клинической эффективности больным не давалось никаких инструкций по поводу времени приема препарата по отношению к приему пищи. Тем не менее, с целью достижения максимальной концентрации рибавирина в плазме рекомендуется принимать препарат вместе с пищей.

## Особые указания и меры предосторожности:

Безопасность и эффективность комбинированной терапии изучена только при применении Ребетола с интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b. Данных по эффективности и безопасности применения Ребетола в комбинации с другими интерферонами не имеется.

Перед назначением комбинированной терапии рекомендуется также ознакомиться с инструкцией по применению соответственно интерферона альфа-2b или пегинтерферона альфа-2b, прилагаемой к каждому из этих препаратов.

С осторожностью, после соответствующего обследования и только под наблюдением кардиолога, следует назначать Ребетол пациентам с заболеваниями сердца, т.к. анемия, возникающая на фоне приема препарата (снижение содержания гемоглобина до уровня ниже 10 г/дл наблюдали у 14% пациентов, получавших рибавирин во время клинических испытаний), может вызвать ухудшение сердечной недостаточности и/или обострение симптомов заболевания. При появлении симптомов ухудшения со стороны сердечно-сосудистой системы лечение следует прекратить.

При аллергических реакциях (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) Ребетол следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение. Транзиторная кожная сыпь не является основанием для прерывания лечения.

Поскольку с возрастом функциональные возможности почек могут снижаться, у пожилых пациентов до начала применения Ребетола необходимо исследовать их функцию.

Перед началом лечения следует оценить необходимость гистологического подтверждения диагноза. В некоторых случаях (пациенты, инфицированные вирусом генотипа 2 или 3) лечение можно проводить без предварительной биопсии печени.

*Контроль лабораторных показателей*

Лабораторные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, анализ электролитов, определение содержания креатинина в сыворотке крови, функциональные пробы печени) следует проводить перед началом лечения, затем на 2-й и 4-й неделе лечения, и далее регулярно, по мере необходимости.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Пациентам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию при комбинированном лечении Ребетолом и интерфероном альфа-2b или пегинтерфероном альфа-2b, следует отказаться от выполнения работы, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. вождение автомобиля, управление механизмами).

***При нарушениях функции почек***

Препарат противопоказан при тяжелых заболеваниях почек, в т.ч. хронической почечной недостаточности (КК менее 50 мл/мин) с необходимостью проведения гемодиализа).

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика при однократном приеме изменяется ( AUC и $C_{max}$ увеличиваются) по сравнению с контролем (при КК>90 мл/мин). Концентрация рибавирина в плазме при гемодиализе существенно не меняется.

***При нарушениях функции печени***

Препарат противопоказан при выраженных нарушениях функции печени или декомпенсированном циррозе печени.

Фармакокинетика рибавирина при назначении однократной дозы больным с печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (классы А, В или С по шкале Чайлд-Пью), аналогична фармакокинетике рибавирина у здоровых лиц.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности.

## Срок годности:

2 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Rebetol