# Инструкция по применению
# Ребетол капсулы 200 мг 140 шт




## Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Бельгия
Производитель: МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Рибавирин
Количество в упаковке: 40
Дозировка действующего вещества: 200 мг
Срок годности: 24.0

## Действующее вещество

Рибавирин

## Состав

Действующее вещество: рибавиринКонцентрация действующего вещества (мг): 200 мг

## Форма выпуска

Капсулы

**Фармакокинетика**

ВсасываниеПосле 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. Cmax достигается через 1.5 ч. Величины полупериодов всасывания, распределения и выведения разовой дозы составляют 0.05 ч, 3.73 ч и 79 ч соответственно.РаспределениеПосле 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. Vd 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 es . Этот вид переносчика присутствует практически у всех типов клеток и может быть фактором, обуславливающим большой Vd 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 Css рибавирина в плазме достигалась к концу 4 недели и составляла примерно 2200 нг/мл.МетаболизмМетаболизм рибавирина осуществляется двумя путями: обратимое фосфорилирование и расщепление (дерибозилирование и амидный гидролиз с образованием триазольного карбоксильного метаболита).ВыведениеВыведение рибавирина из организма медленное. Рибавирин и его метаболиты - триазолкарбоксамид и триазолкарбоновая кислота - выводятся из организма с мочой. После прекращения приема T1/2 рибавирина составлял около 298 ч, что, по-видимому, говорит о его замедленном выведении из организма (кроме плазмы).Фармакокинетика в особых клинических случаяхУ больных с почечной недостаточностью фармакокинетика при однократном приеме изменяется ( AUCtf и Cmax 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**

– рецидив хронического гепатита С у больных старше 18 лет, ранее получавших лечение интерфероном альфа с положительным эффектом (нормализация АЛТ к концу лечебного курса); – хронический гепатит С, подтвержденный гистологически, ранее не леченный, без признаков декомпенсации функции печени, с повышенной АЛТ, серопозитивностью к РНК-вирусу гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности.Препарат применяют только в комбинации с интерфероном альфа-2b.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. При гепатите С - не разжевывая и запивая водой, вместе с приемом пищи по 1-1.2 г/сут в 2 приема (утром и вечером). При массе тела до 75 кг - 1 г/сут (0.4 г утром и 0.6 г вечером); выше 75 кг - 1.2 г/сут (0.6 г утром и 0.6 г вечером). Длительность лечения - 24-48 нед; при этом для ранее не лечившихся больных - не менее 24 нед, у больных с вирусом генотипа 1-48 нед. У больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа, а также при рецидиве - не менее 6 мес.

**Противопоказания**

– тяжелые заболевания сердца (включая нестабильные и устойчивые к терапии формы), предшествующие лечению, как минимум, в течение 6 мес; – заболевания щитовидной железы, устойчивые к терапии; – гемоглобинопатии (в т.ч. талассемия, серповидно-клеточная анемия); – тяжелые, изнуряющие заболевания (в т.ч. хроническая почечная недостаточность - КК – выраженная депрессия, суицидальные мысли или попытки суицида (в т.ч. в анамнезе); – выраженное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени; – аутоиммунные заболевания (в т.ч. аутоиммунный гепатит); – беременность; – лактация (грудное вскармливание); – повышенная чувствительность к рибавирину и другим компонентам препарата.

**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.

**Побочные действия**

Со стороны системы кроветворения: уменьшение содержания гемоглобина вследствие гемолиза - основной токсический эффект Ребетола, который с высокой вероятностью может быть скорректирован с помощью рекомендуемых изменений дозы в ходе лечения; возможны слабовыраженные анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.Со стороны эндокринной системы: возможно нарушение функции щитовидной железы - изменение содержания ТТГ (соответствующая терапия требовалась у 3% больных, не имевших ранее таких нарушений).Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия.Прочие: возможны артериальная гипотензия, изменения лабораторных показателей.Побочные эффекты выражены в основном слабо или умеренно и не влияют на ход лечения.

**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.

**Взаимодействие с другими препаратами**

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 P450 не участвуют в метаболических превращениях рибавирина. Рибавирин не является ингибитором изоферментов цитохрома P450. Токсикологические испытания не дают оснований полагать, что рибавирин стимулирует ферментативную активность печени. Таким образом, возникновение какого-либо взаимодействия с участием цитохрома P450 маловероятно.Биодоступность однократной пероральной дозы Ребетола увеличивалась при приеме пищи с высоким содержанием жиров (показатели AUC и Cmax 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**

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 показателейЛабораторные 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 механизмамиПациентам, 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).

**Условия хранения**

В сухом месте