

R_x Prescription drug

Broad Spectrum Antiviral **Ribazole**® Tablets (Ribavirin 500mg, 600mg)

COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

RIBAZOLE 500mg film-coated tablet

Active ingredient: Ribavirin USP, 500mg

Inactive ingredients: Avicel PH 101, Lactose, Aerosil 200 (Silicon Dioxide), Corn starch, Croscarmellose sodium, Povidone K-30, Avicel PH 102, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, PEG 6000.

RIBAZOLE 600mg film-coated tablet

Active ingredient: Ribavirin USP, 600mg

Inactive ingredients: Avicel PH 101, Lactose, Aerosil 200 (Silicon Dioxide), Corn starch, Croscarmellose sodium, Povidone K-30, Avicel PH 102, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, PEG 6000, Erythrocin lake color.

ANTIVIRAL PROPERTY

Ribavirin inhibits a wide variety of virus in-vitro and in animal models. Ribavirin is phosphorylated and it may act in several sites including cellular enzyme to interfere with viral nucleic acid synthesis. The mono- and triphosphate derivatives are believed to be responsible for the antiviral activity of the compound. Susceptible DNA viruses include herpes viruses, adenoviruses and poxviruses. Susceptible RNA viruses include Lassa virus, members of the bunyaviridae group, influenza, parainfluenza, measles, mumps, and respiratory syncytial viruses and human immunodeficiency virus (HIV).

PHARMACODYNAMIC

Ribavirin is a synthetic guanine analogue that acts in a manner similar to the other nucleoside analogues. It shows in-vitro activity against some RNA and DNA viruses. RNA is essential in the synthesis of proteins, as the messenger with the genetic code of RNA and DNA viruses. Ribavirin blocks messenger RNA, prevents viral replication and stops the infection. Ribavirin suppresses viral replication without effect on normal cellular function.

Pharmacokinetics

Absorption

- Ribavirin is rapidly and extensively absorbed following oral administration. However, due to first-pass metabolism, the absolute bioavailability averaged 64% (44%). There is no effect of food intake on gastrointestinal absorption of ribavirin.
- There was a linear relationship between dose and AUC_{0-t} (AUC from time zero to last measurable concentration) following single doses 200-1200mg ribavirin. The relationship between dose and C_{max} was curve linear, tending to asymptote above single doses of 400-600mg.
- Upon multiple dosing, based on AUC 12hr, a six-fold accumulation of ribavirin was observed in plasma. Following oral dosing with 1200mg daily, steady state was reached by approximately 4 weeks, with mean steady plasma concentrations of 2200ng/mL (37%). Upon discontinuation of dosing, the mean half-life was 298 hours (30%), which probably reflects slow elimination from neoplasma compartments.

Distribution

Ribavirin is distributed throughout the body including red blood cells and cerebrospinal fluid. Red blood cells generally display a rapid uptake of drug and ribavirin concentration remains elevated long after plasma level declines to near-zero values. Distribution and elimination is triphasic.

Metabolism and Elimination

The β-phase half-life is about 2 hours, and the terminal elimination half-life is reported to be 20 to 50 hours depending on the sampling time. Excretion is almost entirely via the urine in the form of unchanged drug and the major metabolite 1,2,4 triazole-3-carboxamide. Insignificant amounts of drug are removed by hemodialysis. Ribavirin is still detectable in the plasma up to 4 weeks after cessation of therapy.

In subjects with normal renal and liver functions, the unchanged drug was found to have a plasma half-life ranging from 18-164 hours. The half-life of ribavirin was 173 and 143 hours with impaired renal and liver functions respectively.

INDICATIONS

RIBAZOLE (Ribavirin) is indicated in combination with recombinant Interferon alfa-2b for the treatment of chronic hepatitis C in patients 3 years of age or older with compensated liver disease previously untreated with interferon alfa or in patients 18 years of age or older who have relapsed following interferon alfa therapy.

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

Ribazole is given daily by mouth in doses determined according to body weight for the treatment of chronic hepatitis C refractory to interferon alone.

- **Adults:** The recommended duration of treatment for patients previously untreated with interferon is 24 to 48 weeks. The duration of treatment should be individualized to the patient depending on baseline disease characteristics, response to therapy, and tolerability of the regimen. After 24 weeks of treatment virologic response should be assessed. Treatment discontinuation should be considered in any patient who has not achieved HCV RNA below the limit of detection of the assay by 24 weeks.

The recommended dose of RIBAZOLE (Ribavirin) is provided in the Table 1 below

Body weight	Ribavirin
- 75kg	600mg of Ribavirin in the evening daily
> 75kg	600mg of Ribavirin in the morning 600mg of Ribavirin in the evening daily

- *Ribavirin and Interferon alfa-2b combination therapy in adult patients: Previously untreated and relapse patients.*

Body weight	Ribavirin	Interferon Alfa 2b
- 75kg	500mg X 2 times daily (1000mg/day)	3 MIU, 3 times weekly
> 75kg	600mg X 2 times daily (1200mg/day)	3 MIU, 3 times weekly

- Ribazole may be administered without regard to food, but should be administered in a consistent manner with respect to food intake.

Dose Modifications

If severe adverse reactions or laboratory anomalies develop during combination Ribazole/Interferon alfa-2b therapy, the dose should be modified or discontinued if appropriate, until the adverse reactions abate. If intolerance persists after dose adjustment, the combination therapy should be discontinued.

Parameter	Ribavirin dose reduction: 600mg daily for adults 7.5mg/kg daily for pediatrics	Permanent discontinuation of Ribazole treatment
Hemoglobin	< 10g/dL	< 8.5g/dL
No cardiac history	* 2g/dL decrease during any 4-week period during treatment	< 12g/dL after 4 weeks of dose reduction

- For patients with history of stable cardiovascular disease, a permanent dose reduction is required.
- If the hemoglobin decreased by 2g/dL after 4 weeks on a reduced dose, the patient should discontinue combination ribavirin/interferon therapy.
- Ribazole should not be used in patients with creatinine clearance < 50mL/min.

ADVERSE REACTIONS

- 1) Hemolytic anemia may occur, sometimes with associated increased serum concentrations of bilirubin and uric acid.
- 2) Others: reticulocytosis, anorexia, dyspepsia, nausea, dizziness, insomnia, irritability, dyspnea, pharyngitis, skin rashes, and pruritus.
- * **Ribazole/Interferon Combination Therapy**
- 1) Asthenia, influenza-like symptoms, nervousness, and pruritus may occur rarely.
- 2) Pediatric patients: Fatigue, dyspepsia, arthralgia, insomnia, irritability, impaired concentration, dyspnea, and pruritus may occur with less incidence compared to adult patients.
- 3) Other significant adverse events such as severe depression, suicidal ideation, suppression of bone marrow function, auto immune and infectious disorder, pancreatitis, and diabetes.

Inform doctors with side effects when using medicines

CONTRAINDICATIONS

- 1) Patients with a history of known hypersensitivity to ribavirin or any of its components.
- 2) Pregnancy or in women expected to be pregnant.
- 3) Patients with auto immune hepatitis must not be treated with combination of ribavirin and interferon alfa-2b therapy because using these medicines can make the hepatitis worse.
- 4) Patients with hemoglobinopathies (e.g., thalassemia major, sickle-cell anemia)
- 5) Patients with history of severe pre-existing cardiac disease, including unstable or uncontrolled cardiac disease.

PRECAUTIONS

- 1) Ribavirin may cause birth defects and/ or death of the exposed fetus. Extreme care must be taken to avoid pregnancy.
- 2) Ribavirin therapy should not be started until a report of negative pregnancy test has been obtained.
- 3) The primary toxicity of ribavirin is hemolytic anemia which was observed in approximately 10% ribavirin/interferon alfa combination therapy treated patients. The anemia associated with ribavirin therapy occurs within 1-2 weeks of initiation therapy. Because the initial drop in hemoglobin may be significant, it is advised that hemoglobin or hematocrit be obtained pretreatment and at week 2 and 4 of therapy, or more frequently if clinically indicated. Patients should then be followed as clinically appropriate.
- 4) Pulmonary symptoms including dyspnea, pulmonary infiltrates, pneumonitis and pneumonia have been reported during therapy with ribavirin/interferon alfa. If there is evidence of pulmonary infiltrates or pulmonary function impairment, the patients should be closely monitored, and if appropriate combination treatment should be discontinued.
- 5) Ribavirin should be administered to elderly patients cautiously starting at the lower end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

DRUG INTERACTIONS

- 1) It has been observed that synergy exists between ribavirin and dideoxyinosine as HIV inhibitors when administered systemically.
- 2) Zidovudine, ribavirin may antagonize the in vitro antiviral against HIV. Therefore, caution should be used concomitantly with this drug.

Use In Pregnancy or Lactation

- This drug should not be administered to women who are or expected to be pregnant.
- It is not known whether ribavirin is excreted in human milk. Because of the potential adverse reactions in nursing infants, nursing must be discontinued prior to initiation of treatment.

HOW SUPPLIED:

Ribazole 500mg film-coated tablets: 2 blisters x 5 Tablets/Box

Ribazole 600mg film-coated tablets: 2 blisters x 5 Tablets/Box

EXPIRY:

Ribazole 500mg Film-coated Tablets: 36 months from the manufacturing date.

Ribazole 600mg Film-coated Tablets: 36 months from the manufacturing date.

SPECIFICATION: Manufacturer

WARNING:

- Read carefully the leaflet before use.
- For further information, please contact your doctor.
- This drug is used only by doctor's prescription.
- Keep out of reach of children.

Manufactured by:



Getz

pharma

(PVT) LIMITED

www.getzpharma.com

29-30/27,
K.I.A., Karachi,
Pakistan

VN-06-200005875

R_x Thuốc kê toa

Thuốc kháng virút phổ rộng Viên nén Ribazole® (Ribavirin 500mg, 600mg)

THÀNH PHẦN : Mỗi viên có chứa:

Viên nén Ribazole 500mg
Hoạt chất : Ribavirin USP500,0mg
Tá dược: Avicel PH 101, Lactose regular, Aerosil 200 (Silicon Dioxide), Tinh bột ngô, Natri Croscarmellose, Povidone K-30, Avicel PH 102, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, PEG 6000.
Viên nén Ribazole 600mg
Hoạt chất : Ribavirin USP600,0mg
Tá dược: Avicel PH 101, Lactose regular, Aerosil 200 (Silicon Dioxide), Tinh bột ngô, Natri Croscarmellose, Povidone K-30, Avicel PH 102, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, PEG 6000, màu Erythrosine lake.

ĐẶC TÍNH KHÁNG VIRUS

Ribavirin ức chế nhiều loại virút trên in vitro và mô hình động vật. Ribavirin được phosphoryl hóa, có thể tác động lên nhiều vị trí khác nhau bao gồm các men trong tế bào, làm cản trở sự tổng hợp acid nucleic của virút. Các dẫn xuất 1 và 3 phosphate được cho là những chất tạo ra hoạt tính kháng virút. Những virút DNA nhạy cảm bao gồm virút herpes, adenovirus và poxvirus. Những virút RNA nhạy cảm bao gồm virút Lassa thuộc nhóm bunyaviridae, virút cúm, á cúm, sởi, quai bị, virút gây viêm đường hô hấp và virút gây suy giảm miễn dịch người (HIV).

ĐƯỢC LỰC HỌC

Ribavirin là chất tổng hợp tương tự Guanine mà cơ chế tác động tương tự nucleoside khác. Trên in vitro nó có tác động chống một số RNA và DNA virus. RNA là chất cần thiết trong quá trình tổng hợp protein. RNA là thông tin mang mã hoá di truyền của DNA. Ribavirin ức chế RNA, ngăn chặn sự sinh sản của virus và ngăn chặn sự nhiễm trùng. Ribavirin ức chế sự sinh sản của virút mà không ảnh hưởng lên chức năng của tế bào bình thường.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :
 Ribavirin được hấp thu nhanh chóng theo đường uống. Tuy nhiên, do cơ chế chuyển hoá lần đầu (first-pass), sinh khả dụng trung bình là 64%. Sự hấp thu ribavirin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong dạ dày ruột.

Có sự liên hệ tuyến tính giữa liều và AUC_{0-t} (AUC từ thời điểm 0 đến nồng độ đo được sau cùng) sau khi dùng liều đơn 200 – 1200mg Ribavirin. Liên quan giữa liều và C_{max} là đường cong tuyến tính, hướng đến đường tiệm cận trên liều đơn 400-600mg.

Với dá liều sử dụng, tính trên AUC 12 giờ, sự tích tụ của ribavirin trong huyết tương tăng lên 6 lần. Sau khi uống 1200mg ribavirin mỗi ngày, tình trạng ổn định được ghi nhận trong khoảng 4 tuần, với nồng độ trung bình trong huyết tương là 2200ng/ml (37%). Thời gian bán rã trung bình là 298 giờ (30%), điều này phản ánh sự thải trừ chậm từ các thành phần tan tạo.

Phân phối

Ribavirin được phân phối khắp cơ thể bao gồm hồng cầu và dịch não tủy. Thông thường các hồng cầu bắt thuốc nhanh và duy trì nồng độ ribavirin cao kéo dài sau khi nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đến gần 0. Sự phân phối và thải trừ gồm 3 pha.

Chuyển hoá và thải trừ

Thời gian bán rã pha β khoảng 2 giờ, và thời gian bán rã thải trừ cuối cùng được ghi nhận tới 20 – 50 giờ phụ thuộc vào thời điểm lấy mẫu. Thuốc thải trừ hầu như hoàn toàn qua thận dưới dạng chưa chuyển hoá và sản phẩm chuyển hoá chủ yếu là 1,2,4 triazole-3-carboxamide. Một lượng nhỏ thuốc được loại bỏ bằng quá trình thẩm tách máu. Ribavirin vẫn được phát hiện trong huyết tương hơn 4 tuần sau khi tạm dừng điều trị. Ở những người có chức năng thận và gan bình thường, thời gian bán rã dao động từ 18 – 164 giờ. Thời gian bán rã của ribavirin lần lượt là 173 giờ và 143 giờ ở những người suy thận và suy gan.

CHỈ ĐỊNH

Ribazole (Ribavirin) được chỉ định phối hợp với interferon α-2b tái tổ hợp trong điều trị viêm gan siêu vi C mạn tính không đáp ứng với interferon đơn trị liệu.

Người lớn: Thời gian điều trị ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị với interferon là 24 – 48 tuần. Mỗi bệnh nhân có thời gian điều trị khác nhau phụ thuộc vào đặc điểm của bệnh, đáp ứng điều trị và mức độ dung nạp thuốc. Cần đánh giá đáp ứng với ribavirin sau 24 tuần điều trị. Ngưng điều trị nếu xét nghiệm thấy giới hạn HCV RNA không đạt yêu cầu.

Liều được khuyến cáo của Ribavirin được trình bày trong bảng 1 sau :

Cân nặng	Liều
≤ 75kg	600mg Ribavirin vào buổi tối mỗi ngày
≥ 75kg	600mg Ribavirin vào buổi sáng 600mg Ribavirin vào buổi tối mỗi ngày

- **Điều trị phối hợp Ribavirin/Interferon α-2b ở người lớn**

Những bệnh nhân tái phát và chưa được điều trị trước đó

Cân nặng	Ribavirin	Interferon α-2b
≤ 75kg	500mg x 2 lần/ngày (1000mg/ngày)	3 triệu đơn vị x 3 lần/tuần
≥ 75kg	600mg x 2 lần/ngày (1200mg/ngày)	3 triệu đơn vị x 3 lần/tuần

- Ribazole (ribavirin) có thể uống cùng lúc hoặc không cùng lúc với bữa ăn.

Điều chỉnh liều:

Nếu xuất hiện phản ứng phụ trầm trọng hoặc có những bất thường về cận lâm sàng trong thời gian phối hợp điều trị Ribavirin/Interferon α-2b, nên điều chỉnh liều dùng hoặc ngưng dùng thuốc nếu cần thiết cho đến khi các phản ứng phụ giảm đi. Nếu sự bất dung nạp vẫn tồn tại sau khi thay đổi liều, ngưng điều trị phối hợp.

Hemoglobin	Giảm liều Ribavirin: 600mg/ngày ở người lớn, 7,5mg/kg/ngày ở trẻ em	Ngưng hẳn việc điều trị bằng Ribazole (ribavirin)
Không có tiền sử tim mạch	< 10g/dl	< 8,5g/dl
Có tiền sử bệnh tim mạch	giảm ≥ 2g/dl trong bất kỳ khoảng thời gian điều trị 4 tuần.	< 12g/dl sau 4 tuần giảm liều

- Ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch ổn định, thường xuyên giảm liều theo yêu cầu.
- Nếu hemoglobin giảm vào khoảng 2g/dl sau 4 tuần giảm liều, nên ngưng dùng liệu pháp phối hợp ribavirin/interferon α.
- Ribazole (ribavirin) không được sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50ml/phút.

TÁC DỤNG PHỤ

- Thiếu máu tan huyết có thể xảy ra, đôi khi có tăng nồng độ huyết thanh của bilirubin và acid uric.
 - Các tác dụng phụ khác: tăng hồng cầu lưới, chán ăn, khó tiêu, buồn nôn, chóng mặt, mất ngủ, bí rứt, khó thở, viêm họng, nổi mẩn da, ngứa.
- * Phối hợp điều trị Ribavirin/Interferon α**
- Suy nhược, hội chứng giống cúm, căng thẳng, cảm giác ngứa đôi khi xảy ra.
 - Trẻ em: Các triệu chứng như mệt mỏi, bồn chồn, đau khớp, mất ngủ, bí rứt, giảm tập trung, khó thở và nổi mề đay xảy ra với tỉ lệ ít hơn so với người lớn.
 - Những tác dụng phụ nghiêm trọng khác như: Trầm cảm nặng và có ý định tự tử, suy tủy xương, rối loạn do tự miễn và nhiễm trùng, viêm tụy và đại tháo đường.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với ribavirin hoặc các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang dự định có thai.
- Những bệnh nhân bị viêm gan tự miễn không được sử dụng phối hợp ribavirin và interferon α-2b bởi vì việc sử dụng các thuốc này có thể làm nặng thêm tình trạng viêm gan.
- Những bệnh nhân có bệnh về máu (thalassemie đồng hợp tử, bệnh hồng cầu hình liềm).
- Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim, bao gồm bệnh tim không ổn định và không kiểm soát.

LƯU Ý CHUNG

- Ribavirin có thể gây các khiếm khuyết sơ sinh và/hoặc gây chết thai. Cần thận trọng để tránh mang thai khi đang dùng thuốc.
- Chỉ được điều trị bằng ribavirin khi đã xét nghiệm thử thai là âm tính.
- Đặc tính chính của Ribavirin là thiếu máu tan huyết, được ghi nhận ở khoảng 10% bệnh nhân được điều trị phối hợp ribavirin / interferon α. Thiếu máu liên quan với điều trị bằng ribavirin xảy ra trong 1 – 2 tuần đầu. Vì sự giảm hemoglobin ngay từ đầu có thể đáng kể, nên cần kiểm tra hemoglobin và dung tích hồng cầu trước khi điều trị, sau 2 và 4 tuần điều trị hoặc thường xuyên hơn nếu có chỉ định lâm sàng. Bệnh nhân cần được theo dõi theo lâm sàng đầy đủ.
- Các triệu chứng phổi như: khó thở, xâm nhiễm phổi, viêm phổi đã từng được ghi nhận trong thời gian điều trị phối hợp ribavirin/interferon α. Nếu có bằng chứng của xâm nhiễm phổi hoặc suy giảm chức năng phổi, bệnh nhân phải được theo dõi kỹ, nếu cần phải ngưng việc phối hợp điều trị.
- Nhìn chung, ribavirin có thể dùng ở những bệnh nhân lớn tuổi với liều khởi đầu thấp hơn, cần theo dõi thường xuyên sự suy giảm chức năng gan, tim, những bệnh kèm theo hay các thuốc đang dùng khác.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Có sự hợp lực giữa ribavirin và didoxycyozine trong việc ức chế HIV khi dùng đường toàn thân.
- Thí nghiệm in vitro về khả năng chống virut HIV cho thấy zidovudin và ribavirin có thể có tác dụng đối kháng lẫn nhau khi sử dụng phối hợp hai thuốc này, do đó cần phải thận trọng.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Không dùng Ribazole cho phụ nữ có thai hay dự định có thai.
- Việc ribavirin có bài tiết vào sữa người hay không vẫn chưa được biết. Tuy nhiên do những tác dụng phụ có thể xảy ra cho trẻ đang bú, bà mẹ nên ngưng cho con bú trước khi bắt đầu dùng thuốc.

BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng < 30°C.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Ribazole 500mg: 2 vi x 5 viên/hộp

Ribazole 600mg: 2 vi x 5 viên/hộp

HẠN SỬ DỤNG:

Ribazole 500mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Ribazole 600mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN:

Nhà sản xuất

KHUYẾN CÁO:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sĩ
- Thuốc này chỉ được dùng theo sự kê toa của bác sĩ
- Để xa tầm tay trẻ

Manufactured by:

Getz
 p h a r m a
 (PVT) LIMITED | 29-30/27,
 K.I.A., Karachi,
 www.getzpharma.com | Pakistan