

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2015 жылғы “19” қазан
№ 992 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Инсиво®

**НАЗАР АУДАРЫҢЫЗ: ТЕРІ ТАРАПЫНАН БОЛАТЫН КҮРДЕЛІ ЖАҒЫМСЫЗ
РЕАКЦИЯЛАР**

Препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың «Айрықша нұсқаулар» бөліміндегі ақпаратты қараңыз

Уытты эпидермальді некролизін, DRESS-синдромын, Стивенс-Джонсон синдромын қоса, өмірге қауіп төндіретін немесе Инсиво® препаратымен, альфа пегинтерферонымен және рибавирин препаратымен біріктірілімдегі ем аясында өліммен аяқталатын ауыр дәрежелі бөртпелер дамыған жағдайлары туралы хабарламалар алынған. Күрделі тері реакциялары анықталғаннан кейін Инсиво® препаратымен біріктірілген ем қабылдауды жалғастырған үдемелі бөртпелері және жүйелік симптомдары бар пациенттерде өліммен аяқталу жағдайлары тіркелген. Жүйелік білінулері бар бөртпе немесе ауыр дәрежелі үдемелі бөртулер түріндегі күрделі тері реакциялары дамыған жағдайда Инсиво® препаратын, альфа пегинтерферонын және рибавирин препаратын қолдануды дереу толық тоқтату керек. Басқа қатарлас препараттарды тоқтату туралы шешім тері тарапынан болатын күрделі реакциялармен себеп-салдарлы байланысы анықталғаннан кейін қабылдануы тиіс. Пациенттерге шұғыл медициналық көмекті дереу көрсету керек.

Саудалық атауы

Инсиво®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Телапревир

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 375 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында:

белсенді зат – 375 мг теллапревир,

қосымша заттар: гипромеллоза ацетат сукцинаты, сусыз кальций гидрофосфаты, микрокристалды целлюлоза, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, натрий лаурилсульфаты, натрий кроскармеллозасы, натрий стеарил фумараты,

қабықтың құрамы: поливинил спиртi, макрогол, тальк, титанның қостотығы (E171), темірдің сары тотығы (E172).

Сипаттамасы

Капсула пішінді, бір жағында «Т375» өрнегі бар, сарғыш-қоңыр түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Сындыратын жерінде – ақ немесе ақ дерлік түсті таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Вирусқа қарсы жүйелі қолдануға арналған препараттар. Тікелей әсер ететін вирустарға қарсы препараттар. HIV протеаза тежегіштері. Телапревир.

АТХ коды J05AE11

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Телапревир пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктіріліп 12 апта бойы тәулігіне 2 рет 1125 мг дозада тамақпен бірге ішке қабылданады. Балама ретінде, теллапревирді пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктіріп 12 апта бойы әр 8 сағат сайын 750 мг дозада ішу арқылы тамақпен бірге қабылдауға болады. Телапревирдің «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) пегинтерферон альфа мен рибавирин қатарлас қолданылғанда, тек теллапревир қолданылған режиммен салыстырғанда, арта түседі.

Телапревир AUC оны пегинтерферон альфа-2a және рибавиринмен бірге қолданғанда оның пегинтерферон альфа-2b және рибавиринмен қолданылғанда байқалатын AUC мәніне іс жүзінде ұқсас.

Сіңірілуі

Телапревир ішу арқылы қабылданады, ең алдымен, аш ішекте сіңеді. Тоқ ішекте сіңу белгілері байқалмаған. Ең жоғары плазмалық концентрациясына (C_{max}) теллапревирдің бір дозасын қабылдағаннан кейін, негізінен, 4-5 сағат ішінде жетеді. Сасо-2 адам жасушаларына жасалған *in vitro* жағдайларындағы зерттеулер теллапревирдің Р-гликопротеинге (Р-гп) тән субстрат екенін көрсетті.

Телапревир экспозициясы тәуліктік 2250 мг дозасын әр 8 сағат сайын 750 мг немесе тәулігіне екі рет 1125 мг сызбасы бойынша қабылдаған кезде ұқсас болды. Тепе-тең экспозициясы тұсында теллапревир фармакокинетикасын қауымдық модельдеу негізінде тәулігіне екі рет 1125 мг немесе әр 8 сағат сайын 750 мг сызбасына арналған ең аз шаршылардың (90%-дық СА) орташа геометриялық мәндерінің арақатынасы $AUC_{24,ss}$ үшін 1.08 (1.02; 1.13), $C_{trough,ss}$ үшін 0.878 (0.827; 0.930) және $C_{max,ss}$ үшін 1.18 (1.12; 1.24) құрады.

Телапревир AUC оны май мөлшері жоғары (56 г май, 928 кКал) калориялы ас ішуден кейін қабылдағанда, энергетикалық құндылығы қалыпты стандартты (21 г май, 533 кКал) ас ішуден кейін қабылдаған жағдайлармен салыстырғанда, 20% арта түседі. Телапревир аш қарынға қабылданғанда, стандартты энергетикалық құндылығы ас ішуден кейінгі жағдайлармен салыстырғанда, AUC 73% төмендеді, ал препаратты ақуыз мөлшері жоғары және энергетикалық құндылығы төмен (9 г май, 260 кКал) ас ішуден кейін қабылдаған кезде AUC 26% төмендеді. Сондай-ақ AUC май мөлшері аз, калориясы төмен (3,6 г май, 249 кКал) ас ішуден соң қабылдағанда 39% төмендеді. Сондықтан теллапревирді ас ішумен қабылдау керек.

Таралуы

Телапревир қан плазмасы ақуыздарымен шамамен 59%-76% байланысады. Телапревир, ең алдымен, альфа 1-қышқылды гликопротеинмен және альбуминмен байланысады.

Ішке қабылдағаннан кейінгі таралу көлемі (Vd), бағалануына сай, 252 л құрайды, тұраралық ауытқымалылығы 72,2% болады.

Биоөзгерісі

Телапревир гидролиз, тотығу және тотықсыздану реакцияларын қоса, бауырда едәуір дәрежеде метаболизденеді. Нәжістен, қан плазмасынан және несептен көптеген метаболиттері табылған. Оны бірнеше рет ішке қабылдау кезіндегі теллапревирдің негізгі метаболиттері - теллапревирдің R-диастереомері (белсенділігі 30 есе аз), пиразин қышқылы және теллапревирдің альфа-кетоамидті байланысы бойынша тотықсыздану реакциясына ұшыраған метаболиті (белсенді емес) болып табылады.

Адамның P450 (CYP) цитохромының рекомбинантты изоформалары қолданылатын *in vitro* жағдайларында жасалған зерттеулер CYP3A4-тің теллапревирдің CYP арқылы метаболизмі үшін жауап беретін негізгі CYP изоформасы болып табылатынын көрсетті. Метаболизмге басқа ферменттер де қатыса алады. Адамның рекомбинантты CYP суперсомалары қолданылған зерттеулер теллапревирдің CYP3A4 тежегіші екенін көрсетті, бұл орайда адамның бауыр микросомаларындағы CYP3A4-ке қатысты тежеу тиімділігі уақытқа және теллапревир концентрациясына тәуелді болады. *In vitro* жағдайларында теллапревирдің CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 және CYP2D6 изоферменттерін едәуір тежейтіні байқалды. Дәрілік өзара әрекеттесулердің клиникалық зерттеулерінің нәтижелерін негізге алғанда, метаболизмдік ферменттер индукциясының мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды. Теллапревирдің Р-гп-ден басқа, өзге тасымалдағыш ақуыздардың субстраты, индукторы немесе тежегіші болып табылуы белгісіз.

Шығарылуы

Дені сау тұлғалар 750 мг теллапревирдің бір реттік дозасын ішу арқылы қабылдағаннан кейін қабылданған дозаның 90%-ы доза қабылдаудан кейін 96 сағат ішінде нәжіспен, несеппен және деммен шығатын ауамен бөлінген. Орта есеппен, енгізілген дозаның шамамен 82%-ы нәжіспен, 9%-

ы деммен шығатын ауамен және 1%-ы несеппен шығарылады. Телапревирдің өзгермеген күйде және VRT-127394 метаболиті түрінде нәжіспен шығарылуы, тиісінше, 31,8% және 18,7% құрады.

Ішке қабылдағаннан кейін теллапревирдің жалпы клиренсі (Cl/F) 27,2%-ға тең тұраралық ауытқымалылық тұсында 32,4 л/сағат құрады. 750 мг теллапревирдің бір реттік дозасын ішу арқылы қабылдағаннан кейінгі жартылай шығарылу кезеңінің орта шамасы, әдетте, 4,0-ден 4,7 сағатқа дейін ауытқиды. Тепе-тең жағдайдағы тиімді жартылай шығарылу кезеңі шамамен 9-11 сағат құрайды.

Дозаға байланыстылығы/байланыссыздығы

Теллапревир AUC тамақпен 375-тен 1 875 мг дейінгі бір реттік дозаларды ішу арқылы қабылдағанда біршама пропорционалды емес артқан (жоғары дозалар қабылдағанда ол біршама көп дәрежеде ұлғайды), ықтималды түрде, бұл метаболизмдік жолдар немесе тасымалдағыш молекулалар сатурациясымен (қанығуымен) шартталған.

Дозаны әр 8 сағат сайын 750 мг-ден әр 8 сағат сайын 1 875 мг дейін арттыру көп рет дозалаумен жүргізілген зерттеулер аясында теллапревир экспозициясының сублиниялық ұлғаюын (шамамен 40%) көрсетті.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Теллапревир фармакокинетикасы бүйрек жеткіліксіздігі ауыр дәрежедегі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) және С гепатиті вирусымен (HCV) жұқпа жұқтырмаған пациенттерде 750 мг бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін бағаланды. Теллапревирге тән C_{max} және AUC көрсеткіштерінің орта шамасы дені сау еріктілерде байқалған тиісті көрсеткіштерден 10% және 21% артық болды.

Бауыр жеткіліксіздігі

Теллапревир, негізінен, бауырда метаболизденеді. Тепе-тең жағдайдағы теллапревир экспозициясы бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы, 5-6 балл) дені сау еріктілердегіден 15% төмен. Тепе-тең жағдайдағы теллапревир экспозициясы бауыр жеткіліксіздігі орташа дәрежедегі пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы, 7-9 балл) дені сау еріктілердегіден 46% төмен. Теллапревирдің байланыспаған фракциясының концентрацияға ықпалы анықталмаған.

Жынысы

Пациент жынысының теллапревирдің фармакокинетикалық параметрлеріне ықпалы 2 және 3 фазадағы Инсиво[®] зерттеулерінен алынған қауымдық фармакокинетикалық деректер көмегімен бағаланды. Жыныс ерекшелігінің теллапревир фармакокинетикалық параметрлеріне ықпалы анықталмаған.

Нәсілі

HCV-жұқпа жұқтырған пациенттерде Инсиво[®] қолдану кезіндегі қауымдық фармакокинетикалық талдауда теллапревир концентрациясының нәсілдік ерекшелікке тәуелділігі анықталмаған.

Егде жастағы пациенттер

НСV-жұқпа жұқтырған 65 жастағы және одан асқан пациенттерді емдеу үшін Инсиво® қолдану туралы өте аз фармакокинетикалық деректер бар. Препаратты 70 жастан асқан пациенттерді емдеу үшін қолдануға қатысты деректер жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Телапревир - вирус репликациясында шешуші рөл атқаратын НCV NS3-4A серин протеазасының тежегіші.

In vitro зерттеулеріндегі теллапревирдің С гепатиті вирусына (НСV) қатысты белсенділігі

Телапревирдің (IC₅₀) 50% тежегіш концентрациясы 1b генотипті жабайы НCV штаммына қатысты 0.354 мкМ құрады, ал 1a генотипті вирусына қатысты 0.28 мкМ құрады.

Төзімділігі

Емге вирусологиялық жауап болмауымен немесе қайталануының пайда болуымен астасқан НCV штаммдарының амин қышқылды V36A/M, T54A/S, R155K/T және A156S нұсқаларына ие болуы анықталды, ол *in vitro* зерттеулерінде теллапревирге төзімділігінің аз екенін көрсетті (теллапревир IC₅₀ 3-25 есе ұлғаюы), ал A156V/T және V36M+R155K нұсқалары теллапревирге төзімділігінің едәуір жоғары деңгейімен астасқан (теллапревир IC₅₀ >25 есе ұлғаюы). Пациенттердің сарысу сынамаларынан алынған НCV РНҚ пайдаланумен жаңғыртылған амин қышқылды алмасулар ұқсас нәтижелерін жария етті.

In vitro теллапревирге төзімді нұсқалар репликациясына қабілеттілігі жабайы типпен салыстырғанда төмен болды.

Айқаспалы төзімділігі (тұрақтылығы)

Теллапревирге төзімді НCV мутациялары протеазаның өзге тежегіштеріне айқаспалы төзімділігі тұрғысында талданды. 155 немесе 156 позициясындағы бірлі-жарым алмасулары, әрі 36 және 155 қалдықтарындағы қосарлы алмасулары бар репликандар тәжірибеде пайдаланылған барлық протеаза тежегіштеріне айқаспалы төзімділігін жария етті. Барлық зерттелген теллапревирге төзімді амин қышқылды мутациялар интерферон-альфаға, рибавиринге және нуклеозидті және нуклеозидті емес НCV полимераза тежегіштеріне толық сезімтал күйінде қалды. Теллапревир сияқты NS3-4A НCV протеаза тежегіші негізінде емдеу тиімсіз болған пациенттерді қайта емдеу туралы клиникалық деректер жоқ, сондай-ақ қазіргі уақытта теллапревирмен емдеу курсынан қайта өтудің мақсатқа сай екенін айғақтайтын клиникалық деректер жоқ.

Клиникалық зерттеулер

Вирусқа қарсы пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктірілген ем құрамындағы Инсиво® тиімділігі мен қауіпсіздігі СВСГ (1 генотип) бар бұрын ем алмаған (сыналмаған) пациенттерде және бұрын ем алған пациенттерде (қайталануы, ішінара және нөлдік жауабы бар пациенттер) бағаланды. Тұрақты вирусологиялық жауап (ТВЖ) Инсивомен® үштік

емнен кейін 79% сыналмаған пациентте, қайталану болған 84% пациентте, ішінара жауап берген 61% пациентте және нөлдік жауаптағы 31% пациентте алынды.

Қолданылуы

Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктіріліп, бауыр ауруы қалпына келген (циррозды қоса) ересек пациенттерде 1 генотипті созылмалы С гепатитін емдеу үшін көрсетілімде:

- бұрын дәрілік ем алмаған (сыналмаған);
- бұрын монотерапияда интерферон альфамен (пегилирленген немесе пегилирленбеген) немесе рибавиринмен біріктірілген ем қабылдаған, қайталану, ішінара немесе нөлдік жауап байқатқан пациенттерді қоса (толығырақ «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі және дозалары

Инсиво[®] препаратымен емдеуді созылмалы С гепатитін емдеу тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Инсиво[®] рибавиринмен және **не пегинтерферон альфа-2а, не пегинтерферон альфа-2b**-мен бірге қабылдану керек. Пегинтерферон альфа-2а немесе пегинтерферон альфа-2b таңдау үшін «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қарауды өтінеміз. Пегинтерферон альфа мен рибавириннің нақты дозалануы туралы ақпарат алу үшін осы препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулықты қарау керек.

Қолдану тәсілі

Таблеткаларды ішке бүтін қабылдау керек (таблетканы шайнауға, сындыруға немесе ерітуге болмайды).

Дозалануы

1125 мг Инсивоны[®] (375 мг-ден үлбірлі қабықпен қапталған үш таблетка) тамақтану кезінде тәулігіне екі рет ішу арқылы қабылдау керек; немесе 750 мг Инсивоны[®] (375 мг-ден үлбірлі қабықпен қапталған екі таблетка) тамақпен әр 8 сағат сайын. Жалпы тәуліктік дозасы 6 таблетка (2 250 мг) құрайды. Тамақтанбай немесе қабылдаулар арасында аралықтарды сақтамай Инсиво[®] қабылдау плазмадағы телопревивир концентрациясының төмендеуіне және Инсиво[®] емдік әсерінің азаюына әкелуі мүмкін.

Емдеу ұзақтығы – бұрын дәрілік ем алмаған ересек пациенттер және бұрын емделген кезде қайталану байқалған пациенттер

Инсиво[®] препаратымен емдеуді пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктірілген вирусқа қарсы ем (ВҚЕ) құрамында бастап, 12 апта бойы жалғастырған жөн (1 суретті қараңыз).

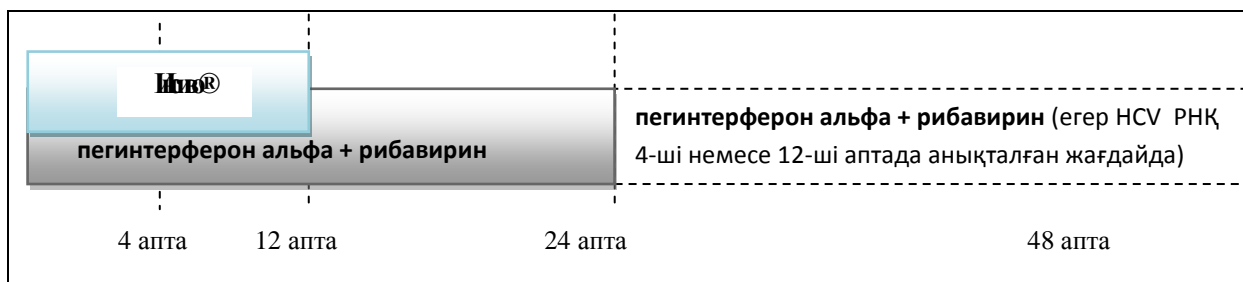
- С гепатиті вирусы рибонуклеин қышқылының (HCV РНҚ) деңгейі 4-ші және 12-ші аптада анықталмаған пациенттерде тек пегинтерферон альфа және рибавиринмен 12-апталық қосымша ем жүргізіледі, осы орайда жалпы емдеу ұзақтығы 24 апта құрайды.

- 4-ші немесе 12-ші аптада 1000 ХБ/мл-ден аз РНҚ HCV деңгейі анықталған пациенттерде 36 апта бойы пегинтерферон альфа мен

рибавирин ғана қолданылған қосымша ем жүргізіледі, бұл орайда жалпы емдеу ұзақтығы 48 апта құрайды.

- Циррозға шалдыққан барлық пациенттер үшін, HCV РНҚ деңгейінің 4-ші немесе 12-ші аптада анықталмауына қарамастан, тек пегинтерферон альфамен және рибавиринмен 36 апталық қосымша емдеу ұсынылады, бұл орайда жалпы емдеу ұзақтығы 48 апта құрайды.

1 сурет: Бұрын С гепатиті вирусына қарсы ем алмаған немесе осының алдында қайталану болған пациенттердегі емдеу ұзақтығы.



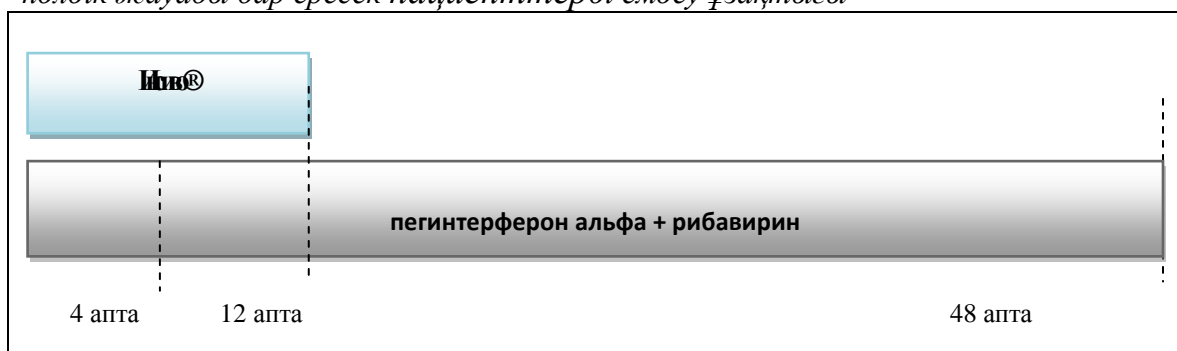
HCV РНҚ деңгейін емдеу ұзақтығын анықтау үшін 4-ші және 12-ші аптада тексеру керек. 3 фаза зерттеулерінде HCV РНҚ айқындалмаған деңгейін анықтауға арналған 25 ХБ/мл сандық әдісіне тән және 10-15 ХБ/мл сапалық әдісіне тән сезімталдығымен нақты уақыт режиміндегі ПТР талдауы пайдаланылды.

Сандық әдісі анықтау шегінен де төмен анықталған HCV РНҚ деңгейін емдеу ұзақтығы туралы шешім қабылдау үшін «анықталмайтын деңгеймен» теңестіруге болмайды, өйткені бұл ем мерзімінің жеткіліксіз тағайындалуына және қайталанулар жиілігінің ұлғаюына әкелуі мүмкін (Инсиво® препараты, пегинтерферон альфа және рибавиринмен емдеуді тоқтату ережелеріне қатысты 1 кестені қараңыз).

Емдеу ұзақтығы – бұрын емдеуден өткен, емге ішінара жауап беретін немесе нәлдік жауаптағы ересек пациенттер

Инсиво® препаратымен емдеуді пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктіріп бастап, 12 апта бойы жалғастырған жөн, сонан соң тек пегинтерферон альфа және рибавиринмен (Инсивосыз®) емдеуге болады, бұл орайда жалпы емдеу ұзақтығы 48 апта құрайды (2 суретті қараңыз).

2 сурет: Бұрын С гепатиті вирусына қарсы емдеуден өткен, емге ішінара немесе нәлдік жауабы бар ересек пациенттерді емдеу ұзақтығы



НСV РНҚ деңгейін 4-ші және 12-ші аптада тексеру керек (Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавирин препараттарымен емдеуді тоқтату ережелеріне қатысты 1 кестені қараңыз).

Барлық пациенттер

Вирусологиялық жауабы талапқа сай емес пациенттердің тұрақты вирусологиялық жауапқа (ТВЖ) жету ықтималдығы аз болғандықтан НCV РНҚ 4-ші және 12-ші аптада > 1000 ХБ/мл болатын пациенттерде емді тоқтату ұсынылады (1 кестені қараңыз).

1 кесте: Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавирин препаратымен емдеуді тоқтату туралы нұсқау

Дәрілік препараттар	Емдеудің 4-ші аптасында > 1000 ХБ/мл НCV РНҚ ^a	Емдеудің 12-ші аптасында > 1000 ХБ/мл НCV РНҚ ^a
Инсиво [®]	Емдеуді тоқтату	Инсиво [®] емі аяқталған
Пегинтерферон альфа және рибавирин	Емдеуді тоқтату	

^a Инсиво[®] препаратымен, пегинтерферон альфамен және рибавиринмен емдеу. Егер Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавирин қабылдар алдында кіріспе кезеңі қолданылған болса, осы нұсқауды пайдалануға болмайды.

3 фазадағы клиникалық зерттеулер аясында 4-ші және 12-ші аптада НCV РНҚ > 1000 ХБ/мл болған пациенттер пегинтерферон альфа және рибавиринмен емдеуді жалғастырғанда ТВЖ жете алмаған. НCV РНҚ деңгейі 4 аптада 100 ХБ/мл-ден 1000 ХБ/мл дейін болатын сыналмаған пациенттер арасында ТВЖ 4/16 (25%) пациентте алынды. НCV РНҚ деңгейі 12-ші аптада 100 ХБ/мл-ден 1000 ХБ/мл дейін болатын пациенттер арасында ТВЖ 2/8 (25%) пациентте алынды.

Нөлдік жауаптағы пациенттерге қатысты 4-ші және 12-ші апталар арасында НCV РНҚ қосымша ПТР талдауын өткізу қажеттілігін қарастыру керек. Егер НCV РНҚ концентрациясы > 1000 ХБ/мл болса, Инсиво[®], пегинтерферон альфа мен рибавирин қабылдауды тоқтату керек.

48 апта бойы емдеуден өткен пациенттерде, егер НCV РНҚ деңгейі 24-ші немесе 36-шы аптада анықталса, пегинтерферон альфамен және рибавиринмен емдеуді тоқтату керек.

Емдеу тиімсіздігін болдырмау үшін Инсиво[®] препаратын пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктіріп қабылдау керек.

Емдеу тиімсіздігіне жол бермеу үшін Инсиво[®] препаратының дозасын азайтуға немесе қабылдауды тоқтатуға болмайды.

Егер Инсиво[®] препаратымен емдеу жағымсыз құбылыстар немесе жеткіліксіз вирусологиялық жауап себебінен тоқтатылса, Инсиво[®] емін жаңғыртуға болмайды.

Дозаны өзгерту, емдеудегі үзілістер, пегинтерферон альфамен және рибавиринмен емдеуді тоқтату немесе жаңғырту туралы нұсқаулар алу

үшін осы препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды қарау керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Инсиво® препаратын тәулігіне екі рет қабылдағанда, егер қабылдау өтіп кетсе және жоспарлы қабылдаудан кейін 6 сағаттан аз уақыт өтсе, пациент Инсиво® препаратының тағайындалған дозасын тамақпен бірге мүмкіндігінше тез қабылдау керек. Егер қабылдау өтіп кетсе, ал жоспарлы қабылдау сәтінен 6 сағаттан көп уақыт өтсе, осы дозаны өткізіп жіберіп, препарат қабылдаудың әдеттегі кестесін жалғастырған жөн.

Инсиво® препаратын әр 8 сағат сайын қабылдағанда, егер препарат қабылдау өтіп кетсе, әрі әдеттегі қабылдау сәтінен 4 сағаттан аз уақыт өтсе, пациент тағайындалған Инсиво® дозасын тамақпен бірге мүмкіндігінше тез қабылдау керек. Егер қабылдау өтіп кетсе, әрі әдеттегі қабылдау сәтінен 4 сағаттан көп уақыт өтсе, осы дозаны өткізіп жіберіп, пациент препарат қабылдаудың әдеттегі кестесін жалғастыру қажет.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі

С гепатиті вирусы және орташа немесе ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі ≤ 50 мл/мин) бар пациенттерде Инсиво® пайдалану туралы клиникалық деректер жоқ («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр және С гепатиті вирусына тест нәтижесі теріс пациенттерде телапневир фармакокинетикасында клиникалық мәнді өзгерістер байқалмаған. Вирусты С гепатиті және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Инсиво® дозасын түзету ұсынылмайды.

Гемодиализ жасалып жатқан өтетін пациенттерде Инсиво® қолдану жөнінде клиникалық деректер жоқ.

Креатинин клиренсі < 50 мл/мин пациенттерге қатысты рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты да қарау керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Инсиво® бауыр жеткіліксіздігі орташа немесе ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В немесе С класы, ≥ 7 балл) немесе бауыр ауруы қалпына келмейтін пациенттерге ұсынылмайды (асцид, генезі порталды қан кетулер, энцефалопатия, және/немесе сарғаю, Жильбер синдромынан басқа, «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). С гепатиті мен бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы, 5-6 балл) пациенттер қабылдағанда Инсиво® дозасын түзету қажет емес.

Пегинтерферон альфа мен рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты да қараңыз, өйткені осы препараттар бауыр жеткіліксіздігі Чайлд-Пью бойынша ≥ 6 балл пациенттер үшін қарсы көрсетілімді.

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 лет)

Вирустық С гепатитіне шалдыққан 65 жастан асқан пациенттерде Инсиво® қолдану жөнінде шектеулі клиникалық деректер бар.

Педиатриялық бейіндегі пациенттер

18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде Инсиво® қауіпсіздігі мен тиімділігі әлі анықталмаған.

Жағымсыз әсерлері

НАЗАР АУДАРЫҢЫЗ: ТЕРІ ТАРАПЫНАН БОЛАТЫН КҮРДЕЛІ ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯЛАР

Препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың «Айрықша нұсқаулар» бөліміндегі ақпаратты қараңыз

Уытты эпидермальді некролизін, DRESS-синдромын, Стивенс-Джонсон синдромын қоса, өмірге қауіп төндіретін немесе Инсиво® препаратымен, альфа пегинтерферонымен және рибавирин препаратымен біріктірілімдегі ем аясында өліммен аяқталатын ауыр дәрежелі бөртпелер дамыған жағдайлары туралы хабарламалар алынған. Күрделі тері реакциялары анықталғаннан кейін Инсиво® препаратымен біріктірілген ем қабылдауды жалғастырған үдемелі бөртпелері және жүйелік симптомдары бар пациенттерде өліммен аяқталу жағдайлары тіркелген. Жүйелік білінулері бар бөртпе немесе ауыр дәрежелі үдемелі бөртулер түріндегі күрделі тері реакциялары дамыған жағдайда Инсиво® препаратын, альфа пегинтерферонын және рибавирин препаратын қолдануды дереу толық тоқтату керек. Басқа қатарлас препараттарды тоқтату туралы шешім тері тарапынан болатын күрделі реакциялармен себеп-салдарлы байланысы анықталғаннан кейін қабылдануы тиіс. Пациенттерге шұғыл медициналық көмекті дереу көрсету керек.

Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Инсиво® пегинтерферон альфамен және рибавиринмен бірге қабылдану керек. Осы препараттар қабылдаумен байланысты жағымсыз реакциялар туралы ақпарат алу үшін оларды қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды қараңыз.

Инсиво®/плацебоны емдеу шегінде, жағымсыз әсерлер болып жиі кездесетін, кем дегенде 2 дәрежелі ауыртпалық, Инсиво® тобындағыларда (жиі $\geq 5\%$) анемия, бөртпе, қышыну, жүрек айнуы және диарея болды.

Инсиво®/плацебоны емдеу шегінде, жағымсыз әсерлер болып жиі кездесетін, кем дегенде 2 дәрежелі ауыртпалық, Инсиво® тобындағыларда (жиі $\geq 1\%$) анемия, бөртпе, тромбоцитопения, лимфопения, қышыну және жүрек айнуы болды.

Жағымсыз реакциялардың жинақты түйіндемесі

Инсивоға® тән жағымсыз реакциялар 2 кестеде көрсетілген.

Жағымсыз реакциялар жүйелік-ағзалық кластарға (ЖАК) сай және жиілік санаттарына сәйкес келтірілген: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) және сирек ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$). Әр топтың аясында жағымсыз реакциялар реакция күрделілігінің төмендеу тәртібімен орналасады.

2 кесте: Клиникалық зерттеулерге қатысқан HCV бар пациенттерде Инсиво® препаратына (пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктіріліп қабылданады) жағымсыз реакциялар (жинақты деректер)

Жүйелік-ағзалық класс (ЖАК)	Жиілік санаты	Инсиво®, пегинтерферон альфа және рибавирин препаратымен біріктірілген емге жағымсыз реакциялар
Жұқпалар және инвазиялар	Жиі	ауыз қуысының кандидозы
Қан және лимфа жүйесі жағынан	Өте жиі	анемия

бұзылулар	Жиі	тромбоцитопения ^b , лимфопения ^b
Эндокриндік бұзылулар	Жиі	гипотиреоз
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Жиі	гиперурикемия ^b , гипокалиемиа ^b
	Жиі емес	подагра
Жүйке жүйесі жағынан бұзылулар	Жиі	дисгевзия, естен тану
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар	Жиі емес	ретинопатия
Ас қорыту жүйесі жағынан бұзылулар	Өте жиі	жүрек айну, диарея, құсу, геморрой, прокталгия
	Жиі	анустық қышыну, ректальді қан кету, анустық сызат
	Жиі емес	проктит
Бауыр және өт шығару жолдары жағынан бұзылулар	Жиі	гипербилирубинемия ^b
Тері және тері асты шелмайы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	қышыну, бөрту
	Жиі	экзема, беттің ісінуі, эксфолиативті бөртпе
	Жиі емес	эозинофилиясы және жүйелі (DRESS-) көріністері бар дәрі-дәрмектік бөртпе, уртикария
	Сирек	Стивенс-Джонсон синдромы ^a , уытты эпидермалық некролиз ^b , мультиформалы эритема
Бүйрек және несеп бөлу жүйесі жағынан бұзылулар	Жиі емес	қандағы креатининнің жоғары деңгейі, жедел бүйрек жеткіліксіздігімен немесе онсыз преренальді азотемия
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы асқынулар	Жиі	шеткергі ісіну, дәм сезудің бұзылуы

^a 2 фаза немесе 3 фазадағы плацебо-бақыланатын зерттеулер аясында орын алмаған

^b Постмаркетингтік кезеңде бекітілген Инсиво[®], пегилирленген интерферон альфа және рибавирин препараттарымен біріктіріп емдеу аясындағы қолайсыз жағымсыз реакциялар

Зертханалық ауытқулар

Біріктірілген ем алған HCV бар пациенттерде байқалатын жағымсыз реакциялар болып саналатын және емге дейінгі бастапқы деңгеймен салыстырғанда зертханалық көрсеткіштердің нашарлауын көрсететін, кем дегенде, ауырлықтың орташа дәрежесіндегі (≥ 2 -ші дәреже) жекелеген зертханалық ауытқулар төмендегі кестеде келтірілген:

3 кесте: Инсиво[®] біріктірілген емін алған HCV бар пациенттерде препаратқа жағымсыз реакциялар болып саналатын (DAIDS^a ≥ 2 дәреже) жекелеген зертханалық ауытқулар (жинақты деректер)

Өзгерістер	Зертханалық көрсеткіш	2 дәреже	3 дәреже	4 дәреже
Ұлғаю ^b				
	несеп қышқылы	17.9% (10.1-12.0	4.6% (12.1-15.0 мг/дл)	1.1% (> 15.0 мг/дл)

		мг/дл)		
	билирубин	13.6% (1.6-2.5 x ЖҚШ)	3.6% (2.6-5.0 x ЖҚШ)	0,3% (> 5.0 x ЖҚШ)
	жалпы холестерин мөлшері	15.4% (6.20-7.77 ммоль/л 240 - 300 мг/дл)	2.0% (>7,77 ммоль/л > 300 мг/дл)	ҚЖ
	тығыздығы төмен липопротеиндер	6.9% (4.13-4.90 ммоль/л 160- 190 мг/дл)	2.5% (≥4.91 ммоль/л ≥ 191 мг/дл)	ҚЖ
	креатинин	0.9% (1.4-1.8 x ЖҚШ)	0.2% (1.9-3.4 x ЖҚШ)	0% (> 3.4 x ЖҚШ)
Төмендеу ^b				
	гемоглобин	27.0% (9.0-9.9 г/дл немесе кез келген төмендеу 3.5-4.4 г/дл)	51.1% (7.0-8.9 г/дл немесе кез келген төмендеу ≥ 4.5 г/дл)	1.1% (< 7.0 г/дл)
	тромбоциттер саны	24.4% (50 000- 99 999/мм3)	2.8% (25 000-49 999/мм3)	0.2% (< 25 000/мм3)
	лимфоциттердің абсолютті саны	13.1% (500-599/мм3)	11.8% (350-499/мм3)	4.8% (< 350/мм3)
	калий	1.6% (2.5-2.9 мЭкв/л)	0% (2.0-2.4 мЭкв/л)	0% (< 2.0 мЭкв/л)

ҚЖ = қолдануға жатпайды

^a АҚШ Ұлттық аллергология және инфекциялық аурулар институтының ЖИТС зерттеу бөлімшесінің ересектердегі, балалар мен жасөспірімдердегі жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесін анықтауға арналған кестесі (DAIDS, 1.0 нұсқасы, 2004 жылғы желтоқсан) жинақты зертханалық деректерді құрастыруға пайдаланылды.

^b жиілігі әр параметр аясындағы пациенттер саны бойынша есептелді.

* ЖҚШ – жоғары қалып шегі.

Зертханалық көрсеткіштердің көпшілігі 48-ші аптаға дейін пегинтерферон альфа мен рибавирин қолданған жағдайдан едәуір төмен деңгейде қалатын тромбоциттер санын қоспағанда, емдеудің 24-ші аптасына қарай, пегинтерферон альфа мен рибавириннің қосарлы емін қабылдаған кезде білінген деңгейлерге оралады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Сарысуда несеп қышқылы мөлшерінің ұлғаюы пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктірілген Инсиво[®] препаратымен емделу кезеңінде өте жиі байқалды. Инсивомен[®] емдеу аяқталғаннан кейін несеп қышқылы мөлшерінің деңгейі, әдетте, келесі 8 апта ішінде төмендейді және пегинтерферон альфа мен рибавирин ғана алған пациенттерде білінген деңгеймен салыстырмалы болады.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Бөртпе

Инсиво® қабылдау кезінде жаппай бөрту, Стивенс-Джонсон синдромы және жүйелі (DRESS-) көріністер білінді («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Клиникалық зерттеулерде бөртудің жалпы даму жиілігі мен ауырлық дәрежесі Инсивоны® пегинтерферон альфамен және рибавиринмен бірге қабылдағанда жоғарылады. Инсивомен® емделу кезінде бөрту жағдайлары (барлық дәрежедегі) Инсивомен® біріктірілген үштік ем алатын 55% пациентте, әрі пегинтерферон альфа және рибавиринмен қосарлы ВҚЕ алатын 33% пациентте болды.

90%-дан астам бөрту жеңіл немесе орташа дәрежелі ауырлықта болды. Инсивомен® үштік ем кезінде білінген бөрту 30%-дан аз дене беткейін жапқан, қышытатын типтік экзематозды бөртпе ретінде бағаланды. Бөрту пайда болатын жағдайлардың жартысы алғашқы 4 апта ішінде орын алды, бірақ бөрту Инсивомен® біріктірілген ем кезінде кез келген уақытта пайда болуы мүмкін. Ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бөрту кезінде Инсивомен® біріктірілген емді тоқтату қажет болмайды.

Бөртулерді бақылау және Инсиво®, рибавирин және пегинтерферон альфа қабылдауды тоқтату туралы нұсқаулар алу үшін «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз. Жеңіл немесе орташа дәрежедегі бөртпе білінетін пациенттер бөртпенің үдеу белгілерін анықтау мақсатында бақылауда болуы тиіс; дегенмен де, бөртулердің әріқарай жайылуы сирек (10%-дан аз) байқалды. Клиникалық зерттеу аясында пациенттердің көпшілігіне гистаминге қарсы препараттар және жергілікті кортикостероидтар тағайындалды. Инсиво® қабылдау біткеннен немесе тоқтатылғаннан кейін бөртпе жағдайының жақсаруы байқалады; дегенмен де, бөртпе түбегейлі кету үшін бірнеше апта қажет болуы мүмкін.

Анемия

Клиникалық зерттеулер аясында анемия (барлық дәрежедегі) Инсивомен® біріктірілген ем алған 32,1% пациентте, әрі пегинтерферон альфамен және рибавиринмен қосарлы ВҚЕ алған 14,8% пациентте болды. Анемия үдеуін болдырмау үшін рибавирин дозасы азайтылды. Инсивомен® біріктірілген ем алған 21,6% пациент үшін, тек пегинтерферон альфа мен рибавирин алған 9,4% пациентпен салыстырғанда, анемияның дамуы себепті рибавирин дозасын азайту талап етілді. Клиникалық зерттеулерде эритропозз көтермелейтін дәрілер (ЭКД) пайдалану әдетте рұқсат етілмеген, әрі осы дәрілер 1% пациентте ғана қолданылды.

Аноректальді белгілер мен симптомдар

Клиникалық зерттеулер аясында осы жағдайлардың көпшілігі (мысалы, геморрой, аноректальді жайсыздық, анустық қышыну және тік ішектегі ашыту) жеңіл немесе орташа дәрежелі ауырлықта болды. Аталған қолайсыз реакциялар Инсиво® препаратымен емдеу аяқталғаннан кейін басылды, әрі мұндай қолайсыз реакциялар дамуының Инсиво® препаратымен емдеуді тоқтатуға әкелген жағдайлары өте аз болды.

АИТВ-1 ко-инфекциясы бар пациенттер

Антиретровирустық ем (АРВЕ) алмаған немесе тенофовир дизопроксил фумаратымен және эмтрицитабинмен біріктірілген эфавиренз қолданылатын емде жүрген ВСГ/АИТВ ко-инфекциясы бар пациенттердегі Инсиво[®] қауіпсіздігі ВСГ дара инфекциясы бар пациенттердегідей болды. Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктірілген атазанавир/ритонавир алатын пациенттер 2 аптадан соң тікелей емес билирубин деңгейінің қысқа мерзімді көтерілуін көрсетті, ол 12-ші аптада бастапқы көрсеткіштеріне оралды.

Педиатриялық бейіндегі пациенттер

18 жасқа дейінгі балаларда Инсивоның[®] қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- клиренсі тікелей СҮРЗА-ға тәуелденетін және плазмалық концентрацияларының жоғарылауы күрделі және/немесе өмірге қатер төндіретін зардаптарға әкелетін дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау: альфузозин, хинидин, флекаинид, пропафенон, амиодарон, бепридил, астемизол, терфенадин, эрготамин туындылары (дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин), цизаприд, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, пимозид, силденафил немесе тадалафил (тек өкпенің артериялық гипертензиясын емдеуге пайдаланылған кезде) және ішу арқылы қабылданатын мидазолам немесе триазолам.
- Ia немесе III класты аритмияға қарсы препараттармен бірге қабылдау, көктамыршілік лидокаинді қоспағанда («Дәрілермен өзара әрекеттесу» бөлімін қараңыз)
- Инсиво[®] концентрациясы мен емдік әсері төмендейтіндіктен СҮРЗА күшті индукторлары болып табылатын дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау: рифампицин, шілтерленген шайқурай (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенитоин және фенобарбитал
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге
- жүктілік, лактация кезеңі, контрацепциясыз бала туу жасындағы әйелдер
- пегинтерферон альфа мен рибавирин қолдануға қарсы көрсетілімдер (осы препараттар Инсивомен[®] біріктіріліп қолданылуы тиіс болғандықтан қолдану жөніндегі нұсқаулықтардан қарау керек)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Телапревир СҮРЗА арқылы бауырда метаболизденеді және Р-гликопротеинге (Р-гп) тән субстрат болып табылады. Телапревир метаболизміне басқа да ферменттер қатыса алады. Инсиво[®] мен СҮРЗА және/немесе Р-гп белсенділігін индукциялайтын дәрілік препараттарды бірге қабылдау қан плазмасындағы талапревир концентрациясын төмендетуі мүмкін. Инсиво[®] мен СҮРЗА және/немесе Р-гп белсенділігін тежейтін дәрілік препараттарды бірге қабылдау қан плазмасындағы

телапревир концентрациясын арттыра алады. Инсиво® қабылдау СҮРЗА немесе Р-гп субстраттары болып табылатын дәрілік препараттардың жүйелі әсерін арттырып, бұл олардың емдік әсері мен жағымсыз реакцияларының күшеюіне немесе ұзаруына әкелуі мүмкін. Телапревирдің, Р-гп-ден тыс, дәрілік заттарды тасымалдайтын қандай да бір ақуыздардың субстраты, индукторы немесе тежегіші болып табылуы белгісіз.

Дәрілік заттардың өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеулер нәтижелерінің негізінде, теллапревирдің метаболизмдік ферменттерді индукциялауын жоққа шығаруға болмайды.

Өзара әрекеттесулерін зерттеулер ересектерге ғана жүргізілді.

Бірге қабылдауға қарсы көрсетілімдер («Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімін қараңыз)

Клиренсі СҮРЗА-ке тікелей тәуелденетін және плазмалық концентрациясының жоғарылауы мынадай күрделі және/немесе өмірге қатер төндіретін жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау:

- жүрек аритмиясы - амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин
- шеткергі тамырлардың түйілуі немесе ишемия - дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин
- миопатия, рабдомиолизді қоса - ловастатин, симвастатин, аторвастатин
- тыныштану ахуалының көпке созылуы немесе күшеюі немесе тыныстың тарылуы - ішу арқылы қабылданатын мидазолам немесе триазолам
- артериялық қысымның төмендеуі немесе жүрек аритмиясы - өкпенің артериялық гипертензиясы кезіндегі алфузозин мен силденафил, тадалафил.

Инсиво® препаратын аритмияға қарсы препараттардың Ia класы немесе III класына жататын ешбір препаратпен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Инсиво®, қажетті клиникалық және ЭКГ-бақылау жүргізуді қоса, Ic класты аритмияға қарсы препараттар – пропафенон және флекаинидпен бірге сақтықпен қолданылу керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Рифампицин

Рифампицин плазмадағы теллапревирдің концентрация-уақыт (AUC) қисығы астындағы ауданын шамамен 92% азайтады, сондықтан Инсивоны® рифампицинмен бірге қабылдауға болмайды.

Шілтерленген шайқурай (Hypericum perforatum)

Плазмадағы теллапревир концентрациясы шілтерленген шайқурай (*Hypericum perforatum*) препараттарын бірге қабылдағанда төмендеуі мүмкін, сондықтан құрамында шайқурай бар препараттарды Инсивомен® біріктіруге болмайды.

Карбамазетин, фенитоин және фенобарбитал

Бауыр ферменттерінің күшті индукторларымен бірге қабылдағанда теллапревир концентрациясы мен оның тиімділігінің төмендеуі байқалады («Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімін қараңыз).

Әлсіз және орташа әсер ететін СҮРЗА индукторлары

Дозалау туралы нақты нұсқаулар берілетін жағдайларды қоспағанда, атап айтқанда, бұрын емге жауап бергені байқалмаған (пегинтерферон альфа /рибавиринге ішінара жауап немесе нөлдік жауап) пациенттерде әлсіз және орташа әсер ететін СҮРЗА индукторларын қолданудан аулақ болу керек (4 кестені қараңыз).

Өзгеше біріктірілімдер

4 кестеде дәрілік заттардың Инсивомен® өзара әрекеттесуі нәтижесінде дозалануы бойынша нұсқаулар келтіріледі. Осы нұсқаулар не дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуін зерттеулерге (белгіленуі *), не өзара әрекеттесудің күтілімді дәрежесінің және күрделі жағымсыз реакцияларға немесе тиімділіктің төмендеуіне түрткі болу мүмкіндігінің негізінде жорамалданатын өзара әрекеттесулерге негізделеді.

Әр фармакокинетикалық көрсеткішті өзгерту бағыты (↑=жоғарылауы, ↓=төмендеуі, ↔=өзгеріссіз) сенім аралығы 90% бастапқы мәнінен төмен, жоғары немесе 80-125% аралық шегінде болатын орташа геометриялық фармакокинетикалық көрсеткіш мәніне (↑=жоғары, ↓=төмен, ↔=шегінде) сәйкес келеді.

4 кесте: Басқа дәрілік препараттармен қабылдау кезіндегі өзара әрекеттесулер және дозалау жөніндегі нұсқаулар

Бір мезгілде қолданылатын препараттар класы және атауы	Телапревир немесе бір мезгілде қолданылатын препарат концентрациясының өзгеруі	Клиникалық түсіндірмелер
<i>Анальгетиктер</i>		
алфентанил фентанил	↑ алфентанил ↑ фентанил	Емдік және жағымсыз әсерлеріне (соның ішінде тыныстың тарылуы) мұқият мониторинг жасау алфентанил немесе фентанилмен бір мезгілде теллапревирмен емдеу кезінде, соның ішінде баяу босап шығатын фентанилдің трансдермальді және трансмукозальді түрлерімен емдеген кезде ұсынылады
<i>Аритмияға қарсы препараттар</i>		
лидокаин (көктамыршілік)	↑лидокаин (СҮРЗА тежелісі)	Сақтану шараларын қабылдау керек және жедел қарыншалық аритмияны емдеу үшін көктамыр ішіне лидокаин енгізген кезде клиникалық бақылау жасау ұсынылады.
дигоксин*	↑дигоксин AUC 1.85 (1.70-2.00) Cmax 1.50 (1.36-1.65) (Ішектегі Р-гликопротеин тасымалына әсер етуі)	Телапревир бір мезгілде қабылданғанда дигоксин концентрациясы жоғарылайды. Дигоксиннің ең аз дозасын тағайындаған дұрыс. Қажетті клиникалық әсер алу мақсатында қан сарысуындағы дигоксин концентрациясын бақылауға алып, соған қарай дигоксин дозасын титрлеу керек.
<i>Бактерияға қарсы препараттар</i>		
кларитромицин	↑телапревир	Телапревир мен антибиотиктер

эритромицин телитромицин тролеандомицин	↑бактерияға қарсы препараттар (СҮРЗА тежелісі)	концентрациялары олар бір мезгілде қабылданғанда жоғарылауы мүмкін. Инсиво® препараты мен антибиотиктер бір мезгілде тағайындалғанда сақтық танытып, пациенттің ахуалын бақылау қажет. Телитромицинмен бір мезгілде қабылдау кезінде QT аралығының ұзару жағдайлары белгілі. Кларитромицин және эритромицинмен бір мезгілде қабылдағанда «пируэт» типтес қарыншалық тахикардия пайда болған жағдайлар да сипатталған.
<i>Антикоагулянттар</i>		
варфарин	↑ немесе ↓ варфарин (метаболизмдік ферменттер модуляциясы)	Варфаринді телапревирмен бірге қабылдағанда халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚҚ) бақылауға алу ұсынылады
дабигатран	↑дабигатран ↔телапревир (Ішектегі Р-гликопротеин тасымалына әсер етуі)	Сақтану шараларын қабылдау керек, әрі зертханалық және клиникалық бақылау жасау ұсынылады.
<i>Құрысуға қарсы препараттар</i>		
карбамазепин фенобарбитал фенитоин	↓телапревир ↑карбамазепин ↑ немесе ↓фенитоин ↑немесе ↓фенобарбитал (құрысуға қарсы препараттармен СҮРЗА индукциялануы және телапревирмен СҮРЗА тежелуі)	Осы дәрілермен бірге қабылдау қарсы көрсетілімді.
<i>Антидепрессанттар</i>		
эсциталопрам*	↔телапревир ↓эсциталопрам AUC 0.65 (0.60-0.70) Cmax 0.70 (0.65-0.76) Cmin 0.58 (0.52-0.64) (әсер ету механизмі белгісіз)	Клиникалық мәні белгісіз. Мүмкін, телапревирмен біріктіргенде дозалануын арттыру қажет болады.
тразодон	↑тразодон (СҮРЗА тежелісі)	Бірге қабылдау жүрек айну, бас айналу, гипотензия және естен тану сияқты қолайсыз құбылыстарға әкелуі мүмкін. Егер тразодон телапревирмен пайдаланылса, бұл біріктірілімді абайлап қолданып, тразодон дозасын азайту туралы мәселе қаралу керек.
<i>Құсуға қарсы дәрілер</i>		
домперидон	↑домперидон (СҮРЗА тежелісі)	Домперидонды Инсивомен® бірге қабылдаудан аулақ болу керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
<i>Зеңге қарсы препараттар</i>		
кетоназол* итраконазол	↑кетоназол (200 мг) AUC 2.25 (1.93-2.61)	Бірге қолдану қажет болса, итраконазол немесе кетоназолдың (>200 мг/ тәулік)

<p>позаконазол вориконазол</p>	<p>Стах 1.75 (1.51-2.03) ↑кетоконазол (400 мг) AUC 1.46 (1.35-1.58) Стах 1.23 (1.14-1.33) ↑телапревир (400 мг кетоконазолмен) AUC 1.62 (1.45-1.81) Стах 1.24 (1.10-1.41) ↑итраконазол ↑позаконазол ↑немесе↓вориконазол (CYP3A тежелісі. Вориконазол метаболизміне көптеген ферменттер қатысатындықтан, оның телапревирмен өзара әрекеттесуін болжау қиын).</p>	<p>жоғары дозаларын тағайындау ұсынылмайды. Вориконазол және позаконазолмен бір мезгілде қабылдағанда «пируэт» типтес қарыншалық тахикардияның туындаған және QT аралығы ұзарған жағдайлар сипатталған. Кетоконазолмен бір мезгілде қабылдағанда да QT аралығының ұзару жағдайлары сипатталған. Телапревир алатын пациенттерге вориконазол тағайындауға болмайды. Егер препарат қабылдаудан болатын пайда ықтималды қауіптен асып кеткен жағдайда ғана вориконазол қабылдауға болады.</p>
<p><i>Подаграға қарсы дәрілер</i></p>		
<p>колхицин</p>	<p>↑колхицин (CYP3A тежелісі)</p>	<p>Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге, колхициннің уыттылық қаупі себебінен, Инсивомен® бірге колхицин қабылдауға болмайды. Бүйрек және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде колхицин емін ұзу немесе дозасы азайтылған колхициннің шектеулі курсы өткізу ұсынылады.</p>
<p><i>Туберкулезге қарсы препараттар</i></p>		
<p>рифабутин</p>	<p>↓телапревир ↑рифабутин (рифабутинмен CYP3A индукциялануы, телапревирмен CYP3A тежелуі)</p>	<p>Телапревир тиімділігі концентрациясының азаюы себепті төмендеуі мүмкін. Рифабутин мен телапревирді бірге қабылдау ұсынылмайды.</p>
<p>рифампицин*</p>	<p>↓телапревир AUC 0.08 (0.07-0.11) Стах 0.14 (0.11-0.18) ↑рифампицин (рифампицинмен CYP3A индукциялануы, телапревирмен CYP3A тежелуі)</p>	<p>Рифампицин мен телапревирді бірге қабылдау қарсы көрсетілімді.</p>
<p>кветиапин</p>	<p>↑ кветиапин концентрациясы, телапревирмен CYP3A тежеу салдарынан</p>	<p>Кветиапин мен телапревирді бірге қабылдау қарсы көрсетілімді, өйткені кветиапиннің уыттылығы артуы мүмкін. Кветиапиннің плазмалық концентрациясының артуы комаға әкелуі</p>

		мүмкін.
<i>Бензодиазепиндер</i>		
алпразолам*	↑алпразолам AUC 1.35 (1.23-1.49) C _{max} 0.97 (0.92-1.03)	Клиникалық мәні белгісіз.
мидазоламды парентеральді енгізу*	↑мидазолам (көктамыршілік) AUC 3.40 (3.04-3.79) C _{max} 1.02 (0.80-1.31)	Бірге қабылдауды тыныс тарылған және/немесе тыныштану ахуалы күшейген жағдайда клиникалық бақылау және қажетті медициналық жәрдем қамтамасыз етілетіндей жүзеге асырған жөн.
мидазоламды ішу арқылы қабылдау*	↑ мидазолам (ішу арқылы) AUC 8.96 (7.75-10.35) C _{max} 2.86 (2.52-3.25)	Егер, әсіресе, мидазоламның бір реттік дозасынан көп қабылданса, парентеральді қабылданатын мидазолам дозасын азайту нұсқасын қарастыру керек.
триазоламды ішу арқылы қабылдау	↑триазолам (CYP3A тежелісі)	Ішуге арналған мидазоламды немесе триазоламды теллапревирмен бірге қабылдау қарсы көрсетілімді.
золпидем (Бензодиазепиндік емес құрылымдағы ұйықтататын дәрі)*	↓золпидем AUC 0.53 (0.45-0.64) C _{max} 0.58 (0.52-0.66) (механизмі белгісіз)	Клиникалық мәні белгісіз. Тиімділігін демеу үшін золпидем дозасын арттыру қажет болуы мүмкін.
<i>Кальций өзектерінің блокаторлары</i>		
амлодипин*	↑амлодипин AUC 2.79 (2.58-3.01) C _{max} 1.27 (1.21-1.33) (CYP3A тежелісі)	Сақтану шараларын қабылдап, амлодипин дозасын азайту нұсқасын қарастыру керек. Клиникалық бақылау жасау ұсынылады.
дилтиазем фелодипин никардипин нифедипин низолдипин верапамил	↑кальций өзектерінің блокаторлары (CYP3A тежелісі және/немесе ішектегі Р-гликопротеин тасымалына әсер етуі)	Сақтану шараларын қабылдап, клиникалық бақылау жасаған жөн.
<i>Кортикостероидтар</i>		
Жүйелі әсер ететін дексаметазон	↓теллапревир (CYP3A индукциялануы)	Бірге қабылдау теллапревирдің емдік әсерінің жойылуына әкелуі мүмкін. Сондықтан, мұндай біріктірілімді абайлап қолдану керек немесе баламалы нұсқаларын қарастырған дұрыс.
ингаляциялық/мұрынға арналған флутиказон будесонид	↑флутиказон ↑будесонид (CYP3A тежелісі)	Жүйелі кортикостероидтар қолданудың пациент үшін әлеуетті пайдасы жағымсыз реакциялардың даму қатерінен артық болатын жағдайларды қоспағанда, флутиказон немесе будесонидті теллапревирмен бірге қабылдау ұсынылмайды.
<i>Эндотелин рецепторының блокаторлары</i>		
босентан	↑босентан ↓теллапревир (босентанмен CYP3A индукциялануы, теллапревирмен CYP3A тежелуі)	Сақтану шараларын қабылдау керек және клиникалық бақылау жасау ұсынылады.

<i>АИТВ емдеуге арналған вирусқа қарсы дәрілер: АИТВ-протеаза тежегіштері (ПТ)</i>		
атазанавир/ ритонавир*	↓теллапревир AUC 0.80 (0.76-0.85) Cmax 0.79 (0.74-0.84) Cmin 0.85 (0.75-0.98) ↑атазанавир (AUC 1.17 (0.97-1.43) Cmax 0.85 (0.73-0.98) Cmin 1.85 (1.40-2.44) (теллапревирмен СҮРЗА тежелуі)	Гипербилирубинемия тұрғысынан клиникалық және зертханалық бақылау жасау ұсынылады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
дарунавир/ ритонавир*	↓теллапревир AUC 0.65 (0.61-0.69) Cmax 0.64 (0.61-0.67) Cmin 0.68 (0.63-0.74) ↓дарунавир AUC 0.60 (0.57-0.63) Cmax 0.60 (0.56-0.64) Cmin 0.58 (0.52-0.63) (механизмі белгісіз)	Дарунавир/ритонавир және теллапревирді бірге қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
фосампренавир/ ритонавир*	↓теллапревир AUC 0.68 (0.63-0.72) Cmax 0.67 (0.63-0.71) Cmin 0.70 (0.64-0.77) ↓ампренавир AUC 0.53 (0.49-0.58) Cmax 0.65 (0.59-0.70) Cmin 0.44 (0.40-0.50) (механизмі белгісіз)	Фосампренавир/ритонавир және теллапревирді бірге қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
лопинавир/ ритонавир*	↓теллапревир AUC 0.46 (0.41-0.52) Cmax 0.47 (0.41-0.52) Cmin 0.48 (0.40-0.56) ↔лопинавир AUC 1.06 (0.96-1.17) Cmax 0.96 (0.87-1.05) Cmin 1.14 (0.96-1.36) (механизмі белгісіз)	Лопинавир/ритонавир және теллапревирді бірге қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
<i>АИТВ емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар: интеграза тежегіштері</i>		
ралтегравир	↔ теллапревир AUC 1.07 (1.00-1.15) Cmax 1.07 (0.98-1.16) Cmin 1.14 (1.04-1.26) ↑ ралтегравир AUC 1.31 (1.03-1.67) Cmax 1.26 (0.97-1.62) Cmin 1.78 (1.26-2.53)	Бір мезгілде қолданғанда екі препараттың да дозасын реттеу қажет емес.
<i>АИТВ емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар: кері транскриптаза тежегіштері</i>		
эфавиренз*	↓1125 мг теллапревир әр 8 сағат сайын (әр 8 сағат сайын 750 мг-мен салыстырғанда)	Бірге қабылдаған кезде әр 8 сағат сайын теллапревирді 1125 мг дозада қолдану керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

	<p>AUC 0.82 (0.73-0.92) C_{max} 0.86 (0.76-0.97) C_{min} 0.75 (0.66-0.86) ↓эфавиренз (+ 1125 мг теллапревир әр 8 сағат сайын) AUC 0.82 (0.74-0.90) C_{max} 0.76 (0.68-0.85) C_{min} 0.90 (0.81-1.01) (эфавирензбен СҮРЗА индукциялануы)</p>	
этравирин*	<p>↓ 750 мг теллапревир әр 8 сағат сайын AUC 0.84 (0.71-0.98) C_{max} 0.90 (0.79-1.02) C_{min} 0.75 (0.61-0.92) ↔ этравирин (+750 мг TVR әр 8 сағат сайын) AUC 0.94 (0.85-1.04) C_{max} 0.93 (0.84-1.03) C_{min} 0.97 (0.86-1.10)</p>	Бір мезгілде енгізгенде екі препараттың да дозаларын түзету қажет емес.
рилпивирин*	<p>↓ 750 мг теллапревир әр 8 сағат сайын AUC 0.95 (0.76-1.18) C_{max} 0.97 (0.79-1.21) C_{min} 0.89 (0.67-1.18) ↑рилпивирин (+ 750 мг TVR әр 8 сағат сайын) AUC 1.78 (1.44-2.20) C_{max} 1.49 (1.20-1.84) C_{min} 1.93 (1.55-2.41)</p>	Бір мезгілде енгізгенде екі препараттың да дозаларын түзету қажет емес.
тенофовир дизопроксил фумараты*	<p>↔теллапревир AUC 1.00 (0.94-1.07) C_{max} 1.01 (0.96-1.05) C_{min} 1.03 (0.93-1.14) ↑тенофовир AUC 1.30 (1.22-1.39) C_{max} 1.30 (1.16-1.45) C_{min} 1.14 (1.29-1.54) (Ішектегі Р-гликопротеин тасымалына әсер етуі)</p>	Күшейтілген клиникалық және зертханалық бақылау жүзеге асырылады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
абакавир, зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Теллапревирдің УДФ-глюкуронилтрансферазаға әсер етуін бағалау мүмкін емес. Теллапревир қандағы абакавир мен зидовудин концентрацияларына ықпал ете алады.
<i>ГМК-КоА-редуктаза тежегіштері</i>		
аторвастатин*	<p>↑ аторвастатин AUC 7.88 (6.82-9.07) C_{max} 10.3 (8.74-12.85) (СҮРЗА изоферментінің</p>	Аторвастатин мен теллапревирді бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімді.

	тежелісі)	
<i>Гормональді контрацептивтер /эстроген</i>		
этинилэстрадиол* норетиндрон*	↓этинилэстрадиол AUC 0.72 (0.69-0.75) Cmax 0,74 (0,68-0,80) Cmin 0,67 (0,63-0,71) ↔норетиндрон AUC 0.89 (0.86-0.93) Cmax 0.85 (0.81-0.89) Cmin 0.94 (0.87-1.00) (механизмі белгісіз)	Телапревирмен емделу кезеңінде гормональді контрацептивтер пайдаланғанда контрацепцияның баламалы, гормональді емес әдістерін таңдау керек. Эстрогендермен орын басушы гормональді ем алатын науқас әйел эстрогендер тапшылығының клиникалық белгілерін бақылап отыру керек.
<i>Иммунодепрессанттар</i>		
циклоспорин* такролимус* сиролимус	↑циклоспорин AUC 4.64 (3.90-5.51) Cmax 1.32 (1.08-1.60) ↑такролимус AUC 70.3 (52.9-93.4)** Cmax 9.35 (6.73-13.0)** ↑сиролимус ↑телапревир ** азайтылған доза қолданылған кезде алынған деректер негізінде есептелген (СҮРЗА тежелісі, тасымалдаушы ақуыздардың тежелуі)	Иммунодепрессанттар дозаларын едәуір азайту және қабылдаулар арасындағы аралықтарды ұзарту қажет болады. Телапревирмен бірге қабылданғанда қандағы иммунодепрессанттар деңгейін, бүйрек функциясын, иммунодепрессанттар қабылдаумен байланысты жағымсыз реакцияларды мұқият бақылау ұсынылады. Такролимус QT аралығын ұзартуы мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
<i>Ингаляциялық бета-агонистер</i>		
салметерол	↑салметерол (СҮРЗА тежелісі)	Салметерол мен телапревирді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Олардың біріктірілімі, QT аралығының ұзаруын, жүректің жиі соғуын және синустық тахикардияны қоса, салметерол қабылдаумен байланысты жүрек-қантaмыр жүйесі жағынан болатын қолайсыз құбылыстар қаупінің артуына әкелуі мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
<i>Инсулин сөлінісінің стимуляторлары</i>		
Репаглинид	↑ репаглинид Телапревирмен ОАТР тежелісі	Сақтық шарасын қадағалау және клиникалық мониторинг жасау ұсынылады.
<i>Есірткілік анальгетиктер</i>		
метадон*	↓R-метадон AUC 0.71 (0.66-0.76) Cmax 0.71 (0.66-0.76) Cmin 0.69 (0.64-0.75) Байланыспаған R-метадон концентрациясына әсер етпейді. (Метадонның қан	Телапревирді бір мезгілде қолдана бастағанда метадон дозасын түзету қажет болмайды. Дегенмен де, демеуші ем кезеңінде кейбір науқастарға метадон дозасын реттеу қажет болатындықтан, науқастардың клиникалық жай-күйін бақылау ұсынылады. Метадонмен бірге қабылдағанда «пируэт» типтес қарыншалық тахикардияның пайда болуы

	плазмасы ақуыздарымен байланысынан ығыстырылуы).	және QT аралығының ұзару жағдайлары сипатталған. ЭКГ бақылауы теллапревирмен емдеудің басында және ем кезінде жүйелі атқарылуы тиіс.
бупренорфин*	↔ бупренофин AUC 0.96 (0.84-1.10) C _{max} 0.80 (0.69-0.93) C _{min} 0.94 (0.87-1.30)	Теллапревирмен бірге қабылдаған кезде бупренорфин дозасын түзету қажет емес.
<i>Фосфодиэстераза-5 тежегіштері</i>		
силденафил тадалафил варденафил	↑ФДЭ-5 тежегіштері (СҮРЗА тежелісі)	Силденафил немесе тадалафил/варденафил және теллапревирді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. Тадалафилді 72 сағат сайын 10 мг-ден аспайтын бір реттік дозалаумен эректильді дисфункцияны емдеуге сақтықпен пайдалануға болады. Бұл орайда тадалафил қабылдаумен байланысты қолайсыз әсерлер тұрғысынан мұқият бақылауға алу керек. Силденафил немесе тадалафил және теллапревирді бірге қабылдау өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу кезінде қарсы көрсетілімді.
<i>Протон сорғысы тежегіштері</i>		
эзомепразол*	↔теллапревир AUC 0.98 (0.91-1.05) C _{max} 0.95 (0.86-1.06)	Протон сорғысының тежегіштерін дозаны түзетусіз пайдалануға болады.

Айрықша нұсқаулар

Жаннай бөрту

Пациенттерде Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавирин препараттарымен біріктіріп емдеу аясында өмірге қатер төндіретін немесе өліммен аяқталған ауыр дәрежелі бөртпе пайда болған жағдайлар белгілі.

Тіркеуден кейінгі қолдану барысында, өліммен аяқталған жағдайларды қоса, уытты эпидермалық некролиз (УЭН) жағдайлары байқалды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Өліммен аяқталған жағдайлар күрделі тері реакциясынан кейін Инсивомен[®] біріктірілген ем алуды жалғастырған үдемелі бөртпесі және жүйелі симптомдары бар пациенттерде тіркелген.

Клиникалық зерттеулер аясында бөртпелер (дене беткейінің 50%-дан астамын жауып кететін бастапқы экзематозды қышытатын бөртпе), пегинтерферон альфа мен рибавирин алатын 0,4% пациентпен салыстырғанда, Инсивомен[®] біріктірілген ем алатын 4,8% пациентте болды.

Клиникалық зерттеулер аясында 0,4% пациентте эозинофилиясы және жүйелі (DRESS-) көріністері бар дәрі-дәрмектік бөртпеге күдік болды. Тіркеуден кейінгі Инсиво[®] қолдану кезеңінде 0,1%-дан аз пациент Стивенс-Джонсон синдромынан зардап шекті. Аса жоғары сезімталдық реакцияларының бәрі емдеуді тоқтатқаннан кейін басылды.

Жүйелі (DRESS-) көріністер эозинофилиямен бірге бөрту түрінде болады және мына белгілермен қатар жүреді: қызба, лимфаденопатия, бет ісінуі және ішкі ағзалардың (бауыр, бүйрек, өкпе) зақымдануы. Бұл симптомдар, көптеген жағдайлар Инсиво® емінің басталуынан алты және он апта аралығында көптеген жағдайларда байқалса да, емдеу басталғаннан кейін кез келген уақытта пайда болуы мүмкін.

Инсиво® препаратын тағайындайтын дәрігерлер, пациенттердің ауыр сипатты бөртпенің даму қаупі туралы және жаңа бөртулер пайда болғанда немесе бұрыннан бар бөртпенің ауырлық дәрежесі күшейгенде пациент дәрігермен кеңесу қажеттілігі жөнінде толық хабарланғанына көз жеткізуі тиіс.

Барлық бөртулерді толық кетіп қалғанша үдеп кетуі тұрғысынан бақылау керек. Бөртпе бірнеше апта бойы сақталуы мүмкін. Күрделі тері реакцияларын туындатуы мүмкін басқа да препараттарды Инсивомен® біріктіріп емдеу кезінде ауыр тері реакцияларының ВҚЕ біріктірілген препараттарымен себеп-салдарлы байланысын анықтағанда шатасып кету мүмкіндігіне жол бермеу үшін абайлап қабылдау керек.

Жеңіл және орташа дәрежелі бөртулер жөнінде қосымша ақпарат алу үшін «Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз.

Тері реакцияларын бақылау және Инсиво®, рибавирин және пегинтерферон альфа қабылдауды тоқтату туралы нұсқаулар төмендегі 5 кестеде келтірілген:

5 кесте: Бөртпенің ауырлық дәрежесін бағалау және түзету туралы нұсқаулар

Ауырлық дәрежесі	Нұсқаулар
Жеңіл дәрежелі бөртпе: орныққан бөртпе және/немесе дене беткейінің шектеулі бөлігін зақымдайтын бөртпе (дененің бірнеше оқшау бөліктерінде)	Симптомдар толық жоғалып кеткенше бөртпені бақылау керек.
Ауырлығы орташа дәрежедегі бөртпе: ≤ 50% дене беткейін қамтитын диффуздық бөртпе	Бөртпе әбден басылғанша, бөртпенің немесе жүйелі белгілердің үдеуін бақылау керек. Дерматолог кеңесін алу мүмкіндігін қарастыру. Бөртпе үдеген жағдайда Инсиво® препаратын қолдануды тоқтату мүмкіндігі қарастырылады. Егер Инсиво® препаратын тоқтатқаннан кейін 7 күн ішінде ауырлығы орташа дәрежедегі бөртпенің дамуы жалғасса және жақсара бастамаса, рибавирин қолдануды тоқтату керек. Телапревирді тоқтатқаннан кейін бөртпе едәуір үдеп кеткен жағдайда рибавирин қабылдауды ертерек тоқтату қажет болуы мүмкін. Медициналық көрсетілімдер бойынша пегинтерферон альфа қолдануды тоқтату қажет болатын жағдайларды қоспағанда, пегинтерферон альфа қолдануды жалғастыруға болады.

	Бөртпе ауырлығы орташа дәрежеден ауыр дәрежеге дейін үдеп кеткен жағдайда (дене аумағы $\geq 50\%$ -дан астам зақымданғанда), Инсиво [®] препаратын қабылдауды тоқтату қажет.
Ауыр дәрежелі бөртпе: бөртпе 50%-дан астам дене беткейін қамтиды немесе ауқымды жүйелі симптомдармен, шырышты қабықтарда ойық жаралар түзілуімен, нысана-мүшелердің зақымдануымен, эпидермистің сыдырылуымен байланысты болады	Инсиво [®] препаратын қабылдауды дереу тоқтатып, дерматологпен кеңесу, бөртпе басылғанша науқас ахуалын бақылау керек. Рибавирин және пегинтерферон альфамен емдеуді жалғастыруға болады. Егер Инсиво [®] препаратын қабылдауды тоқтатқаннан кейін 7 күн ішінде науқас ахуалының жақсаруы байқалмаса, рибавирин және/немесе пегинтерферон альфа қабылдауды бір мезгілде немесе бірінен соң бірін уақытша немесе тұрақты тоқтату ұсынылады. Медициналық көрсетілімдер бойынша рибавирин және/немесе пегинтерферон альфа қабылдауды ертерек тоқтата тұру немесе тоқтату қажет болуы мүмкін.
Жайылған буллезді бөртпе, DRESS-синдром, Стивенс-Джонсон синдромы / уытты эпидермалық некролиз, жедел жайылған экзантематозды пустулез, полиморфты эксудаттық эритеманы диагностикалау немесе оларға күдіктену	Инсиво [®] препаратын, пегинтерферон альфа және рибавирин қолдануды шұғыл толық тоқтатып, дерматолог кеңесіне жүгінген жөн.

Инсиво[®] препаратымен емдеуді оны тоқтатқаннан кейін қайта жаңғыртуға болмайды. Сондай-ақ, тері реакцияларының дамуы жөніндегі ақпаратты рибавирин мен пегинтерферон альфа қолдану жөніндегі нұсқаулықтардан қараңыз.

Инсиво[®], пегинтерферон альфа және рибавирин препараттары біріктірілімімен емдеу аясында өмірге зор қатер төндіретін ауыр дәрежелі тері реакциялары (соның ішінде, уытты эпидермалық некролиз) пайда болған жағдайлар белгілі.

Анемия

Клиникалық зерттеулерде Инсивомен[®] үштік ем кезінде, тек пегинтерферон альфа және рибавиринмен қосарлы емдеумен салыстырғанда, ауыр анемияның жалпы пайда болу жиілігі мен ауырлық дәрежесі жоғарылады. Гемоглобиннің <100 г/л деңгейі Инсивомен[®] біріктірілген ем алған 34% пациентте және пегинтерферон альфа мен рибавирин алған 14% пациентте байқалды.

Гемоглобиннің <85 г/л деңгейі, пегинтерферон альфа және рибавиринмен қосарлы ем алған 2% пациентпен салыстырғанда, Инсивомен[®] біріктірілген үштік ем алған 8% пациентте байқалды. Гемоглобин деңгейінің төмендеуі емдеудің алғашқы 4 аптасы кезінде орын алды, осы орайда ең төменгі мәндеріне Инсиво[®] қабылдаудың соңына қарай жетті.

Гемоглобин деңгейі Инсиво® қабылдау аяқталғаннан кейін біртіндеп көтеріледі.

Қандағы гемоглобин деңгейін Инсивомен® біріктірілген емге дейін және емдеу кезінде жүйелі уақыт аралықтары өткенде бақылау керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін, зертханалық талдауларды қараңыз).

Анемияны емдеу үшін дозаны азайтуға жетекшілік ретінде рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз. Егер анемия себебінен рибавиринмен емдеу толығымен тоқтатылса, Инсиво® қабылдауды да толық тоқтату керек. Егер Инсиво® емі анемия себебінен тоқтатылса, пациенттер пегинтерферон альфа мен рибавирин қабылдауды жалғастыра алады. Рибавиринмен емдеуді рибавирин дозасын түзету бойынша нұсқаулыққа сүйеніп, жаңғыртуға болады. Инсиво® дозасын азайту керек емес, егер ол тоқтатылған болса, Инсиво® емін де жаңғыртуға болмайды.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Дені сау еріктілерде жүргізілген зерттеу нәтижелері 8,0 мсек плацебо-түзетілген орташа арту тұсында QTcF аралығындағы әр 8 сағат сайын 1875 мг дозаланғанда телапревирдің мардымсыз ықпал ететінін жария етті (90% СА: 5,1-10,9). Осы дозалау кезіндегі концентрациясы әр 8 сағат сайын 750 мг Инсиво® дозасын пегинтерферон альфа және рибавиринмен қосып алған вирустық С гепатитіне шалдыққан пациенттердегі концентрациямен салыстырмалы болды. Осы ақпараттың ықтималды клиникалық мәні түсініксіз.

Инсивоны® Іс класты аритмияға қарсы препараттар – пропаферон және флекаинидпен бірге қабылдаған кезде, тиісті клиникалық және ЭКГ-бақылауды қоса, сақтану шараларын қабылдау керек.

Инсивоны® QT аралығының ұзаруын индукциялайтын және СҮРЗА субстраттары болып саналатын, мысалы, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, розаконазол, вориконазол, кетоконазол, такролимус, салметерол сияқты дәрілік препараттармен бірге тағайындағанда сақтану шараларын қабылдау керек («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз). Инсивоны® домперидонмен бірге қабылдаудан аулақ болу керек («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз). Инсиво® бірге қабылданған СҮРЗА субстраттары болып табылатын дәрілік препарат концентрациясын арттыруы ықтимал, бұл жүрек-қантамыр жүйесі жағынан қатарлас жағымсыз реакциялардың қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Егер осындай дәрілік препараттарды Инсивомен® бірге қабылдау аса қажет болса, ЭКГ қамтылатын клиникалық бақылауға алу ұсынылады. Инсивомен® бірге қабылдануы қарсы көрсетілімді препараттар туралы ақпарат алу үшін «Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімін де қараңыз.

Туа біткен QT аралығының ұзаруы бар немесе отбасылық сыртартқысында туа біткен QT аралығының ұзару жағдайлары бар немесе кенет өлімге ұшыраған жағдайлар болған пациенттер Инсиво® қабылдаудан аулақ болу керек. Егер осындай пациенттерде Инсивомен® емдеу өте қажет болған

жағдайда, мұндай пациенттер ЭКГ қамтылатын тұрақты бақылауда болуы тиіс.

Инсиво® мына пациенттерде сақтықпен қолданылу керек:

- ауру сыртартқысында жүре пайда болған QT аралығының ұзаруы бар;
- клиникалық айқын брадикардиясы бар (жүрек жиырылуының минутына < 50 рет соғатын жиілігінің тұрақтануы);
- ауру сыртартқысында сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы төмендеген жүрек жеткіліксіздігі бар;
- QT аралығын ұзартатын, бірақ метаболизмі СҮР3А4-ке бірінші кезекте тәуелді емес дәрілік препараттар қабылдау қажеттілігі бар (мысалы, метадон, «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).

Мұндай пациенттер ЭКГ қамтылатын тұрақты бақылауда болуы тиіс.

Электролиттік теңгерімнің бұзылуын (мысалы, гипокалиемия, гипомагниемия және гипокальциемия), қажет болса, Инсиво® емі басталғанша және емдеу кезінде бақылап, қалпына келтіру керек.

Зертханалық талдаулар

НСV РНҚ деңгейін клиникалық көрсеткіштерге сәйкес 4-ші және 12-ші аптада бақылау керек (Инсиво® емін тоқтату туралы нұсқауды, «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін де қараңыз).

Инсивомен® біріктірілген ем басталғанша келесі зертханалық талдауларды пациенттердің бәрінде жасаған жөн: лейкоцитарлық формула есептелетін толық қан талдауы, электролиттер, қан сарысуындағы креатинин, бауырдың функционалдық тестілері, ТТГ, несеп қышқылы.

Инсиво® біріктірілген емін бастау үшін ұсынылатын базалық гематологиялық көрсеткіштер:

- Гемоглобин: ≥ 120 г/л (әйелдер); ≥ 130 г/л (ерлер)
- Тромбоциттер $\geq 90\ 000/\text{мм}^3$
- Нейтрофильдердің абсолютті саны $\geq 1\ 500/\text{мм}^3$
- Талапқа сай бақыланатын қалқанша без қызметі (ТТГ)
- Креатинин клиренсі ≥ 50 мл/мин
- Калий $\geq 3,5$ ммоль/л
- Альбумин $> 3,3$ г/дл

Гематологиялық талдауларды (лейкоцитарлық формула есептелуін қоса) 2-ші, 4-ші, 8-ші және 12-ші апталарда және әріқарай клиникалық қажеттілікке сәйкес жасау ұсынылады.

Биохимиялық талдауларды да (электролиттер, қан сарысуындағы креатинин, несеп қышқылы, бауыр ферменттері, билирубин, ТТГ) гематологиялық талдаулар сияқты жиі немесе клиникалық көрсеткіштерге сәйкес жасау ұсынылады («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Жүктілікке жасалатын тестілерге қойылатын талаптарды қоса, пегинтерферон альфа және рибавирин қолдану көрсеткіштерін қараңыз («Фертильділік, жүктілік және емшек емізу» бөлімін қараңыз).

Инсивоны® пегинтерферон альфа-2a немесе пегинтерферон альфа-2b-мен біріктіріп қолдану

3 фазадағы барлық зерттеулер Инсивомен[®] және рибавиринмен біріктірілген пегинтерферон альфа-2а пайдаланумен жасалды. Бұрын қосарлы еммен емделген пациенттерде альфа-2b пегинтерферонмен біріктірілген Инсиво[®] пайдалану туралы деректер жоқ және бұрын ем алмаған пациенттер жөнінде жеткілікті деректер жоқ. Инсивомен[®] біріктірілген не пегинтерферон альфа-2а/рибавирин (n=80), не пегинтерферон альфа-2b/рибавирин (n=81) алған сыналмаған пациенттерде клиникалық зерттеудегі тұрақты вирусологиялық жауаптың салыстырмалы жиілігі болды. Соның өзінде, пегинтерферон альфа-2b алған пациенттерде вирусологиялық шабуыл жиі байқалды, әрі мұндай пациенттердің жалпы емдеу ұзақтығын қысқарту критерийлеріне сирек сәйкес болды.

Жалпы мәліметтер

Инсивоны[®] монотерапия ретінде қабылдауға болмайды, әрі оны тек қана пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктіріп тағайындау керек. Сондықтан, Инсиво[®] емі басталғанша пегинтерферон альфа және рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шыққан дұрыс.

С гепатиті вирусын NS3-4А протеазасы тежегіші негізінде емдеу тиімсіз болған пациенттерді қайталап емдеу жөнінде клиникалық деректер жоқ.

Жеткіліксіз вирусологиялық жауап

Талапқа сай емес вирусологиялық жауабы көріністелген пациенттерде емдеуді тоқтату керек («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін, Зертханалық талдауларды қараңыз).

С гепатиті вирусының басқа генотиптерін емдегенде Инсиво[®] пайдалану

Пациенттерді 1 генотиптен басқа, С гепатиті вирусының өзге генотиптерімен емдеуге қатысты жеткілікті клиникалық деректер жоқ. Сондықтан, 1 генотипті емес С гепатиті вирусына шалдыққан пациенттерде Инсиво[®] қолдану ұсынылмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Орташа немесе ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) және гемодиализде жүрген пациенттерде Инсиво[®] қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Креатинин клиренсі < 50 мл/мин пациенттер үшін рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты да қараңыз («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Фармакокинетика» бөлімдерін де қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Ауыр сипатты бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы, ≥ 10 балл) немесе декомпенсацияланған (асцид, генезі портальді қан кету, энцефалопатия және/немесе сарғаю, Жильбер синдромынан басқа) бауыр ауруы бар пациенттердің қатысуымен Инсивоға[®] зерттеу жүргізілмеген. Препаратты пациенттердің осы тобында қолдану ұсынылмайды.

Вирустық С гепатиті және ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы, 7-9 балл) бар пациенттерде Инсиво[®] зерттеуі жүргізілмеген. Ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігінен зардап шегетін вирустық С

гепатитінсіз пациенттерде телпревир концентрациясының төмендеуі байқалды. С гепатиті мен ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін Инсивоның® тиімді дозасы анықталмаған. Сондықтан, аталған пациенттерге Инсиво® қабылдау ұсынылмайды («Қолдану тәсілі және дозалары» және «Фармакокинетика» бөлімдерін қараңыз).

Инсивомен® бірге қабылдау керек болатын пегинтерферон альфа мен рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Ағзалары трансплантацияланған пациенттер

Бауырын немесе өзге ағзаларын ауыстырып салуға дейін, ауыстырып салу кезінде немесе одан кейін пациенттерді пегинтерферон альфа және рибавиринмен біріктірілген Инсиво® препаратымен емдеу жөнінде клиникалық деректер жоқ.

HCV/HIV(АИТВ) ко-инфекциясы

Пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктірілген Инсиво® тиімділігі мына режимдерде АРВЕ алмаған немесе АРВЕ алған АИТВ/HCV ко-инфекциясы бар пациенттерде бағаланды: тенофовирмен және эмтрицитабинмен немесе ламивудинмен біріктірілген эфавиренз немесе атазанавир/ритонавир. Антиретровирустық препараттармен сәйкесті өзара әрекеттесулер туралы ақпарат алу үшін «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімімен мұқият танысу ұсынылады.

HCV/HIV ко-инфекциясы (вирустық В гепатиті)

Қатарлас HCV/HIV инфекциясы бар пациенттерде Инсиво® препаратын қолдану жөнінде деректер жоқ.

Педиатрия

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерді емдеу үшін Инсиво® қолдану ұсынылмайды, өйткені пациенттердің осы тобы үшін препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қалқанша без аурулары

Инсиво® біріктірілген емі кезінде тиреотропты гормон (ТТГ) мөлшерінің ұлғаюы орын алуы мүмкін, бұл бұрыннан бар гипотиреоз немесе қайта дамыған гипотиреоздың нашарлап кетуін немесе қайталануын көрсетуі мүмкін. ТТГ деңгейін Инсивомен® біріктіріп емдеу курсына дейін және емдеу курсы кезінде анықтау керек. ТТГ деңгейін анықтау гипотиреозды емдеу үшін орын басушы гормональді емге түзету жүргізу үшін клиникалық тұрғыдан мақсатқа сай болып келеді.

Инсиво® препаратының құрамына кіретін кейбір қосымша заттар туралы маңызды ақпарат

Осы дәрілік препараттың бір таблеткасында 2,3 мг натрий бар, оны натрий шектелген емдәм ұстанатын пациенттерге қатысты ескерген жөн.

Жүктілік және контрацепцияға қойылатын талаптар

Жүкті әйелдерде Инсиво® қолдану жөнінде деректер жоқ. Инсиво® жүктілік кезінде және контрацепция пайдаланбайтын бала туу жасындағы әйелдерде қолдануға ұсынылмайды.

Инсивоны® пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктіріп қолдану керектігіне орай, осы препараттарға қатысты қарсы көрсетілімдер мен сақтандырулар үштік біріктірілген емге де қатысты болады.

Елеулі тератогенді және/немесе эмбриоуытты әсерлер рибавирин сынағына алынған жануарлардың барлық түрлерінде байқалды. Сондықтан, әйел жынысты пациенттерде және ер жынысты пациенттердің жыныстық жұптастарында жүктіліктен қорғану мақсатында сақтану шараларын қабылдау керек.

Бала туу жасындағы әйел жынысты пациенттер мен олардың жыныстық жұптастары, сондай-ақ ер жынысты пациенттер мен олардың жұптастары Инсивомен® емделу кезінде және оны қолдану аяқталғаннан кейін рибавирин нұсқаулығында келтірілген ұсынымдарға және төменде келтірілген ақпаратқа сәйкес контрацепцияның 2 тиімді әдісін бір мезгілде пайдалануы тиіс.

Инсиво® қабылдау кезінде және әріқарай Инсивомен® емдеу аяқталғаннан кейінгі екі ай ішінде гормональді контрацептивтер қабылдауды жалғастыра беруге болады, бірақ оларға сүйеніп кетуге болмайды («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз). Осы кезеңде бала туу жасындағы әйел жынысты пациенттерге контрацепцияның екі тиімді гормональді емес әдісін пайдаланған дұрыс.

Инсиво® препаратымен емдеу аяқталғаннан кейін екі ай өткенде гормональді контрацептивтерді контрацепцияның қажетті екі тиімді әдісінің бірі ретінде қайта пайдалануға болады.

Қосымша ақпарат алу үшін рибавирин мен пегинтерферон альфаны медицинада қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Бала емізу

Телапревирдің емшек сүтімен бөлінуі жөнінде деректер жоқ. Ана сүтімен қоректенетін жаңа туған нәрестелерде қолайсыз реакциялардың әлеуетті даму мүмкіндігі себепті, сондай-ақ Инсивоны® пегинтерферон альфамен және рибавиринмен біріктіріп емдеуге орай, ем басталғанша бала емізуді тоқтату керек. Рибавирин нұсқаулығын да қараңыз.

Фертильділік

Инсиво® егеуқұйрықтарға жасалған зерттеулер кезінде фертильділікке және өсіп-өну қабілетіне әсер етпеген.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Инсиво® препараты көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе мардымсыз ықпал етеді. Тиісті зерттеулер жүргізілмеген.

Инсиво® қабылдаған кейбір пациенттерде естен тану және ретинопатия жағдайлары болды. Сондықтан әрбір жағдайда көлік құралын басқару және қозғалмалы механизмдермен жұмыс істеу мүмкіндігін мұқият бағалау керек. Қосымша ақпарат алу үшін пегинтерферон альфа мен рибавирин нұсқаулықтарын да қараңыз.

Артық дозалануы

Дені сау еріктілерде 4 тәулік бойы әр 8 сағат сайын 1875 мг Инсивоның® ең жоғары бір реттік дозасын зерттегенде мынадай жағымсыз реакциялар болды: жүрек айну, бас ауыру, диарея, тәбеттің төмендеуі, дисгевзия және құсу (әр 8 сағат сайын 750 мг режимімен салыстырғанда жиірек).

Инсиво® артық дозалануы кезінде арнайы у қайтарғы жоқ. Инсиво® артық дозалануын емдеуде жалпы демеуші шаралар, соның ішінде пациенттің тіршілік функцияларын және клиникалық жай-күйін бақылау, сіңірілмеген белсенді затты құстыру арқылы шығару, белсендірілген көмір қабылдау немесе асқазанды шаю қамтылады, бұл ішке қабылдағаннан кейін бір сағаттан аз уақыт өткен жағдайда ғана тиімді.

Телапревирдің перитонеальді диализ немесе гемодиализ арқылы шығарылуы белгісіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың кездейсоқ ашып алуынан қорғалған, алғашқы ашылуының бақылануымен бұралатын полипропилен қақпақшасы бар тығыздығы жоғары полиэтилен құтыда 42 таблеткадан. Құтының ішінде кептіргіш салынған (силикагель) қапшықтар бар.

1 немесе 4 құтыдан медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қарапшаға салады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Италия,

Колоньо-Монцезе, Милан, М. Буонаротти к-сі 23

Тіркеу куәлігінің иесі:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ ҚР филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Қазақстан Республикасы

Тел.: +7 (727) 356 88 11
E-MAIL: DrugSafetyKZ@its.jnj.com