

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «19» октября 2015 г.
№ 992

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Инсиво®**

**ВНИМАНИЕ: СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ
КОЖИ**

См. информацию в разделе «Особые указания» инструкции по медицинскому применению препарата.

Получены сообщения о случаях развития у пациентов сыпи тяжелой степени, включая токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона, угрожающие жизни или с летальными исходами на фоне лечения комбинацией препаратов Инсиво®, пегинтерфероном альфа и рибавирином. Случаи со смертельными исходами были зарегистрированы у пациентов с прогрессирующей сыпью и системными симптомами, которые продолжали получать комбинированную терапию с Инсиво® после обнаружения серьезной кожной реакции. Следует немедленно полностью прекратить применение препарата Инсиво®, пегинтерферона альфа и рибавирина в случае развития серьезных кожных реакций в виде сыпи с системными проявлениями или прогрессирующих высыпаний тяжелой степени. Решение об отмене других сопутствующих препаратов должно быть принято после установления причинно-следственной связи с серьезными реакциями со стороны кожи. Пациентам срочно необходимо оказать неотложную медицинскую помощь.

Торговое название

Инсиво®

Международное непатентованное название

Телапревир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 375 мг

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество – теллапревир 375 мг,

вспомогательные вещества: гипромеллозы ацетата сукцинат, кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния

диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллоза, натрия стеарил fumarat, *состав оболочки:* спирт поливиниловый, макрогол, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета капсуловидной формы с гравировкой «Т375» на одной стороне. На изломе таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. HIV протеазы ингибиторы. Телапревир.

Код АТХ J05AE11

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Телапревир принимается внутрь с пищей в дозе 1125 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином. В качестве альтернативы, теллапревир можно принимать перорально с пищей в дозе 750 мг каждые 8 часов в течение 12 недель в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Площадь под кривой соотношения «концентрация-время» (AUC) теллапревира при сопутствующем применении пегинтерферона альфа и рибавирина возрастает по сравнению с режимом, когда применяется только теллапревир.

AUC теллапревира при его совместном применении с пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином практически аналогична AUC, наблюдаемой при его применении с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином.

Абсорбция

Теллапревир принимается перорально, всасывается, главным образом, в тонком кишечнике. Признаков всасывания в толстом кишечнике не наблюдалось. Максимальная плазменная концентрация (C_{max}) после приема одной дозы теллапревира, в основном, достигается в течение 4-5 часов. Исследования в условиях *in vitro*, выполненные на человеческих клетках Caco-2, показали, что теллапревир является субстратом для Р-гликопротеина (Р-гп).

Экспозиция теллапревира была схожей при приеме суточной дозы 2250 мг по схеме 750 мг каждые 8 часов или 1125 мг два раза в сутки. На основании популяционного моделирования фармакокинетики теллапревира при равновесной экспозиции, соотношение средних геометрических значений наименьших квадратов (90%-ный ДИ) для схемы 1125 мг два раза в сутки и схемы 750 мг каждые 8 часов составляло 1.08 (1.02; 1.13) для $AUC_{24,ss}$, 0.878 (0.827; 0.930) для $C_{trough,ss}$ и 1.18 (1.12; 1.24) для $C_{max,ss}$.

AUC теллапревира возрастает на 20% при его приеме после употребления калорийной пищи с высоким содержанием жиров (56 г жира, 928 кКал) по сравнению с условиями приема после употребления стандартной пищи с нормальной энергетической ценностью (21 г жиров, 533 кКал). При приеме теллапревира натощак по сравнению с условиями приема после употребления пищи со стандартной энергетической ценностью, AUC снижалась на 73% , а при приеме препарата после употребления пищи с высоким содержанием белка и сниженной энергетической ценностью (9 г жира, 260 кКал) –AUC снижалась на 26%. Также AUC снижалась на 39% при приеме после употребления низкокалорийной пищи с низким содержанием жира (3,6 г жира, 249 кКал). Поэтому теллапревир следует принимать с пищей.

Распределение

Теллапревир примерно на 59%-76% связывается с белками плазмы крови. Теллапревир связывается, главным образом, с альфа 1-кислотным гликопротеином и альбумином.

После приема внутрь объем распределения (Vd) согласно оценкам составляет 252 л, с межиндивидуальной вариабельностью, составляющей 72,2%.

Биотрансформация

Теллапревир в значительной степени метаболизируется в печени, включая реакции гидролиза, окисления и восстановления. В кале, плазме крови и моче выявлено множество метаболитов. Было обнаружено, что основными метаболитами теллапревира при его многократном приеме внутрь являются R-диастереомер теллапревира (в 30 раз менее активный), пиразиновая кислота и метаболит, подвергнутый реакции восстановления по альфа-кетоамидной связи теллапревира (неактивный).

Исследования, проведенные в условиях *in vitro*, с применением рекомбинантных изоформ человеческого цитохрома P450 (CYP), показали, что CYP3A4 является основной изоформой CYP, ответственной за CYP-опосредованный метаболизм теллапревира. В метаболизме также могут участвовать и другие ферменты. Исследования с применением рекомбинантных человеческих суперсом CYP показали, что теллапревир является ингибитором CYP3A4, при этом ингибирующий эффект в отношении CYP3A4 в человеческих печеночных микросомах имеет зависимость от времени и концентрации теллапревира. В условиях *in vitro* не наблюдалось значительного ингибирования теллапревиром изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Основываясь на результатах клинических исследований лекарственных взаимодействий, нельзя исключить возможность индукции метаболических ферментов. Не известно является ли теллапревир субстратом, индуктором или ингибитором других транспортных белков, кроме P-гп.

Элиминация

После перорального приема однократной дозы 750 мг теллапревира здоровыми лицами 90% принятой дозы выделялось с калом, мочой и

выдыхаемым воздухом в течение 96 часов после приема дозы. В среднем от введенной дозы примерно 82% выводится калом, 9% - выдыхаемом воздухом и 1% - мочой. Выведение с калом в неизменном виде теллапревира и виде метаболита VRT-127394 составило 31,8% и 18,7%, соответственно.

После приема внутрь общий клиренс (Cl/F) теллапревира составил 32,4 л/час при межиндивидуальной вариабельности, равной 27,2%. Средняя величина периода полувыведения после перорального приема однократной дозы теллапревира 750 мг обычно варьирует от 4,0 до 4,7 часов. В равновесном состоянии эффективный период полувыведения составляет примерно 9 – 11 часов.

Линейность/нелинейность доз

AUC теллапревира возрастала несколько непропорционально (при приеме высоких доз она увеличивалась в несколько большей степени) при пероральном приеме однократных доз от 375 до 1 875 мг с пищей, что, вероятно, обусловлено сатурацией (насыщением) метаболических путей или молекул-переносчиков.

Увеличение дозы с 750 мг каждые 8 часов до 1 875 мг каждые 8 часов в рамках исследования с многократным дозированием показало сублинейное увеличение (примерно на 40%) экспозиции теллапревира.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика теллапревира оценивалась после приема однократной дозы 750 мг у пациентов, страдающих почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и не инфицированных вирусом гепатита С (HCV). Средняя величина показателей C_{max} и AUC для теллапревира на 10% и 21% превышала соответствующие показатели, наблюдаемые у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

Теллапревир, в основном, метаболизируется в печени. Экспозиция теллапревира в равновесном состоянии у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью, балл 5-6) на 15% ниже, чем у здоровых лиц. Экспозиция теллапревира в равновесном состоянии у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд-Пью, балл 7-9) на 46% ниже, чем у здоровых лиц. Влияние на концентрацию несвязанной фракции теллапревира не установлено.

Пол

Влияние пола пациента на фармакокинетические параметры теллапревира оценивались с помощью популяционных фармакокинетических данных, полученных из исследований Инсиво[®] фазы 2 и 3. Не выявлено влияния пола на фармакокинетические параметры теллапревира.

Раса

Популяционный анализ фармакокинетики при применении Инсиво[®] у HCV-инфицированных пациентов не выявил зависимость концентрации теллапревира от расовой принадлежности.

Пожилые пациенты

Имеется очень мало фармакокинетических данных о применении Инсиво® для лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше, инфицированных HCV. Данных в отношении применения препарата для лечения пациентов в возрасте старше 70 лет не имеется.

Фармакодинамика

Механизм действия

Телапревир является ингибитором сериновой протеазы HCV NS3-4A, который играет ключевую роль в репликации вируса.

Активность теллапревира в отношении вируса гепатита С (HCV) в исследованиях in vitro

50% ингибирующая концентрация теллапревира (IC₅₀) по отношению к дикому штамму HCV генотипа 1b составило 0.354 мкМ, а по отношению к вирусу генотипа 1a составило 0.28 мкМ.

Резистентность

Было установлено, что штаммы HCV, ассоциированные с отсутствием вирусологического ответа на терапию или с возникновением рецидива, имели аминокислотные варианты V36A/M, T54A/S, R155K/T и A156S, которые в исследованиях *in vitro* показали меньшую резистентность к теллапревиру (3 – 25-кратное увеличение IC₅₀ теллапревира), а варианты A156V/T и V36M+R155K были ассоциированы с более высоким уровнем резистентности к теллапревиру (> 25-кратное увеличение IC₅₀ теллапревира). Аминокислотные замены, воспроизведенные с использованием РНК HCV, полученных из проб сывороток пациентов продемонстрировали сходные результаты.

In vitro способность к репликации теллапревир-резистентных вариантов была ниже по сравнению с диким типом.

Перекрестная резистентность (устойчивость)

Резистентные к теллапревиру мутации HCV были проанализированы на предмет перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы. Репликоны с единичными заменами в позиции 155 или 156 и двойными заменами в остатках 36 и 155 продемонстрировали перекрестную резистентность ко всем использованным в эксперименте ингибиторам протеазы. Все изученные резистентные к теллапревиру аминокислотные мутации оставались полностью чувствительными к интерферону-альфа, рибавирину и нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам полимеразы HCV. Отсутствуют клинические данные о повторной терапии пациентов, у которых отмечалась неэффективность терапии на основе ингибитора протеазы NS3-4A HCV, такого как теллапревир, а также на данный момент нет клинических данных, свидетельствующих о целесообразности повторного проведения курса терапии теллапревиром.

Клинические исследования

Эффективность и безопасность Инсиво® в составе комбинированной противовирусной терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином оценивалось у пациентов с ХВГС (1 генотип) ранее не получавших лечение

(наивных) и пациентов, ранее получавших лечение (пациенты с рецидивом, частичным и нулевым ответом). Стойкий вирусологический ответ (СВО) после тройной терапии с Инсиво® был получен у 79% наивных пациентов, 84% пациентов с рецидивом, 61% пациентов с частичным ответом и 31% пациентов с нулевым ответом.

Показания к применению

Инсиво®, в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином, показан для лечения хронического гепатита С генотипа 1 у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз):

- которые ранее не получали лекарственную терапию (наивные)
- которые ранее получали лечение интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) в монотерапии или в комбинации с рибавирином, включая пациентов, у которых наблюдался рецидив, частичный или нулевой ответ (подробнее см. раздел «Особые указания»)

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Инсиво® должно проводиться врачом, который имеет опыт в лечении хронического гепатита С.

Инсиво® следует принимать совместно с рибавирином и либо **пегинтерфероном альфа-2а, либо пегинтерфероном альфа-2в**. Просьба смотреть раздел «Особые указания» для выбора пегинтерферона альфа-2а или пегинтерферона альфа-2в. Для получения информации по конкретным дозировкам пегинтерферона альфа и рибавирина следует смотреть инструкции по применению данных препаратов.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь целиком (не следует жевать, разламывать или растворять таблетки).

Дозировка

Инсиво®, 1125 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 375 мг) следует принимать перорально два раза в сутки во время приема пищи; или Инсиво®, 750 мг (две таблетки, покрытые оболочкой, по 375 мг) через каждые 8 часов с пищей. Общая суточная доза составляет 6 таблеток (2 250 мг). Прием Инсиво® без еды или без соблюдения интервалов между приемами может привести к снижению концентрации телопревира в плазме и уменьшению терапевтического эффекта Инсиво®.

Длительность лечения – взрослые пациенты, которые ранее не получали лекарственную терапию и пациенты, у которых наблюдался рецидив при прошлом лечении

Лечение препаратом Инсиво® следует начинать в составе комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) с пегинтерфероном альфа и рибавирином и продолжать в течение 12 недель (см. Рис. 1).

- У пациентов с неопределяемым уровнем рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С (РНК HCV) на 4-й и 12-й неделе проводится дополнительная 12-недельная терапия только пегинтерфероном альфа и рибавирином, при этом общая длительность лечения составляет 24 недели.
- У пациентов с определяемым уровнем РНК HCV менее 1000МЕ/мл на 4-й, или 12-й неделе, проводится дополнительная терапия в течение 36 недель с применением только пегинтерферона альфа и рибавирина, при этом общая длительность лечения составляет 48 недель.
- Для всех пациентов с циррозом, независимо от неопределяемого уровня РНК HCV на 4-й или 12-й неделе, рекомендуется дополнительное 36-недельное лечение только пегинтерфероном альфа и рибавирином, при этом общая длительность лечения составляет 48 недель.

Рисунок 1. Продолжительность лечения у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию гепатита С или имеющих предшествующий рецидив.



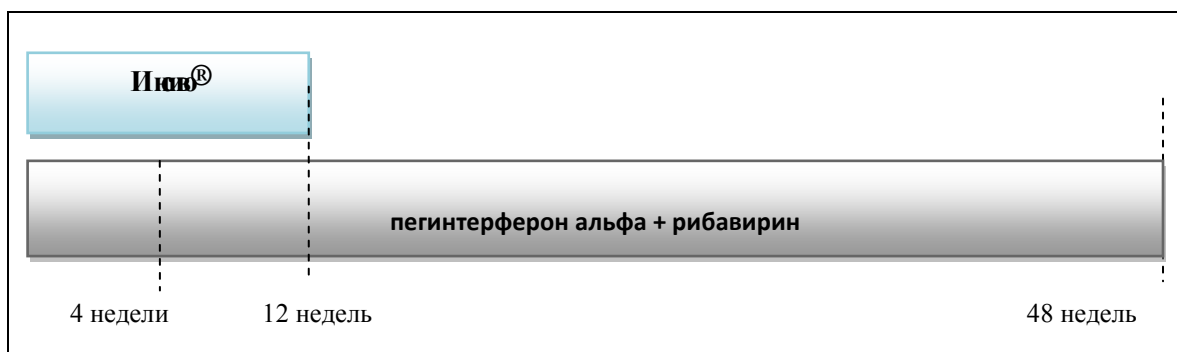
Уровень РНК HCV следует проверять на 4-й и 12-й неделе для определения длительности лечения. В исследованиях 3 фазы использовался ПЦР анализ в режиме реального времени с чувствительностью 25 МЕ/мл для количественного метода и 10-15 МЕ/мл для качественного метода для выявления неопределяемого уровня РНК HCV.

Определяемый уровень РНК HCV ниже границы определения количественного метода нельзя приравнивать к "неопределяемому уровню" для принятия решения о длительности лечения, поскольку это может привести к назначению недостаточного срока терапии и увеличению частоты рецидивов (смотрите таблицу 1 по правилам отмены лечения препарата Инсиво®, пегинтерферона альфа и рибавирина).

Длительность лечения – взрослые пациенты, ранее получившие лечение с частичным ответом или нулевым ответом на терапию

Лечение препаратом Инсиво® следует начинать в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином и продолжать в течение 12 недель, после чего следует терапия только пегинтерфероном альфа и рибавирином (без Инсиво®), при этом общая длительность лечения составляет 48 недель (см. Рис. 2).

Рисунок 2. Продолжительность лечения взрослых пациентов, ранее получавших противовирусную терапию гепатита С с частичный или нулевым ответом на терапию



Уровень РНК HCV следует проверять на 4-й и 12-й неделе (смотрите таблицу 1 по правилам отмены лечения препаратов Инсиво®, пегинтерферона альфа и рибавирина).

Все пациенты

Поскольку маловероятно, что пациенты с неадекватным вирусологическим ответом достигнут стойкого вирусологического ответа (СВО), рекомендуется прекратить терапию у пациентов с РНК HCV > 1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе (см. таблицу 1).

Таблица 1: Руководство по отмене лечения препаратом Инсиво®, пегинтерфероном альфа и рибавирином

| Лекарственные препараты | РНК HCV > 1000 МЕ/мл на 4-й неделе лечения ^a | РНК HCV > 1000 МЕ/мл на 12-й неделе лечения ^a |
|---------------------------------|---|--|
| Инсиво® | Прекратить лечение | Лечение Инсиво® завершено |
| Пегинтерферон альфа и рибавирин | Прекратить лечение | |

^a лечение препаратом Инсиво®, пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Данное руководство не может быть использовано, если перед приемом Инсиво®, пегинтерферона альфа и рибавирина применялся вводный период.

В рамках клинических исследований фазы 3 у пациентов с РНК HCV > 1000 МЕ/мл на 4-й и 12-й неделе, не был достигнут СВО при продолжающемся лечении пегинтерфероном альфа и рибавирином. Среди наивных пациентов, с уровнем РНК HCV от 100 МЕ/мл до 1000 МЕ/мл на 4 неделе, СВО был получен у 4/16 (25%) пациентов. Среди пациентов с уровнем РНК HCV от 100 МЕ/мл до 1000 МЕ/мл на 12-й неделе, СВО был получен у 2/8 (25%) пациентов.

В отношении пациентов с нулевым ответом, следует рассмотреть необходимость проведения дополнительного ПЦР анализа РНК HCV между 4-й и 12-й неделями. Если концентрация РНК HCV > 1000 МЕ/мл, следует прекратить прием Инсиво®, пегинтерферона альфа и рибавирина.

У пациентов, получающих лечение в течение 48 недель, следует прекратить терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином, если уровень РНК HCV определяется на 24-й или 36-й неделе.

Для предотвращения неэффективности лечения препарат Инсиво® следует принимать в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Для предотвращения неэффективности лечения не следует снижать дозу или прекращать прием препарата Инсиво®.

Если лечение препаратом Инсиво® прекращается по причине нежелательных явлений или недостаточного вирусологического ответа, терапию Инсиво® нельзя возобновлять.

Для получения рекомендаций по изменению дозы, перерывам в лечении, прекращению или возобновлению лечения пегинтерфероном альфа и рибавирином следует смотреть инструкции по применению данных препаратов (см. раздел «Особые указания»).

При приеме препарата Инсиво® два раза в сутки, если прием пропущен, и прошло менее 6 часов после запланированного приема, пациенту следует принять назначенную дозу препарата Инсиво® вместе с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует данную дозу пропустить, и продолжить обычный график приема препарата.

При приеме препарата Инсиво® каждые 8 часов, если прием препарата пропущен, и с момента обычного приема прошло менее 4 часов, пациенту следует принять предписанную дозу Инсиво® с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 4 часов с момента обычного приема, следует данную дозу пропустить, и пациенту необходимо продолжить обычный график приема препарата.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Нет клинических данных по использованию Инсиво® у пациентов с вирусом гепатита С и почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»). У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и отрицательным результатом теста на вирус гепатита С, не наблюдались клинически значимые изменения в фармакокинетике телапревира. Не рекомендуется корректировать дозу Инсиво® у пациентов с вирусным гепатитом С и почечной недостаточностью.

Нет клинических данных по применению Инсиво® у пациентов, проходящих гемодиализ.

В отношении пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин следует также смотреть инструкцию по применению рибавирина.

Печеночная недостаточность

Инсиво® не рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени (класс В или С по шкале Чайлд-Пью, балл ≥ 7) или декомпенсированным заболеванием печени (асцид, кровотечения портального генеза, энцефалопатия, и/или желтуха, кроме синдрома

Жильбера, см. раздел «Особые указания»). Коррекция дозы Инсиво[®] не требуется при приеме пациентами с гепатитом С и печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью, балл 5-6).

Также смотрите инструкцию по применению пегинтерферона альфа и рибавирина, так как данные препараты противопоказаны для пациентов с печеночной недостаточностью с баллом Чайлд-Пью ≥ 6 .

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Существуют ограниченные клинические данные по применению Инсиво[®] у пациентов старше 65 лет с вирусным гепатитом С.

Пациенты педиатрического профиля

Безопасность и эффективность Инсиво[®] у детей и подростков младше 18 лет еще не установлена.

Побочные действия

ВНИМАНИЕ: СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ КОЖИ

См. информацию в разделе «Особые указания» инструкции по медицинскому применению препарата.

Получены сообщения о случаях развития у пациентов сыпи тяжелой степени, включая токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона, угрожающие жизни или с летальными исходами на фоне лечения комбинацией препаратов Инсиво[®], пегинтерфероном альфа и рибавирином. Случаи со смертельными исходами были зарегистрированы у пациентов с прогрессирующей сыпью и системными симптомами, которые продолжали получать комбинированную терапию с Инсиво[®] после обнаружения серьезной кожной реакции. Следует немедленно полностью прекратить применение препарата Инсиво[®], пегинтерферона альфа и рибавирина в случае развития серьезных кожных реакций в виде сыпи с системными проявлениями или прогрессирующих высыпаний тяжелой степени. Решение об отмене других сопутствующих препаратов должно быть принято после установления причинно-следственной связи с серьезными реакциями со стороны кожи. Пациентам срочно необходимо оказать неотложную медицинскую помощь.

Резюме профиля безопасности

Инсиво[®] следует принимать совместно с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Для получения информации о побочных реакциях, связанных с приемом данных препаратов, смотрите их инструкции по применению.

В рамках лечения Инсиво[®]/плацебо, наиболее часто встречающимися побочными эффектами, по крайней мере 2 степени тяжести, для группы Инсиво[®] (частота $\geq 5\%$) были анемия, сыпь, зуд, тошнота и диарея.

В рамках лечения Инсиво[®]/плацебо, наиболее часто встречающимися побочными эффектами, по крайней мере 3 степени тяжести, для группы

Инсиво® (частота $\geq 1\%$) были анемия, сыпь, тромбоцитопения, лимфопения, зуд и тошнота.

Сводное резюме побочных реакций

Побочные реакции для Инсиво® представлены в Таблице 2.

Побочные реакции приведены согласно системно-органным классам (СОК) и в соответствии с категориями частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$). В рамках каждой группы побочные реакции располагаются в порядке снижения серьезности реакции.

Таблица 2: Побочные реакции на препарат Инсиво® (принимается в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином) у пациентов с HCV, участвовавших в клинических исследованиях (сводные данные)

| Системно-органный класс (СОК) | Категория частоты | Побочные реакции на комбинированную терапию препаратом Инсиво®, пегинтерфероном альфа и рибавирином |
|--|-------------------|--|
| Инфекции и инвазии | Часто | кандидоз ротовой полости |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | анемия |
| | Часто | тромбоцитопения ^b , лимфопения ^b |
| Эндокринные нарушения | Часто | гипотиреоз |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Часто | гиперурикемия ^b , гипокалиемия ^b |
| | Нечасто | подагра |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | дисгевзия, обморок |
| Нарушения со стороны органов зрения | Нечасто | ретинопатия |
| Нарушения со стороны пищеварительной системы | Очень часто | тошнота, диарея, рвота, геморрой, прокталгия |
| | Часто | анальный зуд, ректальное кровотечение, анальная трещина |
| | Нечасто | проктит |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто | гипербилирубинемия ^b |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Очень часто | зуд, сыпь |
| | Часто | экзема, отек лица, эксфолиативная сыпь |
| | Нечасто | медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-) проявлениями, уртикария |
| | Редко | синдром Стивенса-Джонсона ^a , токсический эпидермальный некролиз ^b , мультиформная эритема |
| Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы | Нечасто | повышенный уровень креатинина в крови, преренальная азотемия с или без острой почечной недостаточности |
| Общие нарушения и осложнения в месте | Часто | периферический отек, нарушение вкуса |

| | | |
|----------|--|--|
| введения | | |
|----------|--|--|

^a Не имело места в рамках плацебо-контролируемого исследования фазы 2 или фазы 3

^b Нежелательные побочные реакции на фоне лечения комбинацией препаратов Инсиво[®], пегилированный интерферон альфа и рибавирин, зафиксированные в постмаркетинговом периоде

Лабораторные отклонения

Отдельные лабораторные отклонения, как минимум, средней степени тяжести (≥ 2 -й степени), которые указывают на ухудшение лабораторных показателей по сравнению с начальным уровнем до терапии и считаются побочными реакциями, наблюдаемыми у пациентов с HCV, получавших комбинированную терапию, приведены в таблице ниже:

Таблица 3: Отдельные лабораторные отклонения (DAIDS^a степень ≥ 2), считающиеся побочными реакциями на препарат у пациентов с HCV, получавших комбинированную терапию Инсиво[®] (сводные данные)

| Изменения | Лабораторный показатель | Степень 2 | Степень 3 | Степень 4 |
|-------------------------|-------------------------------|---|--|------------------------------------|
| Увеличение ^b | | | | |
| | мочевая кислота | 17.9% (10.1-12.0 мг/дл) | 4.6% (12.1-15.0 мг/дл) | 1.1% (> 15.0 мг/дл) |
| | билирубин | 13.6% (1.6-2.5 x ВГН)* | 3,6% (2.6-5.0 x ВГН) | 0,3% (> 5.0 x ВГН) |
| | общее содержание холестерина | 15.4% (6.20-7.77 ммоль/л 240 - 300 мг/дл) | 2.0% (> 7.77 ммоль/л > 300 мг/дл) | НП |
| | Липопротеины низкой плотности | 6.9% (4,13-4,90 ммоль/л 160-190 мг/дл) | 2.5% (≥ 4.91 ммоль/л ≥ 191 мг/дл) | НП |
| | креатинин | 0.9% (1.4-1.8 x ВГН) | 0.2% (1.9-3.4 x ВГН) | 0% (> 3.4 x ВГН) |
| Снижение ^b | | | | |
| | гемоглобин | 27.0% (9.0-9.9 г/дл или любое снижение 3.5-4.4 г/дл) | 51.1% (7.0-8.9 г/дл или любое снижение ≥ 4.5 г/дл) | 1.1% (< 7.0 г/дл) |
| | количество тромбоцитов | 24.4% (50 000-99 999/ мм^3) | 2.8% (25 000-49 999/ мм^3) | 0.2% ($< 25 000/\text{мм}^3$) |
| | абсолютное число лимфоцитов | 13.1% (500-599/ мм^3) | 11.8% (350-499/ мм^3) | 4.8% ($< 350/\text{мм}^3$) |
| | калий | 1.6% (2.5-2.9 мЭкв/л) | 0% (2.0-2.4 мЭкв/л) | 0% (< 2.0 мЭкв/л) |

НП = не применимо

^a Таблица Отделения исследований СПИД Национального института алергологии и инфекционных заболеваний США для определения степени тяжести побочных реакций у взрослых, детей и подростков (DAIDS, версия 1.0, декабрь 2004 года) использовалась при составлении сводных лабораторных данных.

^b частота рассчитывалась по количеству пациентов в рамках каждого параметра.

* ВГН - верхняя граница нормы.

Большинство лабораторных показателей к 24-ой неделе лечения возвращаются к уровням, отмечаемым при приеме двойной терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином, за исключением количества тромбоцитов, которое остается на более низком уровне, нежели в случае применения пегинтерферона альфа и рибавирина, до 48-й недели (см. раздел «Особые указания»).

Увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке наблюдалось очень часто в период лечения препаратом Инсиво® в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином. После окончания лечения Инсиво® уровень содержания мочевой кислоты обычно снижается в течение следующих 8 недель и становится сопоставимым с уровнем, отмечаемым у пациентов, получающих только пегинтерферон альфа и рибавирин.

Описание отдельных побочных реакций

Сыпь

Обильные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона и системные (DRESS-) проявления отмечались при приеме Инсиво® (см. раздел «Особые указания»). В клинических исследованиях общая частота развития и степень тяжести высыпаний увеличивалась при совместном приеме Инсиво® с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Во время лечения Инсиво® случаи высыпаний (всех степеней) отмечались у 55% пациентов, получающих тройную комбинированную терапию с Инсиво®, и у 33% пациентов, получающих двойную ПВТ пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Более 90% высыпаний имели легкую или среднюю степень тяжести. Высыпания, которые отмечались при тройной терапии с Инсиво®, оценивались как типичная экзематозная сыпь с зудом, которая покрывала менее 30% поверхности тела. Половина случаев появления высыпаний имела место в течение первых 4 недель, но высыпания могут появиться в любое время в течение комбинированной терапии с Инсиво®. При высыпаниях легкой и средней степени тяжести не требуется прекращать комбинированную терапию с Инсиво®.

Смотрите раздел «Особые указания» для получения рекомендаций по контролю высыпаний и прекращению приема Инсиво®, рибавирина и пегинтерферона альфа. Пациенты, у которых отмечается сыпь легкой или средней степени, должны быть под наблюдением с целью определения признаков прогрессирования сыпи; тем не менее, дальнейшее распространение высыпаний наблюдалось редко (менее 10%). В рамках клинического исследования большинству пациентов назначались антигистаминные препараты и местные кортикостероиды. Улучшение состояния сыпи наблюдается после завершения или прекращения приема Инсиво®; тем не менее, может потребоваться несколько недель, чтобы сыпь окончательно исчезла.

Анемия

В рамках клинических исследований анемия (все степени) отмечалась у 32,1% пациентов, получавших комбинированную терапию с Инсиво[®], и у 14,8% пациентов, получавших двойную ПВТ с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Для предотвращения прогрессирования анемии снижали дозу рибавирина. Для 21,6% пациентов, получавших комбинированную терапию с Инсиво[®], требовалось снижение дозы рибавирина по причине развития анемии, по сравнению с 9,4% пациентов, получавших только пегинтерферон альфа и рибавирин. Использование средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), обычно не разрешалось, и данные средства применялись только у 1% пациентов в клинических исследованиях.

Аноректальные признаки и симптомы

В рамках клинических исследований большинство данных случаев (например, геморрой, аноректальный дискомфорт, анальный зуд и жжение в прямой кишке) имели легкую или среднюю степень тяжести. Указанные нежелательные реакции проходили после завершения терапии препаратом Инсиво[®], и было очень мало случаев, когда развитие таких нежелательных реакций приводило к прекращению лечения препаратом Инсиво[®].

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ-1

Безопасность Инсиво[®] у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ) или находящихся на лечении с применением эфавиренза в комбинации с тенофовиром дизопроксилем фумаратом и эмтрицитабином была такой же, как у пациентов с моноинфекцией ВГС. Пациенты, получающие атазанавир/ритонавир в комбинации с Инсиво[®], пегинтерфероном альфа и рибавирином показали кратковременное повышение уровня непрямого билирубина через 2 недели, который возвращался к исходным показателям на 12-й неделе.

Пациенты педиатрического профиля

Безопасность и эффективность Инсиво[®] у детей до 18 лет не установлена.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- одновременный прием с лекарственными средствами, клиренс которых напрямую зависит от СYP3A, и повышенная плазменная концентрация которых может привести к серьезным и/или жизнеугрожающим последствиям: алфузозин, хинидин, флекаинид, пропafenон, амиодарон, бепридил, астемизол, терфенадин, производные эрготамина (дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин), цизаприд, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, пимозид, силденафил или тадалафил (только при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии) и перорально принимаемые мидазолам или триазолам.

- совместный прием с антиаритмическими препаратами класса Ia или III, за исключением внутривенного лидокаина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)
- одновременный прием с лекарственными средствами, являющиеся сильными индукторами CYP3A, т.к. снижается концентрация и терапевтический эффект Инсиво[®]: рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность, период лактации, детородный возраст женщин без контрацепции
- противопоказания для применения пегинтерферона альфа и рибавирина (смотреть в инструкциях по применению, поскольку данные препараты должны применяться в комбинации с Инсиво[®])

Лекарственные взаимодействия

Телапревир метаболизируется в печени при помощи CYP3A и является субстратом для Р-гликопротеина (Р-гп). В метаболизме телапревира могут участвовать другие ферменты. Совместный прием Инсиво[®] и лекарственных препаратов, которые индуцируют активность CYP3A и/или Р-гп, может снижать концентрацию телапревира в плазме крови. Совместный прием Инсиво[®] и лекарственных препаратов, которые ингибируют активность CYP3A и/или Р-гп, может увеличивать концентрацию телапревира в плазме крови. Прием Инсиво[®] может увеличивать системное воздействие лекарственных препаратов, которые являются субстратами для CYP3A или Р-гп, что может привести к усилению или продлению их терапевтического эффекта и побочных реакций. Неизвестно, является ли телапревир субстратом, индуктором или ингибитором каких-либо белков, транспортирующих лекарственные вещества, помимо Р-гп.

Основываясь на результатах клинических исследований взаимодействия лекарственных веществ, нельзя исключать индукцию метаболических ферментов телапревиром.

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых.

Противопоказания совместного приема (см. раздел «Противопоказания»)

Одновременный прием с лекарственными средствами, клиренс которых напрямую зависит от CYP3A, и повышенная плазменная концентрация которых может привести к следующим серьезным и/или жизнеугрожающим побочным действиям:

- аритмия сердца - амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин
- спазм периферических сосудов или ишемия - дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин
- миопатия, включая рабдомиолиз - ловастатин, симвастатин, аторвастатин

- удлинение или усиление седативного состояния, или угнетение дыхания - перорально принимаемый мидазолам или триазолам
- снижение артериального давления или сердечная аритмия - алфузозин и силденафил, тадалафил при легочной артериальной гипертензии.

Препарат Инсиво[®] нельзя применять одновременно ни с одним препаратом из класса Ia или класса III антиаритмических препаратов.

Инсиво[®] следует применять с осторожностью совместно с антиаритмическими препаратами класса Ic с пропafenоном и флекаинидом, включая проведение необходимого клинического и ЭКГ-контроля (см. раздел «Особые указания»).

Рифампицин

Рифампицин уменьшает площадь под кривой концентрация-время (AUC) телапревира в плазме примерно на 92%, поэтому Инсиво[®] нельзя принимать совместно с рифампицином.

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)

Концентрация телапревира в плазме может быть снижена при совместном приеме препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), поэтому препараты, содержащие зверобой, не следует комбинировать с Инсиво[®].

Карбамазетин, фенитоин и фенобарбитал

При совместном приеме с сильными индукторами печеночных ферментов наблюдается снижение концентрации телапревира и его эффективности (см. раздел «Противопоказания»).

Индукторы CYP3A слабого и среднего действия

Следует избегать применения индукторов CYP3A слабого и среднего действия, в частности, у пациентов, у которых ранее не наблюдался ответ на терапию (частичный ответ или нулевой ответ на пегинтерферон альфа/рибавирин), за исключением случаев, когда даются конкретные рекомендации по дозировке (см. Таблицу 4).

Иные комбинации

В Таблице 4 приводятся рекомендации по дозировке в результате взаимодействия лекарственных средств с Инсиво[®]. Данные рекомендации основываются либо на исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов (обозначены *), либо на предполагаемых взаимодействиях на основе ожидаемой степени взаимодействия и возможности спровоцировать серьезные побочные реакции или снижение эффективности.

Направление изменения (↑= увеличение, ↓= уменьшение, ↔= без изменения) каждого фармакокинетического показателя соответствует значению среднего геометрического фармакокинетического показателя, находящемуся ниже, выше или в пределах интервала 80-125% от изначального значения (↑= выше, ↓- ниже, ↔= в пределах) с доверительным интервалом 90%.

Таблица 4: Взаимодействия и рекомендации по дозировке при приеме с другими лекарственными препаратами

| Класс и название | Изменение концентрации | Клинические комментарии |
|------------------|------------------------|-------------------------|
|------------------|------------------------|-------------------------|

| одновременно применяемых препаратов | телапревир или одновременно применяемого препарата | |
|--|---|---|
| <i>Анальгетики</i> | | |
| алфентанил фентанил | ↑ алфентанил ↑ фентанил | Тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (в том числе угнетение дыхания) рекомендуется при лечении телапревиром одновременно с алфентанилом или фентанилом, в том числе при лечении трансдермальными и трансмукозальными формами фентанила с замедленным высвобождением |
| <i>Антиаритмические препараты</i> | | |
| лидокаин (внутривенно) | ↑лидокаин (ингибирование CYP3A) | Следует принимать меры предосторожности и рекомендуется осуществлять клинический контроль при внутривенном введении лидокаина для лечения острой желудочковой аритмии. |
| дигоксин* | ↑дигоксин AUC 1.85 (1.70-2.00) C _{max} 1.50 (1.36-1.65) (Воздействие на Р-гликопротеиновый транспорт в кишечнике) | При одновременном приеме телапревиром концентрация дигоксина повышается. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина. Следует контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, и по ней титровать дозу дигоксина для достижения желаемого клинического эффекта. |
| <i>Антибактериальные препараты</i> | | |
| кларитромицин эритромицин телитромицин тролеандомицин | ↑телапревир ↑антибактериальные препараты (ингибирование CYP3A) | Концентрации телапревиром и антибиотиков могут повышаться при их одновременном приеме. Необходимо проявлять осторожность и контролировать состояние пациента при одновременном назначении препарата Инсиво® и антибиотиков. Известны случаи увеличения интервала QT при одновременном приеме с телитромицином. Также описаны случаи возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном приеме с кларитромицином и эритромицином. |
| <i>Антикоагулянты</i> | | |
| варфарин | ↑ или ↓ варфарин (модуляция метаболических ферментов) | При совместном приеме варфарина с телапревиром рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО) |
| дабигатран | ↑дабигатран ↔телапревир (Воздействие на Р-гликопротеиновый транспорт в кишечнике) | Следует принимать меры предосторожности и рекомендуется осуществлять лабораторный и клинический контроль. |
| <i>Противосудорожные препараты</i> | | |
| карбамазепин | ↓телапревир | Совместный прием с данными средствами |

| | | |
|---|--|--|
| фенобарбитал фенитоин | ↑карбамазепин ↑или↓фенитоин ↑или↓фенобарбитал (индуцирование CYP3A противосудорожными препаратами, и ингиби- рование CYP3A тела- превиром) | противопоказан. |
| <i>Антидепрессанты</i> | | |
| эсциталопрам* | ↔телапревир ↓эсциталопрам AUC 0.65 (0.60-0.70) C _{max} 0.70 (0.65-0.76) C _{min} 0.58 (0.52-0.64) (механизм взаимодей- ствия неизвестен) | Клиническое значение неизвестно. Возможно, может потребоваться увеличение дозировки при комбинировании с телапревиром. |
| тразодон | ↑тразодон (ингибирование CYP3A) | Совместный прием может привести к нежелательным явлениям, таким как тошнота, головокружение, гипотензия и обморок. Если тразодон используется с телапревиром, такую комбинацию следует применять с осторожностью, и следует рассмотреть вопрос снижения дозы тразодона. |
| <i>Противорвотные средства</i> | | |
| домперидон | ↑домперидон (ингибирование CYP3A) | Следует избегать совместного приема домперидона с Инсиво® (см. раздел «Особые указания»). |
| <i>Противогрибковые препараты</i> | | |
| кетоконазол* итраконазол позаконазол вориконазол | ↑кетоконазол (200 мг) AUC 2.25 (1.93-2.61) C _{max} 1.75 (1.51-2.03) ↑кетоконазол (400 мг) AUC 1.46 (1.35-1.58) C _{max} 1.23 (1.14-1.33) ↑телапревир (с кетоконазолом 400 мг) AUC 1.62 (1.45-1.81) C _{max} 1.24 (1.10-1.41) ↑итраконазол ↑позаконазол ↑или↓вориконазол (Ингибирование CYP3A. Поскольку в метаболизме вориконазола задейство- вано множество фермен- тов, сложно предсказать его взаимодействие с | При необходимости совместного применения не рекомендуется назначать высокие дозы (>200 мг) итраконазола или кетоконазола. Описаны случаи удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном приеме с вориконазолом и позаконазолом. Также описаны случаи удлинения интервала QT при одновременном приеме с кетоконазолом. Вориконазол нельзя назначать пациентам, получающим телапревир. Прием вориконазола оправдан лишь в том случае, если польза от приема препарата превышает возможный риск. |

| | | |
|---------------------------------------|---|---|
| | телапревиром.) | |
| <i>Средства против подагры</i> | | |
| колхицин | ↑колхицин (ингибирование СУР3А) | Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью не следует принимать колхицин совместно с Инсиво® по причине риска токсичности колхицина. У пациентов с нормальной почечной и печеночной функцией рекомендуется прервать терапию колхицином или проводить ограниченный курс колхицина со сниженной дозировкой. |
| <i>Противотуберкулезные препараты</i> | | |
| рифабутин | ↓телапревир ↑рифабутин (индуцирование СУР3А рифабутином, ингибирование СУР3А телапревиром) | Эффективность телапревира может снижаться по причине снижения концентрации. Совместный прием рифабутина и телапревира не рекомендуется. |
| рифампицин* | ↓телапревир AUC 0.08 (0.07-0.11) C _{max} 0.14 (0.11-0.18) ↑рифампицин (индуцирование СУР3А рифампицином, ингибирование СУР3А телапревиром) | Совместный прием рифампицина и телапревира противопоказан. |
| кветиапин | ↑ концентрации кветиапина, по причине ингибирования СУР3А телапревиром | Совместный прием кветиапина с телапревиром противопоказан, т.к. может увеличиться токсичность кветиапина. Увеличение плазменной концентрации кветиапина может привести к коме. |
| <i>Бензодиазепины</i> | | |
| алпразолам* | ↑алпразолам AUC 1.35 (1.23-1.49) C _{max} 0.97 (0.92-1.03) | Клиническое значение неизвестно. |
| парентеральное введение мидазолама* | ↑мидазолам (внутривенно) AUC 3.40 (3.04-3.79) C _{max} 1.02 (0.80-1.31) | Совместный прием следует осуществлять таким образом, чтобы обеспечить клинический контроль и необходимую медицинскую помощь в случае угнетения дыхания и/или усиленного седативного состояния. |
| пероральный прием мидазолама* | ↑мидазолам (перорально) AUC 8.96 (7.75-10.35) C _{max} 2.86 (2.52-3.25) | Следует рассмотреть вариант снижения дозы мидазолама, принимаемого парентерально, особенно если принимается более однократной дозы мидазолама. |
| пероральный прием триазолам | ↑триазолам (ингибирование СУР3А) | Совместный прием перорального мидазолама или триазолама с телапревиром противопоказан. |
| золпидем (Снотворное средство) | ↓золпидем AUC 0.53 (0.45-0.64) C _{max} 0.58 (0.52-0.66) | Клиническое значение неизвестно. Для поддержания эффективности может потребоваться увеличение дозы |

| | | |
|---|--|--|
| небензодиазепиновой структуры)* | (механизм неизвестен) | золпидема. |
| <i>Блокаторы кальциевых каналов</i> | | |
| амлодипин* | ↑амлодипин AUC 2.79 (2.58-3.01) C _{max} 1.27 (1.21-1.33) (ингибирование CYP3A) | Следует предпринимать меры предосторожности и рассмотреть вариант снижения дозы амлодипина. Рекомендуется проводить клинический контроль. |
| дилтиазем фелодипин никардипин нифедипин низолдипин верапамил | ↑блокаторы кальциевых каналов (ингибирование CYP3A и/или воздействие на Р-гликопротеиновый транспорт в кишечнике) | Следует принимать меры предосторожности и осуществлять клинический контроль. |
| <i>Кортикостероиды</i> | | |
| Дексаметазон системного действия | ↓телапревир (индуцирование CYP3A) | Совместный прием может привести к потере терапевтического эффекта телапревира. Поэтому, такую комбинацию следует применять с осторожностью или следует рассмотреть альтернативные варианты. |
| ингаляционный/ назальный флутиказон будесонид | ↑флутиказон ↑будесонид (ингибирование CYP3A) | Совместный прием флутиказона или будесонида с телапревиром не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск развития побочных реакций применения системных кортикостероидов. |
| <i>Блокаторы рецептора эндотелина</i> | | |
| босентан | ↑босентан ↓телапревир (индуцирование CYP3A босентаном, ингибирование CYP3A телапревиром) | Следует принимать меры предосторожности и рекомендуется осуществлять клинический контроль. |
| <i>Противовирусные средства для лечения ВИЧ: ингибиторы ВИЧ-протеазы (ИП)</i> | | |
| атазанавир/ ритонавир* | ↓телапревир AUC 0.80 (0.76-0.85) C _{max} 0.79 (0.74-0.84) C _{min} 0.85 (0.75-0.98) ↑атазанавир AUC 1.17 (0.97-1.43) C _{max} 0.85 (0.73-0.98) C _{min} 1.85 (1.40-2.44) (ингибирование CYP3A телапревиром) | Рекомендуется осуществлять клинический и лабораторный контроль на предмет гипербилирубинемии (см. раздел «Особые указания»). |
| дарунавир/ ритонавир* | ↓телапревир AUC 0.65 (0.61-0.69) C _{max} 0.64 (0.61-0.67) C _{min} 0.68 (0.63-0.74) ↓дарунавир AUC 0.60 (0.57-0.63) | Не рекомендуется совместный прием дарунавира/ритонавира и телапревира (см. раздел «Особые указания»). |

| | | |
|--|--|---|
| | C_{max} 0.60 (0.56-0.64) C_{min} 0.58 (0.52-0.63) (механизм неизвестен) | |
| фосампренавир/ ритонавир* | ↓теллапревир AUC 0.,68 (0.63-0.72) C_{max} 0.67 (0.63-0.71) C_{min} 0.70 (0.64-0.77) ↓ампренавир AUC 0.53 (0.49-0.58) C_{max} 0.65 (0.59-0.70) C_{min} 0.44 (0.40-0.50) (механизм неизвестен) | Не рекомендуется совместный прием фосампренавира/ритонавира и теллапревира (см. раздел «Особые указания»). |
| лопинавир/ ритонавир* | ↓теллапревир AUC 0.46 (0.41-0.52) C_{max} 0.47 (0.41-0.52) C_{min} 0.48 (0.40-0.56) ↔лопинавир AUC 1.06 (0.96-1.17) C_{max} 0.96 (0.87-1.05) C_{min} 1.14 (0.96-1.36) (механизм неизвестен) | Не рекомендуется совместный прием лопинавира/ритонавира и теллапревира (см. раздел «Особые указания»). |
| <i>Противовирусные препараты, для лечения ВИЧ: ингибиторы интегразы</i> | | |
| ралтегравир | ↔ теллапревир AUC 1.07 (1.00-1.15) C_{max} 1.07 (0.98-1.16) C_{min} 1.14 (1.04-1.26) ↑ ралтегравир AUC 1.31 (1.03-1.67) C_{max} 1.26 (0.97-1.62) C_{min} 1.78 (1.26-2.53) | При одновременном применении коррекция дозы обоих препаратов не требуется. |
| <i>Противовирусные препараты, для лечения ВИЧ: ингибиторы обратной транскриптазы</i> | | |
| эфафиренз* | ↓теллапревир 1125 мг через каждые 8 часов (по сравнению с 750 мг через каждые 8 часов) AUC 0.82 (0.73-0.92) C_{max} 0.86 (0.76-0.97) C_{min} 0.75 (0.66-0.86) ↓эфафиренз (+теллапревир 1125 мг через каждые 8 часов) AUC 0.82 (0.74-0.90) C_{max} 0.76 (0.68-0.85) C_{min} 0.90 (0.81-1.01) (индуцирование CYP3A эфафирензом) | При совместном приеме следует применять дозировку теллапревира в 1125 мг через каждые 8 часов (см. раздел «Особые указания»). |
| этравирин* | ↓ теллапревир 750 мг каждые 8 ч AUC 0.84 (0.71-0.98) C_{max} 0.90 (0.79-1.02) C_{min} 0.75 (0.61-0.92) ↔ этравирин (+ TVR) | При одновременном введении коррекция дозы обоих препаратов не требуется. |

| | | |
|--|--|--|
| | 750 мг каждые 8 ч) AUC 0.94 (0.85-1.04) C _{max} 0.93 (0.84-1.03) C _{min} 0.97 (0.86-1.10) | |
| рилпивирин* | ↓ теллапревир 750 мг каждые 8 ч AUC 0.95 (0.76-1.18) C _{max} 0.97 (0.79-1.21) C _{min} 0.89 (0.67-1.18) ↓ рилпивирин (+ TVR 750 мг каждые 8 ч) AUC 1.78 (1.44-2.20) C _{max} 1.49 (1.20-1.84) C _{min} 1.93 (1.55-2.41) | При одновременном введении коррекция дозы обоих препаратов не требуется. |
| тенофовира дизопроксила фумарат* | ↔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) (Воздействие на Р- гликопротеиновый транспорт в кишечнике) | Следует осуществлять усиленный клинический и лабораторный контроль (см. раздел «Особые указания»). |
| абакавир, зидовудин | Взаимодействие не изучалось. | Воздействие теллапревира на УДФ-глюкуронилтрансферазу не может быть оценено. Теллапревир может влиять на концентрации абакавира и зидовудина в крови. |
| <i>Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы</i> | | |
| аторвастатин* | ↑ аторвастатин AUC 7.88 (6.82-9.07) C _{max} 10.3 (8.74-12.85) (ингибирование изофермента СУР3А) | Одновременный прием аторвастатина и теллапревира противопоказан. |
| <i>Гормональные контрацептивы/эстроген</i> | | |
| этинилэстрадиол* норетиндрон* | ↓этинилэстрадиол AUC 0.72 (0.69-0.75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0.67 (0.63-0.71) ↔норетиндрон AUC 0.89 (0.86-0.93) C _{max} 0.85 (0.81-0.89) C _{min} 0.94 (0.87-1.00) (механизм неизвестен) | При использовании гормональных контрацептивов в период лечения теллапревиром следует выбрать альтернативные, негормональные методы контрацепции. Если больная получает заместительную гормональную терапию эстрогенами, то следует контролировать клинические признаки дефицита эстрогенов. |
| <i>Иммунодепрессанты</i> | | |
| циклоспорин* такролимус* сиролимус | ↑циклоспорин AUC 4.64 (3.90-5.51) C _{max} 1.32 (1.08-1.60) ↑такролимус AUC 70.3 (52.9-93.4)** | Потребуется значительное снижение дозы иммунодепрессантов и увеличение интервалов между приемами. При совместном приеме с теллапревиром рекомендуется тщательный контроль |

| | | |
|---------------------------------------|--|--|
| | C_{\max} 9.35 (6.73-13.0)** ↑сиролимус ↑телапревир **рассчитано на основе данных, полученных при применении сниженной дозы (ингибирование СУРЗА, ингибирование транспортных белков) | уровня иммунодепрессантов в крови, функции почек и побочных реакций, связанных с приемом иммунодепрессантов. Такролимус может увеличивать интервал QT (см. раздел «Особые указания»). |
| <i>Ингаляционные бета-агонисты</i> | | |
| салметерол | ↑салметерол (ингибирование СУРЗА) | Одновременное применение салметерола и телапревира не рекомендуется. Их комбинация может привести к увеличению риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом салметерола, включая увеличение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовую тахикардию (см. раздел «Особые указания»). |
| <i>Стимуляторы секреции инсулина</i> | | |
| Реваглинид | ↑ реваглинида Ингибирование ОАТР телапревиром | Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить клинический мониторинг. |
| <i>Наркотические анальгетики</i> | | |
| метадон* | ↓R-метадон AUC 0.71 (0.66-0.76) C_{\max} 0.71 (0.66-0.76) C_{\min} 0.69 (0.64-0.75) Не влияет на концентрацию несвязанного R-метадона. (Вытеснение метадона из связи с белками плазмы крови). | В начале одновременного применения телапревира коррекции дозы метадона не требуется. Тем не менее, рекомендуется контролировать клиническое состояние больных, так как в период поддерживающей терапии некоторым больным может потребоваться коррекция дозы метадона. Описаны случаи удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном приеме с метадоном. Контроль ЭКГ должен осуществляться в начале лечения и регулярно во время терапии телапревиром. |
| 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) | При совместном приеме с телапревиром не требуется корректировать дозу бупренорфина. |
| <i>Ингибиторы фосфодиэстеразы-5</i> | | |
| силденафил тадалафил варденафил | ↑ФДЭ-5 ингибиторы (ингибирование СУРЗА) | Не рекомендуется одновременно принимать силденафил или тадалафил/варденафил и телапревир. Тадалафил может с осторожностью использоваться для лечения эректильной дисфункции в однократной дозировке, не превышающей 10 мг через 72 часа. При |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| | | этом следует осуществлять тщательный контроль на предмет нежелательных эффектов, связанных с приемом тадалафила. Совместный прием силденафила или тадалафила и телап্রেвира при лечении легочной артериальной гипертензии противопоказан. |
| <i>Ингибиторы протонного насоса</i> | | |
| эзомепразол* | ↔телап্রেvir AUC 0.98 (0.91-1.05) C _{max} 0.95 (0.86-1.06) | Ингибиторы протонового насоса можно использовать без корректировки дозы. |

Особые указания

Обильные высыпания

Известны случаи возникновения у пациентов сыпи тяжелой степени, угрожающей жизни или с летальными исходами на фоне лечения комбинацией препаратов Инсиво[®], пегинтерфероном альфа и рибавирином.

В ходе пострегистрационного применения наблюдались случаи токсического эпидермального некролиза (ТЭН), включая случаи со смертельными исходами (см. раздел “Побочные действия”). Случаи со смертельными исходами были зарегистрированы у пациентов с прогрессирующей сыпью и системными симптомами, которые продолжали получать комбинированную терапию с Инсиво[®] после серьезной кожной реакции.

В клинических исследованиях высыпания (первичная экзематозная зудящая сыпь, охватывающая более 50% поверхности тела) отмечались у 4,8% пациентов, получавших комбинированную терапию с Инсиво[®], по сравнению с 0,4% пациентов, получавших пегинтерферон альфа и рибавирин.

В ходе клинических исследований у 0,4% пациентов было подозрение на медикаментозную сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-) проявлениями. В пострегистрационный период применения Инсиво[®] менее 0,1% пациентов страдало синдромом Стивенса-Джонсона. Все реакции гиперчувствительности устранялись после отмены лечения.

Системные (DRESS-) проявления представляют собой высыпания с эозинофилией и сопровождаются следующими симптомами: лихорадка, лимфаденопатия, отек лица и поражение внутренних органов (печени, почек, легких). Эти симптомы могут появиться в любое время после начала терапии, хотя большинство случаев наблюдалось между шестой и десятой неделями с начала терапии Инсиво[®].

Врачи, назначающие препарат Инсиво[®] должны убедиться в том, что пациенты полностью проинформированы о риске развития тяжелой сыпи и необходимости консультации с лечащим врачом при появлении новых высыпаний или усиления степени тяжести уже имеющейся сыпи.

Все высыпания следует контролировать на предмет прогрессирования до полного исчезновения. Сыпь может сохраняться в течение нескольких недель. Другие препараты, которые могут вызывать серьезные кожные реакции, следует принимать с осторожностью во время комбинированной терапии с Инсиво[®], чтобы избежать возможной путаницы при определении причинно-следственной связи тяжелых кожных реакций с препаратами комбинированной ПВТ.

Для получения дополнительной информации по высыпаниям легкой и средней степени см. раздел «Побочные действия».

Рекомендации по контролю кожных реакций и прекращению приема Инсиво[®], рибавирина и пегинтерферона альфа приведены в таблице 5 ниже:

Таблица 5: Рекомендации по оценке степени тяжести и коррекции сыпи.

| Степень тяжести | Рекомендации |
|--|--|
| Сыпь легкой степени: локализованная сыпь и/или сыпь с поражением ограниченной части поверхности тела (на нескольких изолированных участках тела) | Следует контролировать сыпь до полного исчезновения симптомов. |
| Сыпь умеренной степени тяжести: диффузная сыпь, охватывающая $\leq 50\%$ поверхности тела | Следует контролировать прогрессию сыпи или системные симптомы до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Рассмотреть возможность получения консультации дерматолога. В случае прогрессирования сыпи рассмотреть возможность прекращения применения препарата Инсиво [®] . Если сыпь умеренной степени тяжести продолжает развиваться и улучшения не наступает в течение 7 дней после отмены препарата Инсиво [®] , следует прекратить применение рибавирина. Может потребоваться более раннее прекращение приема рибавирина в случае значительного прогрессирования сыпи после отмены теллапревира. Можно продолжить применение пегинтерферона альфа, за исключением случаев когда по медицинским показаниям требуется прекращение применения пегинтерферона альфа. В случае прогрессирования сыпи умеренной степени тяжести до тяжелой степени (при поражении более 50% площади тела) необходимо отменить прием препарата Инсиво [®] . |
| Сыпь тяжелой степени: сыпь захватывает более 50 % поверхности тела или связана со значительными системными симптомами, возникновением язв на слизистых | Следует немедленно прекратить прием препарата Инсиво [®] , проконсультироваться с дерматологом, контролировать состояние больного до исчезновения сыпи. Терапия рибавирином и пегинтерфероном альфа |

| | |
|---|--|
| <p>оболочках, поражением органов-мишеней, отслоением эпидермиса</p> | <p>может быть продолжена. Если не наблюдается улучшения состояния больного в течение 7 дней после отмены препарата Инсиво[®], рекомендуется одновременное или последовательное временное или постоянное прекращение приема рибавирина и/или пегинтерферона альфа. По медицинским показаниям может потребоваться более раннее прекращение приема или отмена рибавирина и/или пегинтерферона альфа.</p> |
| <p>Диагностирование или подозрение на генерализованную буллезную сыпь, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез, полиформная экссудативная эритема</p> | <p>Следует немедленно полностью прекратить применение препарата Инсиво[®], пегинтерферона альфа и рибавирина, обратиться за консультацией к дерматологу.</p> |

Нельзя возобновлять лечение препаратом Инсиво[®] снова после его отмены. См. также информацию о развитии кожных реакций в инструкциях по применению рибавирина и пегинтерферона альфа.

Известны случаи возникновения у пациентов потенциально опасных для жизни кожных реакций тяжелой степени (в том числе и токсический эпидермальный некролиз) на фоне лечения комбинацией препаратов Инсиво[®], пегинтерферон альфа и рибавирин.

Анемия

В клинических исследованиях общая частота возникновения и степень тяжести анемии увеличилась при тройной терапии с Инсиво[®] по сравнению с двойной терапией только пегинтерфероном альфа и рибавирином. Уровень гемоглобина <100 г/л наблюдался у 34% пациентов, получавших комбинированную терапию с Инсиво[®], и у 14% пациентов, получавших пегинтерферон альфа и рибавирин.

Уровень гемоглобина <85 г/л наблюдался у 8% пациентов, получавших комбинированную тройную терапию с Инсиво[®], по сравнению с 2% пациентов, получавших двойную терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином. Снижение уровня гемоглобина имеет место в течение первых 4 недель лечения, при этом самые низкие значения достигаются к концу приема Инсиво[®]. Уровень гемоглобина постепенно увеличивается после завершения приема Инсиво[®].

Уровень гемоглобина в крови следует контролировать через регулярные промежутки времени до и во время комбинированной терапии с Инсиво[®] (см. раздел «Особые указания», лабораторные анализы).

Для лечения анемии смотрите инструкцию по применению рибавирина на предмет руководства по снижению дозы. Если по причине анемии терапия рибавирином полностью прекращается, прием Инсиво[®] также следует полностью прекратить. Если терапия Инсиво[®] прекращается по причине

анемии, пациенты могут продолжать прием пегинтерферона альфа и рибавирина. Терапия рибавирином может быть возобновлена с учетом инструкций по корректировке дозы рибавирина. Дозу Инсиво® не следует уменьшать, и терапию Инсиво® не следует возобновлять, если она была прекращена.

Сердечно-сосудистая система

Результаты исследования, проведенного на здоровых добровольцах, продемонстрировали незначительное влияние телтапревира при дозировке 1875 мг через каждые 8 часов на интервал QTcF при плацебо-корректируемом среднем увеличении на 8,0 мсек (90% ДИ: 5,1-10,9). Концентрация при данной дозировке была сопоставима с концентрацией у пациентов с вирусным гепатитом С, получавших дозу в 750 мг Инсиво® через каждые 8 часов плюс пегинтерферон альфа и рибавирин. Потенциальное клиническое значение данной информации неясно.

Следует принимать меры предосторожности при приеме Инсиво® совместно с антиаритмическими препаратами класса Ic с пропafenоном и флекаинидом, включая соответствующий клинический и ЭКГ-контроль.

Следует принимать меры предосторожности при назначении Инсиво® совместно с лекарственными препаратами, которые индуцируют увеличение интервала QT и которые являются субстратами для CYP3A, как, например, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, розакназол, вориконазол, кетоконазол, такролимус, салметерол (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Следует избегать совместного приема Инсиво® с домперидоном (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Инсиво® может увеличить концентрацию совместно принимаемого лекарственного препарата, являющимися субстратами CYP3A, что может привести к повышенному риску параллельных побочных реакций сердечно-сосудистой системы. В случае если совместный прием таких лекарственных препаратов с Инсиво® крайне необходим, рекомендуется осуществлять клинический контроль, включая ЭКГ. См. также раздел «Противопоказания» для получения информации по препаратам, совместный прием которых с Инсиво® противопоказан.

Следует избегать приема Инсиво® пациентам с врожденным удлинением интервала QT или со случаями врожденного удлинения интервала QT в семейном анамнезе, или случаями внезапной смерти. В случае, если терапия Инсиво® у таких пациентов крайне необходима, такие пациенты должны находиться под постоянным контролем, включая ЭКГ.

Инсиво® следует применять с осторожностью у пациентов с:

- приобретенным удлинением интервала QT в анамнезе болезни;
- клинически выраженной брадикардией (устойчивая частота сердечных сокращений < 50 ударов в минуту);
- сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в анамнезе болезни;
- необходимостью приема лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT, но метаболизм которых не зависит в первую

очередь от СУРЗА4 (например, метадон, см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Такие пациенты должны находиться под постоянным контролем, включая ЭКГ.

Следует контролировать и устранять нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемию, гипомагниемию и гипокальциемию), при необходимости, до начала и во время терапии Инсиво®.

Лабораторные анализы

Уровень РНК HCV следует контролировать на 4-й и 12-й неделе в соответствии с клиническими показаниями (см. также рекомендации по отмене терапии Инсиво®, раздел «Способ применения и дозы»).

До начала комбинированной терапии с Инсиво® необходимо провести у всех пациентов следующие лабораторные анализы: развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, электролиты, креатинин сыворотки крови, функциональные тесты печени, ТТГ, мочевиная кислота.

Рекомендуемые базовые гематологические показатели для начала комбинированной терапии Инсиво®:

- Гемоглобин: ≥ 120 г/л (женщины); ≥ 130 г/л (мужчины)
- Тромбоциты $\geq 90\,000/\text{мм}^3$
- Абсолютное число нейтрофилов $\geq 1\,500/\text{мм}^3$
- Адекватно контролируемая функция щитовидной железы (ТТГ)
- Клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин
- Калий $\geq 3,5$ ммоль/л
- Альбумин $> 3,3$ г/дл

Гематологические анализы (включая подсчет лейкоцитарной формулы) рекомендуется проводить на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях и далее в соответствии с клинической необходимостью.

Биохимические анализы (электролиты, креатинин сыворотки крови, мочевиная кислота, ферменты печени, билирубин, ТТГ) рекомендуется проводить также часто, как и гематологические анализы, или в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел «Побочные действия»).

Смотрите показания к применению пегинтерферона альфа и рибавирина, включая требования к тестам на беременность (см. раздел «Фертильность, беременность и кормление грудью»).

Применение Инсиво® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а или пегинтерфероном альфа-2b

Все исследования фазы 3 проводились с использованием пегинтерферона альфа-2а в комбинации с Инсиво® и рибавирином. Нет данных по использованию Инсиво® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b у пациентов, ранее получавших лечение двойной терапией и нет достаточно данных по терапии пациентов, ранее не получавших лечение. Наивные пациенты, получавшие либо, пегинтерферон альфа-2а/рибавирин (n=80), либо пегинтерферон альфа-2b/рибавирин (n=81) в комбинации с Инсиво®, в клиническом исследовании имели сопоставимую частоту стойкого

вирусологического ответа. Тем не менее, у пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2b, чаще наблюдался вирусологический прорыв, и такие пациенты реже соответствовали критериям сокращения общей длительности лечения.

Общие сведения

Инсиво[®] **нельзя** принимать в качестве монотерапии, и его следует назначать исключительно в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Поэтому, до начала терапии Инсиво[®], следует ознакомиться с инструкцией по применению пегинтерферона альфа и рибавирина.

Нет клинических данных по повторному лечению пациентов, у которых терапия на основе ингибитора протеазы NS3-4A вируса гепатита С была неэффективна.

Недостаточный вирусологический ответ

У пациентов, демонстрирующих неадекватный вирусологический ответ, лечение следует прекратить (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания», Лабораторные анализы).

Использование Инсиво[®] при лечении других генотипов вируса гепатита С

Нет достаточных клинических данных по лечению пациентов с другими генотипами вируса гепатита С, кроме генотипа 1. Поэтому, не рекомендуется применение Инсиво[®] у пациентов с вирусом гепатита С не 1 генотипа.

Почечная недостаточность

Не была установлена безопасность и эффективность Инсиво[®] у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин) и пациентов на гемодиализе (см. раздел «Особые указания»). Смотрите также инструкцию по применению рибавирина для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин (см. также раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Не проводились исследования Инсиво[®] с участием пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью, балл ≥ 10) или декомпенсированным заболеванием печени (асцит, кровотечения портального генеза, энцефалопатия и/или желтуха, кроме синдрома Жильбера). Применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется.

Не проводились исследования Инсиво[®] у пациентов с вирусным гепатитом С и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью, балл 7-9). У пациентов, без вирусного гепатита С, страдающих печеночной недостаточностью средней степени тяжести, наблюдалось снижение концентрации теллапревира. Эффективная доза Инсиво[®] для пациентов с гепатитом С и печеночной недостаточностью средней степени тяжести не была установлена. Поэтому, данным пациентам не рекомендуется принимать Инсиво[®] (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Смотрите инструкцию по применению пегинтерферона альфа и рибавирина, которые следует принимать совместно с Инсиво®.

Пациенты с трансплантированными органами

Нет клинических данных по лечению пациентов до, во время или после пересадки печени или других органов препаратом Инсиво® в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Ко-инфекция HCV/HIV(ВИЧ)

Эффективность Инсиво® в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/HCV, которые не получали АРВТ или получали АРВТ в следующих режимах: эфавиренз или атазанавир/ритонавир в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином или ламивудином. Рекомендуется ознакомиться тщательно с разделом «Лекарственные взаимодействия» для получения информации о соответствующих взаимодействиях с антиретровирусными препаратами

Ко-инфекция HCV/HBV (вирусный гепатит В)

Нет данных по применению препарата Инсиво® у пациентов с сопутствующей инфекцией HCV/HBV.

Педиатрия

Инсиво® не рекомендуется применять для лечения детей и подростков до 18 лет, поскольку для данной группы пациентов безопасность и эффективность препарата не были установлены.

Заболевания щитовидной железы

Увеличение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) может иметь место во время комбинированной терапии Инсиво®, что может указать на ухудшение или рецидив уже имеющегося гипотиреоза, или вновь развившегося гипотиреоза. Уровень ТТГ следует определять до и во время курса комбинированной терапии Инсиво®. Определение уровня ТТГ является клинически целесообразным для проведения коррекции заместительной гормональной терапии для лечения гипотиреоза.

Важная информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Инсиво®

Данный лекарственный препарат содержит 2,3 мг натрия в одной таблетке, что следует учитывать в отношении пациентов, соблюдающих диету с ограничением натрия.

Беременность и требования к контрацепции

Нет данных по применению Инсиво® у беременных женщин. Инсиво® не рекомендуется для применения во время беременности и у женщин детородного возраста, не пользующихся контрацепцией.

Поскольку Инсиво® следует применять в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином, противопоказания и предостережения, действующие для данных препаратов, также действуют и в отношении тройной комбинированной терапии.

Значительные тератогенные и/или эмбриотоксические эффекты наблюдались у всех видов животных, на которых испытывался рибавирин. Поэтому, следует принимать меры предосторожности с целью

предохранения от беременности у пациентов женского пола и у половых партнерш пациентов мужского пола.

Пациенты женского пола детородного возраста и их половые партнеры, а также пациенты мужского пола и их партнерши должны использовать одновременно 2 эффективных метода контрацепции во время лечения Инсиво[®] и после окончания его применения в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции рибавирина, и информацией, приведенной ниже.

Прием гормональных контрацептивов можно продолжать, но на них не следует полагаться во время приема Инсиво[®] и в течение последующих двух месяцев после прекращения терапии Инсиво[®] (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). В данный период пациентам женского пола детородного возраста следует использовать два эффективных негормональных метода контрацепции.

Через два месяца после завершения терапии препаратом Инсиво[®], гормональные контрацептивы, снова могут быть использованы, как один из двух необходимых эффективных методов контрацепции.

Для получения дополнительной информации смотрите инструкции по медицинскому применению рибавирина и пегинтерферона альфа.

Кормление грудью

Нет данных о выделении телопревира с грудным молоком. По причине потенциальной возможности развития нежелательных реакций у новорожденных, вскармливаемых грудным молоком, а также по причине комбинированного лечения Инсиво[®] с пегинтерфероном альфа и рибавирином, вскармливание грудью следует прекратить до начала терапии. Смотрите также инструкцию рибавирина.

Фертильность

Инсиво[®] не влияло на фертильность и плодовитость при исследовании на крысах.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Инсиво[®] не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Соответствующих исследований не проводилось.

Отмечались случаи обморока и ретинопатии у некоторых пациентов, принимавших Инсиво[®]. Поэтому следует тщательно оценивать в каждом случае возможность управлять транспортным средством и работать с движущимися механизмами. Для получения дополнительной информации также смотрите инструкции пегинтерферона альфа и рибавирина.

Передозировка

При изучении максимальной разовой дозы Инсиво[®] – 1875 мг через каждые 8 часов в течение 4 суток у здоровых добровольцев, отмечались следующие побочные реакции: тошнота, головная боль, диарея, снижение

аппетита, дисгевзия и рвота (чаще по сравнению с режимом 750 мг через каждые 8 часов).

Специфического антидота при передозировке Инсиво® нет. Лечение передозировки Инсиво® включает удаление невсосавшегося активного вещества посредством вызывания рвоты, приема активированного угля или промывания желудка, которое эффективно только в случае, если прошло менее одного часа после приема внутрь, общие поддерживающие меры, в том числе контроль жизненных функций и клинического состояния пациента.

Неизвестно, выводится ли телапневир посредством перитонеального диализа или гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

По 42 таблетки во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия, защищенной от случайного открывания детьми. Флакон содержит мешочки с осушителем (силикагелем).

По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Италия,

Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти 23

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в РК

Адрес: 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, Павильон № 23 «А»

Республика Казахстан

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Е-MAIL: DrugSafetyKZ@its.jnj.com