МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003022- 11 04 16
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сунвепра® (Sunvepra®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Сунвепра®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): Асунапревир (Asunaprevir)
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы мягкие

СОСТАВ

Каждая капсула содержит:
Активное вещество: Асунапревир 100,0 мг.
Вспомогательные вещества: среднецепочечные триглицериды 150,0 мг, глицеромонокаприлокапроат (тип I) 150,0 мг, полисорбат 80 99,5 мг, бутилгидрокситолуол 0,5 мг; *оболочка:* желатин 168,0 мг, сорбитола и сорбитана раствор 60,4 мг, глицерин 50,4 мг, титана диоксид 2,0 мг, чернила Opacode® Monogramming Ink, черные* q.s.

** - Состав чернил: этанол/этилацетат (SDA 35A спирт)**, пропиленгликоль, железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода очищенная, изопропиловый спирт, полиэтиленгликоль, аммония гидроксид.*
*** - этанол, денатурированный этилацетатом.*

ОПИСАНИЕ

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы, непрозрачные, от белого до светло-желтого цвета, с маркировкой «BMS» черного цвета на первой строке и маркировкой «711» черного цвета на второй строке (под «BMS»); содержимое капсул – светло-желтый прозрачный раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство
Код АТХ: J05AE15

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Асунапревир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Асунапревир является ингибитором комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A ВГС. Ферментный

комплекс белков NS3/4A является ответственным за процессинг полипротеина ВГС для получения зрелых вирусных белков, требуемых для репликации вируса.
На основании данных, полученных *in vitro*, показано, что асунапревир наиболее активен в отношении изоформ протеазных комплексов NS3/4A, представляющих генотип 1 ВГС (ИК50 [концентрация, при которой достигается 50 % ингибирование] для 1a составляет 0,7-1,8 нМ; для 1b: ИК50=0,3 нМ) и демонстрирует пониженную активность в отношении изоформ, характерных для генотипа 2 (2a: ИК50=15 нМ; 2b: ИК50=78 нМ) и 3 (3a: ИК50=320 нМ). Активность в отношении изоформ генотипов 4a, 5a и 6a составляла 1,6, 1,7 и 0,9 нМ, соответственно. В экспериментах по репликации ВГС в клетках асунапревир подавлял репликацию ВГС генотипов 1a, 1b и 2a при эффективных концентрациях (50 % снижение, ЭК50) 4, 1,2 и 230 нМ, соответственно. Против гибридных репликонов, кодирующих протеазный домен NS3, который соответствует генотипу 4a ВГС, ЭК50 составляла от 1,8 до 7,6 нМ.
Асунапревир демонстрировал аддитивное и/или синергическое взаимодействие с интерфероном альфа, даклатасвиром, ингибиторами, взаимодействующими с активным центром NS5B ВГС, или аллостерическими ингибиторами, взаимодействующими с участками I или II NS5B ВГС, и рибавирином в исследованиях с применением двух- или трехкомпонентной комбинации на клеточной модели репликации ВГС. Антагонизма в проявлении противовирусной активности не наблюдалось.

Влияние на интервал QT

Влияние асунапревира на интервал QT оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом (с положительным контролем) групповом перекрестном исследовании в параллельных группах, проведенном у 120 здоровых участников. Эффект дозы асунапревира, превосходившей терапевтическую (300 мг 2 раза/сут), на QT (с коррекцией по Фридерисиа) относительно плацебо оценивали на 3-й и 10-й дни приема препарата. Не было отмечено статистически достоверного влияния асунапревира на плацебо-скорректированное изменение QT или наличие достоверной связи между концентрациями асунапревира в плазме и изменением QT.

Резистентность

Устойчивость к асунапревиру в клеточной культуре оценивали путем введения возникших замен в участке NS3 в основу соответствующего репликона. В устойчивых к асунапревиру репликонах ВГС генотипа 1a основные замены были выявлены в аминокислотах R155K, D168G и I170T. Рекомбинантные репликоны, содержащие данные замены, подтвердили свою роль в устойчивости к асунапревиру (снижение чувствительности к асунапревиру в 5-21 раз). В устойчивых к асунапревиру репликонах ВГС генотипа 1b основные замены были выявлены в аминокислоте D168A/G/H/V/Y. Рекомбинантные репликоны, содержащие данные замены, подтвердили свою роль в устойчивости к асунапревиру (снижение чувствительности к асунапревиру в 16-280 раз).
Ожидается наличие перекрестной резистентности между асунапревиром и другими ингибиторами NS3/4A протеазы. Чаще всего замены в участке NS3, связанные с устойчивостью к асунапревиру, наблюдались в положениях R155 и D168. При этом репликоны ВГС, содержащие замены, связанные с устойчивостью к асунапревиру, сохраняли чувствительность к интерферону альфа и рибавирину, а также к другим противовирусным средствам прямого действия с различными механизмами действия, такими как ингибиторы NS5B полимеразы ВГС.

Влияние исходных полиморфизмов на эффективность терапии

Были проведены исследования связи между наличием исходных замен аминокислот в участке NS3 (полиморфизмов) и исходом лечения.
Терапия комбинацией препаратов асунапревир и даклатасвир: в ходе анализа пациентов, не получавших лекарственной терапии, и пациентов с ВГС генотипа 1b, получавших лечение, замена NS3-D168E исходно наблюдалась у 0,7 % пациентов.

Эффективность терапии комбинацией асунапревир и даклатасвир была снижена у пациентов с ВГС генотипа 1b, у которых исходно имелись замены в NS5A в положениях L31 (F, I, M или V) или Y93 (H): 40 % пациентов, у которых имелись замены, достигли УВО по сравнению с 93 % пациентов, у которых указанные замены отсутствовали.
Терапия комбинацией препаратов асунапревир, даклатасвир, пэгинтерферон альфа и рибавирин: из 379 пациентов с доступным исходным генотипированием NS3, у 4 имелись исходные замены в положении R155 (R155K/T) и/или D168 (D168E/N), связанные с устойчивостью к асунапревиру. Из 4 пациентов, у троих наблюдалась неэффективность терапии (все 3 были инфицированны ВГС генотипа 1a).

Возникшая в ходе лечения устойчивость у пациентов, не достигших УВО
При неудаче лечения, среди пациентов, проходивших лечение комбинацией асунапревир и даклатасвир, у 97 % пациентов с ВГС генотипа 1b, были выявлены замены в участке NS3, связанные с устойчивостью к асунапревиру. У большинства таких пациентов (94 %) замены NS3 наблюдались в положении D168. У 79 % пациентов замены NS3 в положении D168 и замены в NS5A в положениях L31 и Y93 наблюдались вместе.
У 94 % пациентов с ВГС генотипа 1a, у которых наблюдалась неэффективность терапии комбинацией асунапревир, даклатасвир, пэгинтерферон альфа и рибавирин, были обнаружены замены NS3, а также замены NS5A, связанные с устойчивостью к терапии даклатасвиром. У единственного пациента с ВГС генотипа 1b и неэффективностью терапии наблюдались замены в участках NS3 и NS5A.

Фармакокинетика
Фармакокинетические свойства асунапревира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гепатитом С. После многократного перорального приема асунапревира в дозе 100 мг два раза в сутки в комбинации с даклатасвиром среднее значение (коэфициент изменчивости, %) максимальной концентрации (C_{max}) асунапревира составляло 572 (75) нг/мл, площади под кривой концентрация-время от 0 до 12 ч ($AUC_{0-12ч}$) составляло 1887 (77) нг•ч/мл и минимальной концентрации (C_{min}) составляло 47,6 (105) нг/мл.
Всасывание и биодоступность
Абсорбция быстрая. C_{max} асунапревира наблюдается через 1-4 часа после приема внутрь. AUC, C_{max}, C_{min} являются дозозависимыми, стабильная концентрация асунапревира в плазме крови наблюдается через 7 дней применения препарата при приеме внутрь 2 раза в сутки. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками линии Caco-2, показали, что асунапревир является субстратом для Р-гликопротеина (P-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 9,3 %.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием асунапревира в дозе 100 мг вместе с приемом пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) увеличивал степень всасывания по отношению к состоянию натощак, но не имел клинически значимого влияния на общую биодоступность асунапревира, увеличивая C_{max} и AUC на 34 % и 20 %, соответственно. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) асунапревира при приеме с пищей наблюдалось через 1,5 часа, тогда как при приеме натощак оно составляло около 2,5 часа.

Распределение
Исследования *in vitro*, проведенные на клетках HEK-293, показали, что асунапревир является субстратом переносчика системы печеночного захвата OATP 1B1 и 2B1. У лиц, получавших внутрь 100 мг асунапревира в мягких желатиновых капсулах с последующим внутривенным введением 100 мкг асунапревира, меченого радиоактивным углеродом С14 ($[^{14}C]$-асунапревир), объем распределения (V_{ss}) составляет 194 л. Связь с белками плазмы

не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 200 мг до 600 мг при приеме 2 раза в сутки) и составляет более, чем 99 %.

Метаболизм
Исследования *in vitro* показали, что асунапревир подвергается окислительному метаболизму в основном посредством изофермента CYP3A.

Выведение
При том, что неизмененный асунапревир является основным веществом, находящимся в плазме крови после многократного приема препарата, метаболизм является основным путем выведения асунапревира. После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз [^{14}C]- асунапревира, 84 % всей радиоактивности выводилось через кишечник (в основном в виде метаболитов, неизмененный асунапревир 7,5 % дозы), и менее 1 % выделялось почками (преимущественно в виде метаболитов). Как асунапревир, так и его метаболиты определялись в желчи человека.
После многократного приема асунапревира здоровыми добровольцами, период полувыведения асунапревира варьировал от 17 до 23 ч. У пациентов, которые принимали асунапревир в мягких капсулах 100 мг с последующим внутривенным введением 100 мкг [^{14}C]- асунапревира, общий клиренс составлял 49,5 л/ч.

Пациенты с нарушением функции почек
Фармакокинетические свойства асунапревира были изучены после применения у пациентов, не инфицированных ВГС с нормальной функцией почек (клиренс креатинина <90 мл/мин, определен по формуле Кокроф-Голт), легкой (клиренс креатинина от 60 до <90 мл/мин), средней (клиренс креатинина от 30 до <60 мл/мин), тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) степенью почечной недостаточности, не находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек C_{max} и AUC асунапревира было выше у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности на 29%, 65%, 88% и 33%, 76% и 103% соответственно. C_{max} и AUC несвязанного асунапревира было выше у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности на 37%, 87%, 119% и 41%, 99%, 137%, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, среднее значение C_{max} и AUC асунапревира было ниже, чем у здоровых пациентов на 11% и 16% соответственно. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек среднее значение C_{max} и AUC несвязанного асунапревира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности после гемодиализа было ниже на 2% и 6% соответственно.

Пациенты с нарушением функции печени
Фармакокинетические свойства асунапревира изучали у пациентов без инфекции ВГС с легкой (класс А), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степенью нарушения функции печени (по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами без нарушения функции печени. Значения C_{max}, AUC и C_{min} асунапревира были значительно повышены (в 5,0, 9,8 и 32,9 раз, соответственно) у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности и в 22,9, 32,1 и 76,5 раз, соответственно, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени по сравнению со значениями этих показателей у здоровых добровольцев.

Пожилые пациенты
У пожилых пациентов наблюдалось изменение клиренса при пероральном применении асунапревира, однако клинического влияния этого изменения на эффективность препарата не выявлено.

Пол
Популяционный фармакокинетический анализ результатов клинических исследований выявил влияние пола на кажущийся объем распределения асунапревира, однако степень этого влияния не является клинически значимой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз) в следующих комбинациях асунапревира:
- с препаратом даклатасвир для пациентов с вирусом гепатита С генотипа 1b;
- с препаратами даклатасвир, пэгинтерферон альфа и рибавирин для пациентов с вирусом гепатита С генотипа 1.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Препарат не должен применятся в виде монотерапии;
- Гиперчувствительность к асунапревиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- У пациентов со средней степени и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью, 7 или более баллов) и декомпенсированным заболеванием печени;
- Одновременный прием с лекарственными средствами:
  - тиоридазин, клиренс которого в высокой степени зависит от изофермента 2D6 (CYP2D6) цитохрома Р450 и у которого повышенные концентрации в плазме связаны с серьезной желудочковой аритмией и внезапной смертью;

  - которые в значительной или умеренной степени индуцируют изофермент 3А (CYP3A) цитохрома Р450 и, таким образом, могут приводить к снижению концентрации и потере эффективности асунапревира: фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, рифампицин, рифабутин, рифапентин, нафциллин, бозентан, дексаметазон, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), эфавиренз, этравирин, невирапин, модафинил;

  - которые в значительной или умеренной степени подавляют изофермент CYP3A и, таким образом, могут приводить к повышению концентрации и повышению токсичности асунапревира: флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, фосфлуконазол, миконазол, кларитромицин, эритромицин, телитромицин, дилтиазем, верапамил, атазанавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир; кобицистат или кобицистат-содержащий режим;

  - которые в значительной степени подавляют транспортные полипептиды (OATP) 1B1 органических анионов и, таким образом, могут приводить к снижению концентрации в печени и утрате эффективности асунапревира, такими как: рифампицин, циклоспорин, гемфиброзил;

- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (даклатасвир и/или пэгинтерферон альфа+рибавирин) – *см. инструкции по применению соответствующих препаратов;*
- Беременность и период лактации;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Поскольку препарат применяется в виде комбинированной схемы, комбинированную терапию следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого препарата, входящего в состав схемы (даклатасвир и /или пэгинтерферон альфа и рибавирин).

Совместное применение препарата Сунвепра® с другими препаратами может привести к изменению концентрации как асунапревира, так и действующих веществ других препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение при беременности

Даклатасвир+ Асунапревир

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных с использованием доз, превышающих терапевтические (в 472 раза у мышей, в 1,2 раза у кроликов), не выявлено репродуктивной токсичности препарата. Применение комбинации Даклатасвир+асунапревир при беременности противопоказано. В период лечения данной комбинацией рекомендуется использовать адекватные методы контрацепции.

Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин

Применение рибавирина может вызывать пороки развития плода, внутриутробную смерть и аборты, поэтому следует соблюдать тщательную осторожность при применении схемы терапии, включающую рибавирин. Необходимо предотвращение наступления беременности как у самих пациенток, так и у женщин, чьи половые партнеры получают указанную терапию. Терапия рибавирином не должна начинаться до тех пор, пока пациентки, способные к деторождению, и их половые партнеры мужского пола не будут использовать как минимум 2 эффективных метода контрацепции, что необходимо как на протяжении всей терапии, так и в течение не менее 6 месяцев после ее завершения. В течение этого периода необходимо выполнять стандартные тесты на беременность. При использовании пероральных противозачаточных средств в качестве одного из способов предупреждения беременности рекомендуется использовать высокие дозы пероральных противозачаточных средств (содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном).

Исследование интерферонов в опытах на животных ассоциировалось с абортивными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли асунапревир в грудное молоко. Асунапревир проникал в грудное молоко в исследованиях на животных, поэтому при необходимости применения препарата Сунвепра® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Сунвепра® составляет 100 мг два раза в сутки независимо от приема пищи. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. Таблицу 1), причем уже в начале терапии препараты асунапревир и даклатасвир всегда применяются одновременно. Рекомендации по дозам других лекарственных препаратов схемы даны в соответствующих инструкциях по

медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и пациентам с предшествующей неэффективностью терапии.

Таблица 1. ***Рекомендуемые схемы терапии препарата Сунвепра® при использовании в дозе 100 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии***

Генотип ВГС	**Предшествующая терапия**	**Лечение**	**Продолжительность**
Генотип 1b	Не проводилась, или неэффективность терапии пэгинтерферон альфа/рибавирин	даклатасвир + асунапревир	24 недели
Генотип 1	Не проводилась, или неэффективность терапии пэгинтерферон альфа/рибавирин	даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа и рибавирин	24 недели

Изменение дозы и приостановка терапии

После начала терапии изменение дозы асунапревира и даклатасвира не рекомендуется. Для изменения дозы других лекарственных препаратов схемы необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по медицинскому применению. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым препаратом схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять препарат Сунвепра® в виде монотерапии не следует. Если рассматривается вопрос о возобновлении терапии, следует тщательно оценить риски и пользу такого лечения (см. раздел «Особые указания»). При применении режима даклатасвир + асунапревир прием обоих лекарственных средств следует возобновлять одновременно.

Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом – увеличение уровня РНК ВГС более чем на 1 $\log_{10}$ МЕ/мл от предыдущего уровня.

Также лечение прекращают при повышении активности АЛТ в 10 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (см. раздел «Особые указания»).

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Сунвепра® на срок до 8 часов, пациенту следует принять препарат как можно скорее и далее придерживаться исходной схемы терапии. Если при пропуске дозы прошло более 8 часов от планируемого времени приема препарата, пациенту следует пропустить прием этой дозы, следующая доза препарата должна быть принята в соответствии с исходной схемой терапии.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), не находящихся на гемодиализе, рекомендуемая доза препарата Сунвепра® составляет 100 мг один раз в сутки.

Изменения дозы для большинства пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 мл/мин или выше), или пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Терапия пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) и декомпенсированным заболеванием печени препаратом Сунвепра® противопоказана. Изменения дозы у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Сунвепра® применяется только в составе схем комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием лекарственных препаратов, входящих в схему лечения, до начала терапии. Нежелательные явления (НЯ), связанные с применением даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по медицинскому применению данных препаратов.

Безопасность применения асунапревира оценивалась в 5-ти клинических исследованиях на пациентах с хроническим гепатитом С получавших 100 мг препарата Сунвепра® 2 раза в день в комбинации с даклатасвиром и/или пэгинтерфероном альфа и рибавирином Данные по безопасности применения представлены ниже по режимам лечения.

Даклатасвир+Асунапревир

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4х исследованиях со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными (частота 10% и выше) НЯ, наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир, были головная боль (23%) и повышенная утомляемость (17%), диарея (15%), назофарингит (14%) и тошнота (10%). Большинство НЯ были слабыми и умеренными по тяжести. У 6% пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), 3% пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЯ. При этом наиболее распространёнными нежелательными явлениями, приводящими к прекращению лечения, были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клиническом исследовании терапии препаратами Даклатасвир+Асунапревир во время первых 12 недель лечения частота сообщаемых НЯ была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию.

Асунапревир в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Безопасность применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными НЯ (*частота 15 % и выше*), наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии **Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин** были: повышенная утомляемость (42%), головная боль (31%), зуд (26%), астения (24 %), гриппоподобное состояние (22 %), бессонница (22 %), сыпь (21 %), анемия (19 %), кашель (18%), сухость кожи (18%), диарея (18%), тошнота (17%), алопеция (16 %), раздражительность (16 %), лихорадка (16%), боль в мышцах (15%). Большинство НЯ были слабыми и умеренными по тяжести. У 6 % пациентов были зарегистрированы СНЯ. 5 % пациентов прекратили лечение по причине НЯ, при этом наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения, были сыпь, недомогание, головокружение и нейтропения.

В клиническом исследовании терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин частота сообщаемых побочных реакций была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию, за исключением 2-х побочных реакций - астения и гриппоподобное состояние. Указанные НЛР были единственными, возникавшими с частотой минимум на 5 % выше, чем среди пациентов, получавших плацебо.

НЯ, возникшие у 5% и более пациентов, в виде объединенных данных 4 исследований асунапревира в комбинации с даклатасвиром или в исследовании асунапревира в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2.

Нежелательные явления	**Комбинация Асунапревир+Даклатасвир, %**	**Комбинация Асунапревир+Даклатасвир+ Пэгинтерферон альфа+Рибавирин, %**
Общие расстройства		
Утомляемость	16.9	41.5
Астения	4.9	24.1
Гриппоподобное состояние	2.9	22.4
Лихорадка	6.2	16.1
Раздражительность	1.9	16.1
Боль	0.7	5.3
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	14.5	17.6
Тошнота	10.1	16.6
Запор	6.8	3.5
Боль в верхней части живота	5.6	5.3
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	23.2	31.2
Головокружение	5.9	8.0
Нарушения психики		
Бессонница	6.5	22.4
Депрессия	2.3	8.5
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Боль в суставах	6.3	10.1
Боль в мышцах	5.1	15.3
Боль в спине	4.7	7.3
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Кожный зуд	6.0	26.1
Кожная сыпь	3.8	20.6
Сухость кожи	2.6	17.8
Алопеция	3.8	16.1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	6.3	18.3
Одышка	2.1	12.3
Одышка при физической	0.5	5.3

Нежелательные явления	Комбинация Асунапревир+Даклатасвир, %	Комбинация Асунапревир+Даклатасвир+ Пэгинтерферон альфа+Рибавирин, %
нагрузке		
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Назофарингит	13.7	1.5
Инфекции верхних дыхательных путей	5.2	3.0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия	1.1	19.3
Нейтропения	0.2	14.8
Тромбоцитопения	1.1	6.0
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности АЛТ	6.9	1.3
Повышение массы тела	0.7	6.5
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	3.4	11.8
Нарушения со стороны органа зрения		
Сухость глаз	0.4	5.3

Менее распростаненные побочные эффекты

В клинических исследованиях асунапревира в комбинации с даклатасвиром наблюдались следующие побочные эффекты с частотой менее 5%: эозинофилия и повышение активности АСТ.

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы с использованием препарата асунапревир наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ (см. таблицу 3). В некоторых случаях повышение активности трансаминаз сопровождалось нарушением функции печени (как с наличием повышения температуры и эозинофилией, так и без). При применении терапии, включающей в себя асунапревир, может наблюдаться тяжелое медикаментозное поражение печени.

Результаты лабораторных исследований

Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые среди пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комбинированное лечение препаратом Сунвепра®, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые в клинических исследованиях

Параметр[a]	*Асунапревир в комбинации с даклатасвиром* *n= 918*	*Асунапревир в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином* *n= 398*

Параметр[а]	*Асунапревир в комбинации с даклатасвиром* *n= 918*	*Асунапревир в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином* *n= 398*
Повышение активности АЛТ (>5,1 х ВГН[б])	4 %	3 %
Повышение активности АСТ (>5,1 х ВГН)	3 %	3 %
Повышение концентрации общего билирубина (>2,6 ВГН)	1 %	1 %

[а]-*Результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести нежелательных явлений у взрослых и детей, версии 1.0.*

[б] – *верхняя граница нормы*

Данные постмаркетинговых исследований

В ходе постмаркетинговых исследований были зафиксированы случаи возникновения многоформной эритемы. Частота проявления данного побочного эффекта не установлена.

Если любые из указанных в инструкции НЯ усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные явления, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомов передозировки не описано.

В клинических исследованиях фазы 1 при применении препарата у здоровых добровольцев в дозах до 300 мг асунапревира дважды в сутки в течение периода времени продолжительностью до 10 дней не отмечались непредвиденные побочные реакции. В клинических исследованиях прием доз асунапревира, превышающих рекомендуемые, был связан с повышением активности ферментов печени. Антидот к препарату Сунвепра® отсутствует. Лечение передозировки препаратом должно включать общие поддерживающие меры, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Ввиду высокого связывания асунапревира с белками плазмы крови, проведение диализа при передозировке не рекомендуется.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ввиду того, что препарат Сунвепра® применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из препаратов схемы.

В метаболизме асунапревира участвует изофермент CYP3A. Поэтому умеренные и сильные индукторы изофермента CYP3A могут снижать концентрацию асунапревира в плазме, а умеренные и сильные ингибиторы изофермента CYP3A могут повышать концентрацию асунапревира в плазме. Асунапревир является также субстратом транспортного Р-гликопротеина (P-gp), но совместного применения средств, влияющих только на свойства P-gp (без одновременного влияния на изофермент CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию асунапревира в плазме. OATP 1B1 и в меньшей степени 2B1 участвуют в распределении асунапревира в печени, поэтому ингибиторы OATP-опосредованного транспорта могут повышать концентрацию асунапревира в плазме и могут снизить терапевтический эффект.

Асунапревир является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6, ингибитором OATP 1B1/1B3/2B1 опосредованного транспорта и P-gp, и слабым индуктором изофермента CYP3A. Следует проявлять осторожность при применении препарата Сунвепра® с субстратами этих изоферментов или транспортных механизмов с тщательным клиническим мониторингом как желаемых терапевтических эффектов, так и нежелательных явлений. Асунапревир *in vitro* не подавлял изоферменты CYP1A2, CYP2C9 или CYP2C19.

Препараты применение которых совместно с асунапревиром противопоказано, перечислены в таблице 4 (см. также раздел «Противопоказания»):

Таблица 4. Препараты, применение которых совместно с асунапревиром противопоказано

Механизм взаимодействия	*Результат взаимодействия*	*Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с асунапревиром*
Ингибирование изофермента CYP2D6 асунапревиром	Повышение содержания препарата в плазме крови может приводить к сердечным аритмиям или внезапной смерти	*Антипсихотическое средство* Тиоридазин
Сильная или умеренная индукция изофермента CYP3A со стороны совместно применяемого лекарственного средства	Может приводить к отсутствию вирусологического ответа на асунапревир	*Противоэпилептические средства* Фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал *Антибактериальные средства* Рифампицин[b], Рифабутин, рифапентин, нафциллин *Антагонист рецепторов эндотелина* Бозентан *Системные глюкокортикостероиды* Дексаметазон *Растительные средства* Препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ* Эфавиренз, этравирин, невирапин *Аналептики* Модафинил
Значительное или умеренное ингибирование изофермента	Повышение концентрации	*Противогрибковые средства* Кетоконазол, Итраконазол,

CYP3A со стороны совместно применяемого лекарственного средства, в некоторых случаях (например кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, лопинавир/ритонавир, верапамил) в сочетании с ингибированием P-gp	асунапревира может повысить вероятность и тяжесть побочных реакций со стороны гепатобилиарной системы	вориконазол, флуконазол, позаконазол, фосфлуконазол, миконазол *Антибактериальные средства* Кларитромицин, эритромицин, телитромицин *Блокаторы кальциевых каналов* Дилтиазем, верапамил *Ингибиторы протеазы ВИЧ* Атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, дарунавир, фосампренавир *Усилитель фармакокинетики* Терапия с использованием препарата кобицистат
Значительное ингибирование OATP 1B1	Может привести к отсутствию вирусологического ответа на асунапревир	*Антибактериальные средства* Рифампицин[b] *Иммунодепрессанты* Циклоспорин *Гиполипидемические средства* Гемфиброзил

b- Рифампицин обладает как индуцирующим действием на CYP3A так и ингибирующим на OATP 1B1.

В таблице 5 ниже представлена информация о лекарственных взаимодействиях препарата Сунвепра® и клинические рекомендации по установленным и потенциально значимым лекарственным взаимодействиям. Клинически значимое повышение концентрации показано как «↑», клинически значимое понижение концентрации – как «↓» и отсутствие клинически значимых изменений – как «↔».

Таблица 5. Информация о лекарственном взаимодействии препарата Сунвепра® и других лекарственных препаратов

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Взаимодействие**	**Рекомендации относительно совместного применения**
Противовирусные препараты, ВГС		
Даклатасвир 30 мг один раз в сутки	↔ асунапревир ↔ даклатасвир	Коррекция дозы асунапревира не требуется
Пэгинтерферон альфа 180 мкг один раз в неделю и рибавирин 500 мг или 600 мг два раза в сутки	↔ асунапревир ↔ пэгинтерферон альфа ↔ рибавирин	Коррекция дозы асунапревира, пэгинтерферона альфа или рибавирина не требуется
СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ КИСЛОТООБРАЗОВАНИЕ		
Ингибиторы протонной помпы		

Омепразол 40 мг однократно	↔ омепразол	Коррекция дозы омепразола или других субстратов изофермента CYP2C19 не требуется. Применение данной комбинации не оказывает влияние на кинетику асунапревира.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования P-gp асунапревиром: ↑дабигатрана этексилат.	Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности применения в начале применения схем с асунапревиром у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат или другие субстраты P-gp с узким терапевтическим диапазоном.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Эсциталопрам 10 мг один раз в сутки	↔ асунапревир ↔ эсциталопрам	Коррекция дозы препаратов Сунвепра® и эсциталопрам не требуется
Сертралин 50 мг один раз в сутки	↔ асунапревир ↔ сертралин	Коррекция дозы препаратов Сунвепра® и сертралин не требуется.
Трициклические антидепрессанты		
Амитриптилин **Имипрамин** **Нортриптилин**	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования CYP2D6 асунапревиром: ↑ амитриптилин ↑ имипрамин ↑ нортриптилин	Рекомендуется тщательный клинический мониторинг при совместном применении трициклических антидепрессантов или других субстратов CYP2D6 с узким терапевтическим диапазоном с препаратом Сунвепра®. Необходим мониторинг концентрации трициклических антидепрессантов в плазме и снижение их дозы.
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Лозартан 25 мг однократно	↔ лозартан	Коррекция дозы лозартана или других субстратов изофермента CYP2C9 не требуется. При совместном применении блокаторов рецепторов ангиотензина-2 и асунапревира, клинически
Ирбесартан	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ ирбесартан	

		значимого изменения кинетики асунапревира не ожидается.
ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА		
Декстрометорфан 30 мг однократно	↑ декстрометорфан 4-х кратное увеличение AUC Подавление изофермента CYP2D6 со стороны асунапревира.	Необходим тщательный клинический мониторинг при совместном применении декстрометорфана или других субстратов изофермента CYP2D6 с препаратом Сунвепра®. Рекомендуется рассмотреть снижение дозы чувствительных субстратов изофермента CYP2D6.
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА		
Антиаритмические средства		
Дигоксин 0,5 мг однократно	↑ дигоксин Подавление P-gp со стороны асунапревира	Дигоксин и другие субстраты P-gp с узким терапевтическим диапазоном следует применять с осторожностью при применении совместно с асунапревиром. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина и следить за концентрацией дигоксина в плазме крови. Для достижения желаемого терапевтического эффекта следует использовать титрование дозы.
Флекаинид **Пропафенон**	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования CYP2D6 асунапревиром: ↑ флекаинид ↑ пропафенон	Необходим тщательный клинический мониторинг при совместном применении флекаинида или пропафенона или других субстратов изофермента CYP2D6 с препаратом Сунвепра®. Рекомендуется рассмотреть снижение дозы чувствительных субстратов изофермента CYP2D6.
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА		
Этинилэстрадиол 35 мкг один раз в сутки + норгестимат 0,180/0,215/0,250 мг один раз в сутки в течение	↓ этинилэстрадиол ↓ норэлгестромин Этинилэстрадиол: индукция	Для пациентов, применяющих пероральные противозачаточные средства, рекомендовано использование

7/7/7 дней	изофермента CYP3A со стороны асунапревира Норэлгестромин: механизм неизвестен.	высокодозированных пероральных препаратов, содержащих по крайней мере 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном; левоноргестрелом при применении совместно с асунапревиром. Одновременный прием не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику асунапревира.
Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки / норэтиндрона ацетат 1,5 мг один раз в сутки (высокодозированное противозачаточное средство)[55] (асунапревир 100 мг два раза в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* ↑ этинилэстрадиол* ↑ норэтиндрон* * Фармакокинетика этинилэстрадиола/норэтиндрона при совместном применении высоких доз пероральных контрацептивов с асунапревиром и даклатасвиром по сравнению с фармакокинетикой этинилэстрадиола/норэтиндрона при применении только низких доз пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 20 мкг один раз в сутки / норэтиндрона 1 мг один раз в сутки).	
Этинилэстрадиол+ левоноргестрел	↓ этинилэстрадиол ↓ левоноргестрел	
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)		
Розувастатин 10 мг однократно	↑ розувастатин Подавление OATP 1B1/1B3 со стороны асунапревира.	Лечение розувастатином и другими субстратами OATP 1B1/1B3 можно начинать с рекомендованных доз при совместном применении с препаратом Сунвепра® при тщательном мониторинге побочных эффектов и терапевтического действия розувастатина.
Аторвастатин **Флувастатин** **Симвастатин** **Питавастатин** **Правастатин**	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования OATP 1B1 асунапревиром: ↑ концентрации статина	
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Бупренорфин/налоксон, стабильное поддерживающее применение от 8/2 мг до 24/6 мг один раз в день	↔ бупренорфин ↔ норбупренорфин	Коррекции дозы бупренорфина/налоксона при начале совместного применения с асунапревиром не требуется.
Метадон, стабильное	↔ общий метадон	Коррекция дозы метадона

поддерживающее применение 40-120 мг один раз в день	↔ R-метадон	при совместном применении с асунапревиром не требуется
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Бензодиазепины		
Мидазолам 5 мг однократно	↓ мидазолам Индукция изофермента CYP3A со стороны асунапревира	Комбинацию с асунапревиром следует применять с осторожностью ввиду снижения содержания мидазолама в плазме крови и снижения его терапевтического эффекта. Аналогично для прочих препаратов группы, элиминация которых зависит от изофермента CYP3A.
СТИМУЛЯТОРЫ		
Кофеин 200 мг однократно	↔ кофеин	Коррекции дозы кофеина или других веществ, метаболизируемых изоферментом CYP1A2, не требуется.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия асунвпревира со следующими препаратами: нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, тенофовир, ламивудин), рилпивирин, ралтегравир, долутегравир, энфувиртид, маравирок, азитромицин, варфарин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил), ингибиторы АПФ (например, эналаприл), амиодарон, дизопирамид, хинидин, фамотидин, антациды.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапия асунапревиром должна осуществляться только пациентам, для которых прием препарата оценивается как необходимость, под наблюдением врача, имеющего опыт работы лечения вирусных заболеваний печени.

Гепатотоксичность

Необходимо мониторировать активность ферментов печени во время комбинированной терапии содержащей асунапревир. Оценка показателей функции печени должна проводиться, по крайней мере, один раз в 2 недели в первые 12 недель лечения, и каждые 4 недели в последующем, до завершения терапии. Если наблюдается ухудшение показателей функции печени (АСТ или АЛТ) то следует участить мониторинг.

Необходимо немедленно прекратить лечение без возобновления у пациентов в следующих случаях:

- если во время лечения наблюдается повышение активности АЛТ в 10 и более раз по сравнению с верхней границей нормы
- если во время лечения наблюдается повышение активности АЛТ более, чем в 5 раз и общего билирубина более, чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы с использованием препарата асунапревир наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ. В некоторых случаях повышение активности трансаминаз сопровождалось нарушением функции печени (как с наличием

повышения температуры и эозинофилией, так и без). В клинических исследованиях частота повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) по крайней мере, в 5 раз по сравнению с верхним пределом нормы (ВПН) составляла от 3 до 4 %, и частота повышения концентрации билирубина по крайней мере в 2,6 раза составляла 1 %.

При применении комбинации асунапревир+даклатасвир повышение активности АЛТ/АСТ имело тенденцию развиваться в течение первых 13 недель лечения (диапазон: от 4 до 24 недели), далее, в большинстве случаев активность печеночных ферментов возвращалась к норме, несмотря на продолжение приема препаратов. Данные повышения активности печеночных ферментов были обратимы и у пациентов, досрочно прекративших лечение. Из 19 пациентов, прекративших терапию исследования из-за повышения активности трансаминаз, у 16 пациентов отмечено достижение УВО.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью и циррозом печени

Изменения дозы у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) не требуется. Препарат Сунвепра® противопоказан у пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью, 7 и более баллов). Не наблюдалось различий в безопасности и эффективности терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени и пациентов без цирроза печени. Препарат Сунвепра® противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени.

Применение у пациентов с трансплантацией органов

Безопасность и эффективность комбинированной терапии препаратом Сунвепра® у пациентов с трансплантированной печенью и другими трансплантированными органами не установлена.

Применение у пациентов с нарущением функции почек

Рекомендуется снижение дозы препарата Сунвепра® до 100 мг 1 раз в день у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), не находящихся на гемодиализе. Коррекция дозы препарата Сунвепра® не требуется для большинства пациентов с нарушением функции почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, а также пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 мл/мин и выше).

Применение у пациентов с сопутствующими инфекциями

Не изучалось применение препарата для лечения пациентов с хроническим гепатитом С с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или вируса иммунодефицита человека.

Применение у особых групп пациентов

В 5 клинических исследованиях приняли участие 275 пациентов 65 лет и старше. Не отмечено различий эффективности и безопасности применения комбинированной терапии с асунапревиром у пациентов старшего возраста. Коррекции дозы для пожилых пациентов не требуется. Безопасность и эффективность комбинированной терапии с асунапревиром у детей не изучалась.

Повторный курс лечения асунапревиром

Эффективность применения асунапревира в различных комбинированных схемах у пациентов с ранее отмеченной неэффективностью такой терапии или терапии, включающей другие ингибиторы NS3/4A протеазы ВГС, не установлена.

Пероральные контрацептивы

Для пациентов, применяющих пероральные контрацептивы, рекомендовано использование высокодозированных пероральных препаратов, содержащих по крайней мере 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном; левоноргестрелом при применении совместно с асунапревиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исследований возможного влияния применения препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось. Если у пациента появились НЯ, которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА
Капсулы мягкие 100 мг.
По 14 капсул в перфорированном блистере из ПВХ/Аклар® и фольги алюминиевой с бумажным покрытием с наружной стороны.
По 4 перфорированных блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными двухслойными прозрачными стикерами голубого цвета с голограммой, нанесенной в виде полос, изображений шестигранника двух размеров и надписью «Bristol-Myers Squibb»; на одной из половин стикера выбиты полукружия; стикер перфорирован посередине. При удалении стикера на картонной пачке остаются буквы BMS.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.
ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.

СРОК ГОДНОСТИ
2 года.
Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА
По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Каталент Фарма Солюшнз ЛЛС, США
2725 Шерер Драйв Норт, Санкт-Петербург, Флорида, 33716, США
Catalent Pharma Solutions LLC, USA
2725 Scherer Drive North, St Petersburg, Florida, 33716, USA

ФАСОВЩИК (Первичная упаковка), УПАКОВЩИК (Вторичная (потребительская) упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
АндерсонБрекон Инк., США
4545 Эссэмбли Драйв, Рокфорд, Иллинойс 61109, США
AndersonBrecon Inc., USA
4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois 61109, USA

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ
ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия
105064, Москва, ул. Земляной вал, д. 9,
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

Менеджер
отдела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Е.В. Скороход

