МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
001931 – ИН12 12
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Инсиво

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – Инсиво

Международное непатентованное название – телапревир

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: телапревир, 375 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: гипромеллозы ацетата сукцинат 375,00 мг, натрия лаурилсульфат 7,58 мг, кальция гидрофосфат 75,76 мг, целлюлоза микрокристаллическая 75,76 мг, кремния диоксид коллоидный 7,58 мг, натрия кроскармеллоза 30,30 мг, натрия стеарилфумарат 29,29 мг.

Оболочка таблетки: поливиниловый спирт 11,72 мг, макрогол 5,92 мг, тальк 4,33 мг, титана диоксид (Е171) 7,00 мг, железа оксид желтый (Е172) 0,32 мг.

Описание

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета с гравировкой «Т375» на одной стороне.

На изломе таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство.

Код АТХ – J05AE11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Телапревир – ингибитор сериновой NS3-4A протеазы вируса гепатита С, которая необходима для репликации вируса.

Активность телапревира в отношении вируса гепатита С (ВГС) (исследования in vitro)

При использовании метода биологической оценки репликона ВГС подтипа 1b значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) по отношению к ВГС дикого типа составило 0,354 мкМ, что было сопоставимо со значением IC_{50} по отношению к вирусу подтипа 1a, которое составило 0,28 мкМ.

Резистентность

Варианты ВГС, ассоциированные с отсутствием вирусологического ответа на терапию или с возникновением рецидива, были выявлены методом биологической оценки репликона – сайт-направленного мутагенеза. Варианты V36A/M, T54A/S, R155K/T и A156S обеспечивали *in vitro* меньшую резистентность к телапревиру (3 – 25-кратное увеличение IC_{50} телапревира), а варианты A156V/T и V36M+R155K были ассоциированы с более высоким уровнем резистентности к телапревиру (> 25-кратное увеличение IC_{50} телапревира). Варианты репликона, созданные с использованием последовательностей, полученных из материала пациента, продемонстрировали сходные результаты.

In vitro способность к репликации телапревир-резистентных вариантов была меньшей, чем способность к репликации таких вариантов при анализе вируса дикого типа.

Перекрестная резистентность (устойчивость)

Резистентные к телапревиру варианты были проанализированы на предмет перекрестной резистентности к представителям класса ингибиторов протеазы в системе репликона ВГС. Репликоны с единичными заменами в позиции 155 или 156 и двойными вариантами с заменами в остатках 36 и 155 продемонстрировали перекрестную резистентность ко всем использованным в эксперименте ингибиторам протеазы с широким диапазоном чувствительности. Все изученные резистентные к телапревиру варианты оставались полностью чувствительными к интерферону-альфа, рибавирину и нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам полимеразы ВГС в системе репликона. Отсутствуют клинические данные о повторной терапии пациентов, у которых отмечалась неэффективность терапии на основе ингибитора протеазы NS3-4A ВГС, такого как телапревир, а также на данный момент нет клинических данных, свидетельствующих о целесообразности повторного проведения курса терапии телапревиром.

Фармакокинетика

Фармакокинетика телапревира изучалась у здоровых взрослых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. Телапревир назначался внутрь во время еды по две таблетки по 375 мг (750 мг суммарно) каждые 8 часов в течение 12 недель, в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Концентрации телапревира в крови были выше при одновременном приеме с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, чем при приеме только телапревира.

Концентрации телапревира были одинаковы как при одновременном приеме с пэгинтерфероном альфа-2а и рибавирином, так и одновременном приеме с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином.

Всасывание

При приеме внутрь телапревир, вероятнее всего, всасывается в тонком кишечнике. Данные о всасывании в толстом кишечнике отсутствуют. Максимальная концентрация телапревира в плазме (C_{max}) достигается через 4 – 5 часов. Исследования *in vitro* на клетках человека *Caco-2* показали, что телапревир является субстратом Р-гликопротеина.

Концентрация телапревира увеличивалась на 20% при одновременном приеме с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров (56 г жиров, 928 ккал) по сравнению с одновременным приемом пищи стандартной калорийности (21 г жиров, 561 ккал).

Препарат Инсиво следует принимать во время еды, т.к. при приеме телапревира натощак площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшалась на 73%, на 26% при одновременном приеме препарата с низкокалорийной пищей с высоким содержанием белка (9 г жиров, 260 ккал), и на 39% при одновременном приеме с низкокалорийной пищей с низким содержанием жиров (3,6 г жиров, 249 ккал) по сравнению с одновременным приемом пищи нормальной калорийности.

Распределение

Телапревир на 59%–76% связывается с белками плазмы, в основном с альфа-1 кислым гликопротеином и альбумином. После приема внутрь кажущийся объем распределения составляет 252 л с индивидуальной вариабельностью 72,2%.

Метаболизм

Телапревир подвергается интенсивному метаболизму в печени путем гидролиза, окисления и восстановления. Его многочисленные метаболиты обнаруживались в кале, плазме крови и моче. При повторном приеме внутрь основными

метаболитами телапревира считаются *R*-диастереомер телапревира, который в 30 раз менее активен по сравнению с телапревиром, пиразиновая кислота и восстановленный по α-кетоамидной связи неактивный метаболит телапревира.

Исследования *in vitro* с использованием изоформ рекомбинантного человеческого цитохрома P450 (CYP) показали, что изофермент CYP3A4 является основной изоформой CYP, ответственной за метаболизм телапревира. Другие белки также могут быть вовлечены в метаболизм телапревира. Исследования с использованием рекомбинантных человеческих изоферментных систем CYP показали, что телапревир является ингибитором изофермента CYP3A4. Свидетельств ингибирования телапревиром изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, и CYP2D6 *in vitro* нет. Также исследования *in vitro* показали, что телапревир обладает слабой индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP2C, CYP3A и CYP1A и поэтому маловероятно, что телапревир проявляет свойства индуктора при совместном применении с субстратами соответствующих ферментов.

Выведение

После приема внутрь однократной дозы 750 мг ^{14}C-меченного телапревира у здоровых добровольцев 90% общей радиоактивности было обнаружено в кале, моче и в выдыхаемом воздухе в течение 96 часов. Средние значения введенной радиоактивной дозы, обнаруженной в кале, составляют 82%, в выдыхаемом воздухе - 9% и в моче – 1%. Соотношение неизмененного ^{14}C-меченного телапревира и VRT-127394 в радиоактивности, обнаруженной в кале, составляет 31,8% и 18,7%, соответственно.

После приема внутрь кажущийся общий клиренс составляет 32,4 л с индивидуальной вариабельностью 27,2%. Средний период полувыведения после приема внутрь однократной дозы 750 мг телапревира составляет 4 – 4,7 ч.

Линейность

Концентрация телапревира увеличивается более чем пропорционально дозе после однократного приема внутрь доз в диапазоне от 375 до 1875 мг во время еды, возможно по причине насыщения метаболических путей или выхода транспортных белков.

Особые группы пациентов

Дети

В настоящий момент данных о применении препарата Инсиво у детей и подростков до 18 лет нет.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетику телапревира изучали у ВГС-негативных добровольцев с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) после приема разовой дозы 750 мг. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) телапревира были выше на 10% и 21% соответственно, по сравнению с этими же показателями у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции печени

Телапревир в основном метаболизируется в печени. Равновесная концентрация телапревира уменьшается на 15% у больных с легким нарушением функции печени (класс А, 5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Равновесная концентрация телапревира уменьшается на 46% у больных с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В, 7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Влияние пола

Коррекции дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

Раса

Данные фармакокинетического анализа показали, что раса не влияет на концентрацию телапревира в крови.

Пожилые больные

В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности применения телапревира у больных старше 65 лет.

Показания к применению

Лечение хронического гепатита С генотипа 1 у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени) в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином:

1. Ранее не получавших противовирусную терапию против вируса гепатита С;
2. Ранее получавших интерферон альфа (обычный или пэгинтерферон) изолированно или в комбинации с рибавирином, в том числе имеющих предшествующий рецидив или частичный ответ на терапию или не имевших ответа на терапию.

Препарат Инсиво нельзя применять в качестве монотерапии или только с пэгинтерфероном альфа или только с рибавирином.

Противопоказания

Гиперчувствительность к телапревиру или любому вспомогательному веществу препарата.

Безопасность и эффективность телапревира у пациентов до 18 лет и старше 65 в настоящее время не установлена. Поэтому телапревир не следует применять у данных групп пациентов, пока не будут получены дополнительные данные.

Препарат Инсиво нельзя принимать одновременно с препаратами, клиренс которых зависит от активности изофермента CYP3A, и повышение концентрации в плазме крови которых сопровождается серьезными и/или угрожающими жизни явлениями (т.е. имеющих узкий терапевтический индекс).

Препарат Инсиво нельзя принимать одновременно с антиаритмическими препаратами Ia, Ic или III класса, за исключением лидокаина для внутривенного введения.

Препарат Инсиво нельзя принимать одновременно с препаратами, активирующими изофермент CYP3A, так как это может сопровождаться потерей эффекта препарата Инсиво.

Препараты, которые нельзя применять одновременно с препаратом Инсиво, перечислены в Таблице 1. (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Таблица 1. *Препараты, которые нельзя применять одновременно с препаратом Инсиво.*

Класс препаратов	**Препарат**
Блокаторы α_1-адренорецепторов	Алфузозин
Антиаритмические средства Ia, Ic и III классов	Амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин
Антигистаминные средства	Астемизол, терфенадин
Противосудорожные средства	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
Противотуберкулезные средства	**Рифампицин**
Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин
Средства, влияющие на моторику ЖКТ	Цизаприд
Растительные препараты	Препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Ловастатин, симвастатин, аторвастатин
Нейролептики	Пимозид
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)	Силденафил, тадалафил (только при применении для лечения легочной гипертензии)
Седативные/снотворные средства	Пероральный мидазолам, триазолам

Противопоказания к применению препаратов рибавирин и пэгинтерферон альфа:

Поскольку препарат Инсиво применяется только в комбинации с рибавирином и пэгинтерфероном альфа, то противопоказания и меры предосторожности, относящиеся к этим препаратам, также относятся и к комбинированной терапии, в том числе:

- комбинированная терапия не должна назначаться во время беременности и в период лактации;
- комбинированная терапия не должна назначаться пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 50);
- комбинированная терапия не должна назначаться пациентам с тяжелым нарушением функции печени (классы B и C по шкале Чайлд-Пью).

Полный список препаратов, которые нельзя назначать одновременно с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, см. в инструкциях по применению этих препаратов.

С осторожностью

Препарат Инсиво должен применяться с осторожностью

1. при удлинении интервала QT:
   - с врожденным удлинением интервала QT;
   - с приобретенным пролонгированием интервала QT в анамнезе;
   - **с клинически значимой брадикардией (стойкая частота сердечных** сокращений менее 50 уд./мин);
   - с сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка в анамнезе;
   - нуждающихся в применении лекарственных препаратов, которые способны удлинять интервал QT, однако не обладают тенденцией к существенному повышению концентрации в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 под действием телапревира (например, метадон).
2. При наличии электролитных нарушений (гипокалиемия, гипомагниемия)

Применение при беременности и лактации

Беременность и требования к контрацепции

Телапревир не оказывает тератогенного действия у крыс и мышей и не считается токсичным для развивающегося потомства этих видов животных. Поскольку препарат Инсиво назначается вместе с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, то противопоказания и меры предосторожности, относящиеся к этим препаратам, также относятся и к комбинированной терапии.

Рибавирин оказывает выраженное тератогенное и/или эмбриотоксическое действие у всех изученных видов животных (см. инструкцию по применению рибавирина). Поэтому следует проявлять исключительную осторожность для предупреждения беременности у пациентов-женщин и у партнерш пациентов-мужчин.

Лактация

Неизвестно, выводится ли телапревир с грудным молоком женщин. Из-за возможного неблагоприятного воздействия препарата Инсиво на грудных детей, до начала лечения следует прекратить кормление грудью. См. также инструкцию по применению рибавирина.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Инсиво должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии хронического гепатита С.

Режим дозирования

Внутрь по две таблетки 375 мг (750 мг суммарно) каждые 8 часов во время еды. Общая суточная доза составляет 6 таблеток (2250 мг). Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, нельзя крошить или растворять. Прием препарата Инсиво натощак, а также несоблюдение режима дозирования может привести к снижению концентрации телапревира в плазме крови, что, в результате, может снизить терапевтический эффект препарата.

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Инсиво, если от запланированного времени приема прошло менее 4 часов, то пропущенную дозу следует принять с пищей как можно быстрее. Если от запланированного времени приема прошло более 4 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, а нужно принять следующую очередную дозу по обычному графику. Эта рекомендация основана на том, что период полувыведения телапревира составляет примерно 4 часа, а рекомендуемый междозовый интервал - 8 часов.

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

Препарат Инсиво следует назначать в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Эта комбинация препаратов должна применяться в течение первых 12 недель терапии (см. Рисунок 1).

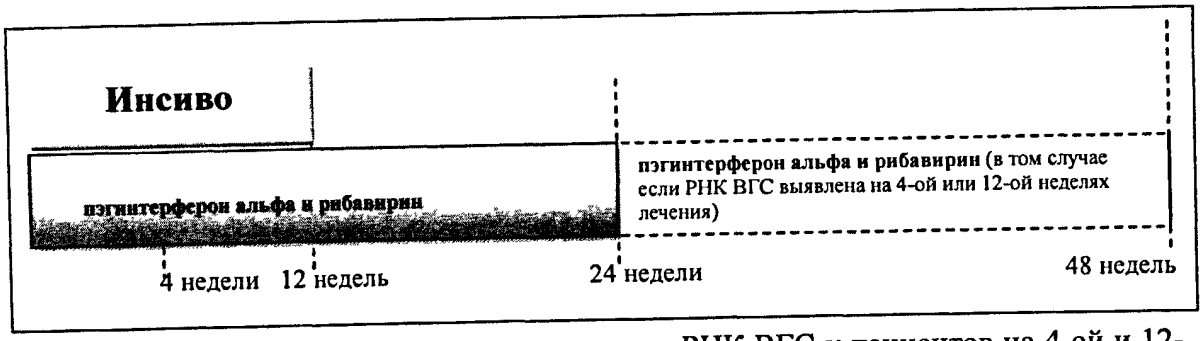
Пациенты, у которых в крови не выявлено наличие рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С (РНК ВГС) на 4-ой и 12-ой неделях лечения, должны продолжать терапию только пэгинтерфероном альфа и рибавирином еще в течение 12-и недель. Общая продолжительность лечения при этом составляет 24 недели.

Пациенты, у которых в крови обнаруживается РНК ВГС на 4-ой или 12-ой неделях лечения должны продолжить терапию только пэгинтерфероном альфа и рибавирином еще в течение 36 недель. Общая продолжительность лечения при этом составит 48 недель.

Для всех пациентов с циррозом печени независимо от того, была ли выявлена РНК ВГС на 4-ой или 12-ой неделях лечения, требуется продолжение терапии только

пэгинтерфероном альфа и рибавирином в течение дополнительных 36 недель. Общая продолжительность лечения при этом составит 48 недель.

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

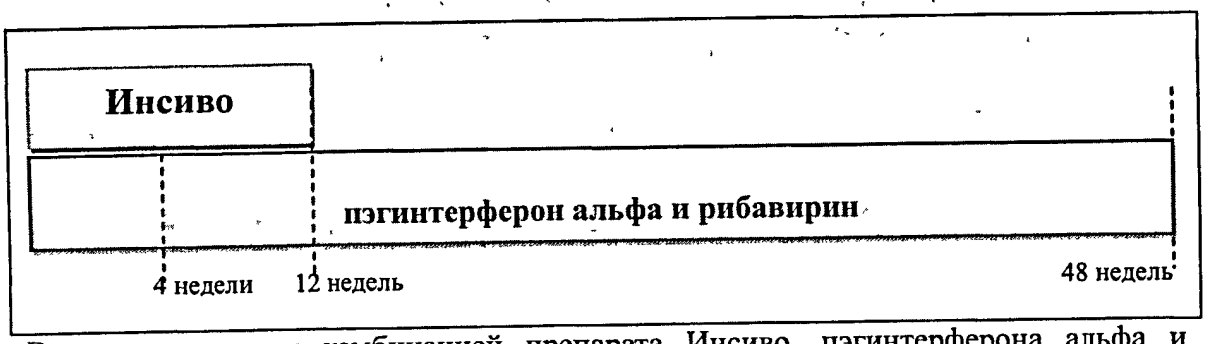


Во время лечения следует определять наличие РНК ВГС у пациентов на 4-ой и 12-ой неделях. Необходимо принимать во внимание, что отсутствие в анализе крови РНК ВГС может быть связано с ситуацией, что содержание РНК ВГС находится ниже предела количественного определения в данном исследовании. Это может приводить к необоснованному сокращению терапии и, как следствие, к повышению процента рецидивов. В Таблице 2 перечислены случаи, при которых лечение комбинацией препаратов Инсиво, пэгинтерфероном альфа и рибавирином следует прекратить.

Продолжительность лечения взрослых пациентов, ранее получавших противовирусную терапию гепатита С, имеющих частичный ответ на терапию или не имевших ответа на терапию.

Препарат Инсиво следует назначать в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Эта комбинация должна применяться в течение первых 12 недель терапии, после чего необходимо продолжать терапию только пэгинтерфероном альфа и рибавирином еще в течение 36 недель. Общая продолжительность лечения при этом составит 48 недель. (см. Рисунок 2).

Рисунок 2. *Продолжительность лечения взрослых пациентов, ранее получавших противовирусную терапию гепатита С, имеющих частичный ответ на терапию или не имевших ответа на терапию.*



Во время лечения комбинацией препарата Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина следует определять наличие РНК ВГС у пациентов на 4-ой и 12-ой неделях лечения. В Таблице 2 перечислены случаи, при которых лечение комбинацией препарата Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина следует прекратить.

Все больные

У пациентов с РНК ВГС > 1000 МЕ/мл на 4-ой или 12-ой неделях лечения рекомендуется отменить терапию телапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином (см. табл.2).

Таблица 2. *Руководство по прекращению лечения комбинацией препаратов Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина*[1]

Препарат	**РНК ВГС > 1000 МЕ/мл на 4-ой неделе лечения**[2]	**РНК ВГС > 1000 МЕ/мл на 12-ой неделе лечения**[2]
Инсиво	Завершить прием окончательно	Лечение Инсиво закончено
Пэгинтерферон альфа и рибавирин	Завершить прием окончательно	

[1] Это руководство не применимо в том случае, если перед началом лечения была проведена предварительная фаза лечения с применением пэгинтерферона альфа и рибавирина для того, чтобы выявить пациентов с отсутствием вирусологического ответа.

[2] Лечение комбинацией препаратов Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина.

У пациентов с отсутствием вирусологического ответа в анамнезе следует рассмотреть необходимость проведения дополнительных тестов на определение РНК ВГС между 4 и 12 неделями лечения. В том случае, если концентрация РНК ВГС превышает 1000 МЕ/мл, лечение комбинацией препаратов Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина следует прекратить.

Пациентам, которым назначен 48-недельный курс лечения, следует прекратить терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином в том случае, если на 24-ой или 36-ой неделях лечения у них была обнаружена РНК ВГС.

Критерии коррекции дозы, прерывания, отмены и возобновления приема пэгинтерферона альфа и рибавирина указаны в инструкциях по применению соответствующих препаратов.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

В настоящее время нет данных о применении телапревира у пациентов с ВГС с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин). У РНК ВГС-негативных добровольцев с нарушением функции почек тяжелой степени не было отмечено клинически значимого изменения концентрации телапревира в крови. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы телапревира у пациентов с нарушением функции почек.

Клинические данные о применении препарата Инсиво у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствуют.

Применение рибавирина противопоказано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (см. инструкцию по применению рибавирина).

Нарушение функции печени

Препарат Инсиво не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции печени средней или тяжелой степени (классы B или C, ≥ 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) или с декомпенсированным заболеванием печени.

Больным с легким нарушением функции печени (класс A, 5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Инсиво не требуется.

См. также инструкцию по применению рибавирина и пэгинтерферона альфа. Оба препарата противопоказаны пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (≥ 6 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Пожилые больные

В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности применения телапревира у больных старше 65 лет.

Дети

Данные об эффективности и безопасности применения препарата Инсиво у детей младше 18 лет отсутствуют.

Побочное действие

При приеме препарата Инсиво следующие нежелательные реакции возникали с частотой ≥ 1%: анемия (частота ≥ 5%), сыпь (≥ 5%), тромбоцитопения, лимфопения, зуд (≥ 5%), тошнота (≥ 5%), диарея (≥ 5%). Важно отметить, что из-за необходимости приема препарата Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, вызываемые этими препаратами нежелательные реакции также могут иметь место (см. инструкции по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина). Данные о безопасности применения препарата Инсиво, полученные из клинических исследований, систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием следующей классификации: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000).

Инфекции и паразитарные заболевания:

Частые: кандидоз ротовой полости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень частые: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечастые: крапивница;

Редкие: Синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Частые: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Нечастые: подагра.

Нарушения со стороны нервной системы:

Частые: обморок.

Нарушение со стороны органов зрения:

Нечастые: ретинопатия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень частые: тошнота, диарея, рвота, геморрой, прокталгия;

Частые: извращение вкуса, ректальное кровотечение, анальная трещина, аноректальный зуд;

Нечастые: проктит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень частые: зуд, сыпь;

Частые: экзема, отек лица, эксфолиативная сыпь;

Нечастые: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-) симптомами;

Общие расстройства:

Нечастые: периферический отек.

Нарушения со стороны лабораторных показателей:

Частые: гипербилирубинемия, тромбоцитопения, лимфопения, гиперурикемия, гиперкалиемия, снижение концентрации гемоглобина в крови, снижение количества лейкоцитов в крови, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности, увеличение концентрации общего холестерина;

Нечастые: увеличение концентрации креатинина в крови,

Следует отметить, что к 24-ой неделе лечения большинство лабораторных показателей возвращались к значениям, сопоставимым с таковыми при терапии только пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Исключение составлял показатель числа тромбоцитов, который оставался ниже значения, наблюдаемого при терапии только пэгинтерфероном альфа и рибавирином, вплоть до 48-ой недели комбинированной терапии.

Увеличение концентрации мочевой кислоты в плазме крови очень часто отмечалось во время терапии комбинацией препаратов Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина. Концентрация мочевой кислоты обычно уменьшалась в течение следующих 8 недель, и была сопоставима со значениями, которые наблюдались у пациентов, получающих лечение только пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

Сыпь

Случаи возникновения сыпи чаще наблюдались у пациентов, принимавших телапревир с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, чем у пациентов, принимающих только пэгинтерферон альфа и рибавирин. В 90% случаев наблюдалась сыпь легкой или средней степени тяжести, при которой не требовалось отмены Инсиво. Обычно на фоне приема телапревира имела место экзематозная сыпь с зудом, захватывающая менее 30 % поверхности тела. Некоторые случаи сыпи были описаны как макулопапулезная или эритематозная. Более половины случаев нежелательных кожных реакций обнаруживались в течение первых 4 недель терапии, однако сыпь могла появляться в любой период приема комбинированной терапии.

См. раздел «Особые указания» по мониторингу сыпи и правилам отмены Инсиво, рибавирина и пэгинтерферона альфа. Пациенты с сыпью легкой и средней степени тяжести должны наблюдаться на предмет прогрессирования выраженности кожных симптомов; однако, прогрессирование наблюдается редко (менее чем в 10% случаев). Для коррекции нежелательных кожных реакций рекомендуется назначение антигистаминных препаратов и местных глюкокортикостероидов. Разрешение сыпи наблюдалось после прекращения или отмены приема Инсиво. Однако в некоторых случаях для этого могло потребоваться несколько недель.

Анемия

Снижение концентрации гемоглобина было сильнее и чаще наблюдалось у пациентов, принимающих телапревир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, чем у пациентов, принимающих только пэгинтерферон альфа и рибавирин. Анемия тяжелой степени отмечалась у 2 – 3 % пациентов, получавших телапревир.

Аноректальный синдром

Большинство описанных случаев возникновения аноректального синдрома (геморрой, аноректальный дискомфорт, аноректальный зуд и аноректальное жжение) были легкой или средней степени тяжести, очень редко приводили к отмене препарата и, как правило, проходили после завершения комбинированной терапии.

Передозировка

При приеме препарата Инсиво в дозе 1875 мг каждые 8 часов в течение 4 дней наблюдались следующие побочные реакции: тошнота, головная боль, диарея, снижение аппетита, извращение вкуса и рвота.

Специфического антидота для телапревира нет. Лечение передозировки включает общие поддерживающие меры, в том числе контроль показателей жизненных функций и клинического состояния больного. При необходимости, не всосавшееся активное вещество удаляют путем стимуляции рвоты или промыванием желудка. Также эффективен прием активированного угля.

Неизвестно, удаляется ли телапревир путем перитонеального диализа или гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Телапревир в основном метаболизируется в печени изоферментом CYP3A, а также является субстратом Р-гликопротеина. Все лекарственные препараты, метаболизируемые этим изоферментом и/или Р-гликопротеином или влияющие на его активность, могут изменять фармакокинетику телапревира.

Одновременный прием телапревира и препаратов, являющихся ингибиторами изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина, может привести к повышению концентрации телапревира в плазме крови. Прием телапревира может повышать системное воздействие препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A и/или Р-гликопротеином, что может усиливать или удлинять их терапевтический эффект и нежелательные лекарственные реакции.

Лекарственные взаимодействия были изучены только у взрослых больных.

Препараты, прием которых противопоказан одновременно с приемом телапревира

Субстраты изофермента CYP3A с узким терапевтическим диапазоном

Препарат Инсиво нельзя применять одновременно с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A и имеющими узкий терапевтический диапазон. Это может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и к возникновению серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в том числе к нарушению ритма сердца (амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин), спазму периферических сосудов или ишемии (эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин), миопатии, включая рабдомиолиз (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), длительному или усиленному седативному действию или угнетению дыхания (пероральный мидазолам, триазолам), падению артериального давления и нарушению ритма сердца (алфузозин и силденафил, применяемые для лечения легочной гипертензии).

Препарат Инсиво нельзя применять одновременно ни с одним препаратом из класса Ia, Ic или класса III антиаритмических препаратов, за исключением лидокаина для внутривенного введения.

Рифампицин

Рифампицин уменьшает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) телапревира в плазме крови примерно на 92%. Поэтому препарат Инсиво нельзя применять одновременно с рифампицином.

Препараты на основе Зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)

Прием растительных препаратов на основе Зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)* одновременно с препаратом Инсиво может снижать концентрацию телапревира в плазме крови. Поэтому растительные препараты на основе Зверобоя продырявленного нельзя применять одновременно с препаратом Инсиво.

Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал

Одновременное применение телапревира и индукторов печеночных ферментов может приводить к уменьшению экспозиции телапревира и вероятному снижению эффективности. Противопоказаны потенциальные индукторы изофермента CYP3A, такие как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал.

Индукторы изофермента CYP3A слабого и среднего действия

Следует избегать одновременного применения тройной терапии и индукторов изофермента CYP3A слабого и среднего действия в частности, у пациентов, у которых ранее не наблюдалось ответа на терапию (частичное или полное отсутствие ответа на терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином), за исключением тех случаев, когда даются конкретные рекомендации по дозировке (см. Табл.3 Рекомендации по дозированию препаратов, проявляющих лекарственное взаимодействие с препаратом Инсиво).

Другие комбинации

В Таблице 3 приведены рекомендации по дозированию препаратов, проявляющих лекарственное взаимодействие с препаратом Инсиво. Эти рекомендации основаны на исследованиях лекарственного взаимодействия (обозначены *) или на прогнозе взаимодействия с учетом ожидаемой степени взаимодействия и возможности серьезных неблагоприятных явлений или потери 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 3. *Рекомендации по дозированию препаратов, проявляющих лекарственное взаимодействие с препаратом Инсиво*

Класс и название одновременно применяемых препаратов	**Изменение концентрации телапревира или одновременно применяемого препарата**	**Клинические комментарии**
Антиаритмические средства:		
Лидокаин (системный)	↑ лидокаин (ингибирование изофермента CYP3A)	Необходимо проявлять осторожность и контролировать состояние пациента при внутривенном введении лидокаина.
Дигоксин*	↑ дигоксин AUC 1,85 (1,70-2,00) C_{max} 1,50 (1,36-1,65) (Воздействие на транспорт Р-гликопротеином в кишечнике)	При одновременном приеме телапревира 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.
Антибиотики: кларитромицин эритромицин телитромицин тролеандомицин	↑ телапревир ↑ антибиотики (ингибирование изофермента CYP3A)	Концентрации телапревира, 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 кларитромицином и эритромицином. Также описаны случаи возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном приеме с кларитромицином и эритромицином.

		Описаны случаи удлинения интервала QT при одновременном приеме телапревира с телитромицином.
Антикоагулянты: варфарин	↑ или ↓ варфарин (модуляция метаболических ферментов)	При одновременном приеме телапревира и варфарина концентрация варфарина может изменяться. При одновременном приеме этих препаратов рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО).
дабигатран	↑ дабигатран ↔телапревир (Воздействие на транспорт Р-гликопротеином в кишечнике)	Одновременный прием телапревира и дабигатрана следует назначать с осторожностью. При этом следует контролировать клиническое состояние больного.
Противо-судорожные средства: карбамазепин фенобарбитал фенитоин	↓ телапревир ↑ карбамазепин ↑ или ↓ фенитоин ↑ или ↓ фенобарбитал (индуцирование изофермента CYP3A противосудорожным и препаратами, и ингибирование изофермента CYP3A телапревиром)	При одновременном приеме противосудорожных средств и телапревира концентрации противосудорожных средств могут изменяться, а концентрация телапревира может уменьшаться. Одновременный прием препарата Инсиво и противосудорожных средств противопоказан, поскольку при одновременном приеме этих препаратов эффект телапревира может ослабляться.
Анти-депрессанты: эсциталопрам*	↔ телапревир ↓ эсциталопрам AUC 0,65 (0,60–0,70) C_{max} 0,70 (0,65-0,76)	Концентрация эсциталопрама при одновременном приеме с телапревиром снижается. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности, эсциталопрам, имеют

	C_{min} 0,58 (0,52-0,64) (механизм взаимодействия неизвестен)	широкий терапевтический диапазон, при одновременном приеме с телапревиром может потребоваться коррекция их дозы.
дезипрамин тразодон	↑ дезипрамин ↑ тразодон (механизм взаимодействия неизвестен)	Прием тразодона или дезипрамина вместе с телапревиром может повышать концентрации тразодона и дезипрамина в плазме крови, что может приводить к таким неблагоприятным эффектам, как тошнота, головокружение, падение артериального давления и обморок. Одновременный прием тразодона и телапревира нужно назначать с осторожностью, при этом следует рассмотреть возможность снижения дозы тразодона.
Противо-грибковые средства: 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 (при приеме с кетоконазолом 400 мг) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41) ↑ итраконазол ↑ позаконазол ↑ или ↓ вориконазол (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном применении кетоконазол повышает концентрацию телапревира в плазме крови. Системное применение итраконазола или позаконазола с телапревиром может повышать концентрацию последнего в плазме крови. В свою очередь, телапревир может повышать концентрацию итраконазола, кетоконазола или позаконазола в плазме крови. 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 приме с кетоконазолом. Из-за того, что в метаболизме вориконазола участвует большое количество ферментов, его взаимодействие с телапревиром трудно предсказать. Вориконазол нельзя назначать пациентам, получающим телапревир. Прием вориконазола оправдан лишь в том случае, если польза от приема препарата превышает возможный риск.
Противорвотные средства: домперидон	↑ домперидон (ингибирование изофермента CYP3A)	Концентрация домперидона может возрастать при одновременном приеме с телапревиром. Не следует принимать домперидон одновременно с телапревиром.
Анти-подагрические средства: колхицин	↑ колхицин (ингибирование изофермента CYP3A)	Не следует назначать колхицин одновременно с Инсиво пациентам с недостаточностью функции печени и почек, так это может приводить к повышению токсичности колхицина. Пациентам с нормальной функцией печени и почек рекомендуется временное прекращение приема колхицина или сокращенный курс колхицина со снижением его дозы.

Противотуберкулезные средства: рифабутин	↓ телапревир ↑ рифабутин (индуцирование изофермента CYP3A рифабутином, ингибирование изофермента CYP3A телапревиром)	При одновременном приеме телапревира и рифабутина концентрация первого может снижаться, а второго – повышаться. Из-за снижения концентрации телапревир может быть менее эффективен. Одновременный прием телапревира и рифабутина не рекомендуется.
рифампицин*	↓ телапревир AUC 0,08 (0,07–0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ рифампицин (индуцирование изофермента CYP3A рифабутином, ингибирование изофермента CYP3A телапревиром)	Одновременный прием телапревира и рифампицина противопоказан.
Бензидиазепины: альпразолам*	↑ альпразолам AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)	При одновременном применении альпразолама и телапревира системное воздействие альпразолама повышается на 35%. Необходимо контролировать клиническое состояние больного.
парентеральный мидазолам*,	↑ мидазолам (внутривенное введение) AUC 3,40 (3,04-3,79) C_{max} 1,02 (0,80-1,31)	При совместном применении парентерального мидазолама и телапревира системное воздействие мидазолама увеличивается в 3,4 раза.
пероральный мидазолам*, пероральный триазолам	↑ мидазолам (пероральный прием) AUC 8,96 (7,75-10,35) C_{max} 2,86 (2,52-3,25)	Эти препараты можно применять совместно только в условиях, когда обеспечен контроль клинического состояния больного и необходимое

	↑ триазолам (ингибирование изофермента CYP3A)	медицинское лечение в случае угнетения дыхания и/или длительного седативного действия. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно если он применяется неоднократно. Телапревир нельзя применять одновременно с пероральным мидазоламом. Одновременный прием пероральных мидазолама и триазолама с телапревиром противопоказан.
золпидем (небензодиазепин-овое седативное средство)*	↓ золпидем AUC 0,53 (0,45-0,64) C_{max} 0,58 (0,52-0,66) (механизм взаимодействия неизвестен)	При применении совместно с телапревиром системное воздействие золпидема снижается на 47%. Рекомендуется контролировать клиническое состояние больного и титровать дозу золпидема для достижения желаемого клинического эффекта.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов:		
амлодипин* дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, нисолдипин, верапамил	↑ амлодипин AUC 2,79 (2,58-3,01) C_{max} 1,27 (1,21-1,33) (ингибирование изофермента CYP3A) ↑ блокаторы «медленных» кальциевых каналов (ингибирование изофермента CYP3A и/или влияние	При одновременном приеме с телапревиром системное воздействие амлодипина повышается в 2,8 раза. Следует проявлять осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы амлодипина. Рекомендуется контролировать клиническое состояние больного. При применении одновременно с телапревиром может повышаться концентрация и других блокаторов кальциевых каналов. Необходимо

	транспорт Р-гликопротеином в кишечнике)	проявлять осторожность. Рекомендуется контролировать клиническое состояние больного.
Глюкокортикостероиды: *Системные* дексаметазон	↓телапревир (индуцирование изофермента CYP3A)	Системный дексаметазон активирует изофермент CYP3A и может снижать концентрацию телапревира в плазме крови. Это может приводить к потере терапевтического эффекта телапревира. Данную комбинацию следует принимать с осторожностью, либо рассмотреть возможность приема альтернативных препаратов.
ингаляционные/ интраназальные флутиказон будесонид	↑ флутиказон ↑ будесонид (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме ингаляционного флутиказона или будесонида с телапревиром возможно повышение концентрации в крови флутиказона и будесонида, что приводит к значительному снижению концентрации кортизола в сыворотке крови. Прием флутиказона или будесонида совместно с телапревиром не рекомендуется. Прием флутиказона или будесонида одновременно с телапревиром оправдан лишь в том случае, если польза от приема данных препаратов превышает возможный риск.
Блокаторы рецептора эндотелина: бозентан	↑ бозентан ↓ телапревир индуцирование изофермента CYP3A бозентаном, ингибирование изофермента CYP3A телапревиром	При одновременном приеме с телапревиром концентрация бозентана может повышаться. Необходимо проявлять осторожность. Рекомендуется контролировать клиническое состояние больного.

Средства для лечения ВИЧ-инфекции: ингибиторы протеазы ВИЧ		
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 изофермента CYP3A телапревиром)	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с атазанавиром/ритонавиром сопровождался снижением системного воздействия телапревира в равновесном состоянии на 20% и повышением системного воздействия атазанавира в равновесном состоянии на 17%. Рекомендуется клинический и лабораторный мониторинг концентрации билирубина.
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) C_{max} 0,60 (0,56-0,64) C_{min} 0,58 (0,52-0,63) (механизм взаимодействия не известен)	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с дарунавиром/ритонавиром сопровождался снижением системного воздействия телапревира в равновесном состоянии на 35% и снижением системного воздействия дарунавира в равновесном состоянии на 40%. Не рекомендуется одновременный прием дарунавира/ритонавира и телапревира. См. раздел «Особые указания».
фосампренавир/ ритонавир*	↓ телапревир AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ ампренавир	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира совместно с фосампренавиром/ритонавиром сопровождался снижением системного

	AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) (механизм взаимодействия не известен)	воздействия телапревира в равновесном состоянии на 32% и снижением системного воздействия фосампренавира в равновесном состоянии на 47%. Не рекомендуется одновременный прием фосампренавира/ритонавира и телапревира. См. раздел «Особые указания».
лопинавир/ ритонавир*	↓ телапревир 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 взаимодействия не известен)	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с лопинавиром/ритонавиром сопровождался снижением системного воздействия телапревира в равновесном состоянии на 54%, а системное воздействие лопинавира в равновесном состоянии не изменялось. Не рекомендуется одновременный прием лопинавира/ритонавира и телапревира. См. раздел «Особые указания».
Средства для лечения ВИЧ-инфекции: ингибиторы обратной транскриптазы		
эфавиренз*	↓телапревир (1125 мг каждые 8 ч) AUC 0,82 (0,73-0,92) C_{max} 0,86 (0,76-0,97) C_{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓эфавиренз (+ТВР 1125 мг каждые 8 ч) AUC 0,82 (0,74-0,90) C_{max} 0,76 (0,68-0,85) C_{min} 0,90 (0,81-1,01)	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира (1125 мг каждые 8 ч) одновременно с эфавирензем сопровождался снижением системного воздействия эфавиренза в равновесном состоянии на 18%, а системное воздействие телапревира в равновесном состоянии снижалось на 18% по сравнению с приемом телапревира в дозе 750 мг каждые 8 ч.

	(индуцирование изофермента CYP3A эфавирензом)	
тенофовир дизопроксил фумарат*	↔ телапревир AUC 1,00 (0,94-1,07) C_{max} 1,01 (0,96-1,05) C_{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ тенофовир дизопроксил фумарат AUC 1,30 (1,22-1,39) C_{max} 1,30 (1,16-1,45) C_{min} 1,41 (1,29-1,54) (воздействие на транспорт Р-гликопротеином в кишечнике)	В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с тенофовиром дизопроксилом фумаратом сопровождался повышением системного воздействия тенофовира дизопроксила фумарата примерно на 30%. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль клинического состояния и лабораторных показателей больного.
абакавир, зидовудин	Взаимодействие не изучалось.	Воздействие телапревира на УДФ-глюкуронилтрансферазу не может быть оценено. Телапревир может влиять на концентрации абакавира и зидовудина в крови.
Ингибитор переноса молекулярной цепочки интегразы		
ралтегравир	↔ телапревир 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)	Не требуется коррекции дозы при одновременном приеме ралтегравира и телапревира.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: аторвастатин*	↑ аторвастатин AUC 7,88 (6,82-9,07) C_{max} 10,3 (8,74-12,85) (ингибирование изофермента CYP3A)	При одновременном приеме с телапревиром системное воздействие аторвастатина повышается в 8 раз. Одновременный прием аторвастатина и телапревира противопоказан.
Гормональные контрацептивы / эстроген этинилэстрадиол * норэтиндрон	↓ этинилэстрадиол AUC 0,72 (0,69-0,75) C_{max} 0,74 (0,68-0,80) C_{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ норэтиндрон AUC 0,89 (0,86-0,93) C_{max} 0,85 (0,81-0,89) C_{min} 0,94 (0,87-1,00) (механизм взаимодействия не известен)	При одновременном приеме с телапревиром системное воздействие этинилэстрадиола снижается на 28%. При использовании контрацептивов на основе эстрогена в период лечения телапревиром следует выбрать альтернативные, негормональные методы контрацепции. Если больная получает заместительную гормональную терапию эстрогенами, то следует контролировать клинические признаки дефицита эстрогенов.
Иммунодепрессанты: циклоспорин* сиролимус такролимус*	↑ циклоспорин AUC 4,64 (3,90-5,51) C_{max} 1,32 (1,08-1,60) ↑ сиролимус ↑ такролимус AUC 70,3 (52,9-93,4) C_{max} 9,35 (6,73-13,0) (ингибирование изофермента CYP3A, ингибирование транспортных белков)	При одновременном приеме с телапревиром концентрации циклоспорина, сиролимуса и такролимуса в плазме крови могут заметно повышаться. В данном случае следует значительно снижать дозу иммуносупрессоров и увеличивать интервал дозирования. Рекомендуется контролировать концентрацию иммуносупрессоров в крови, функцию почек и побочные эффекты иммуносупрессоров. Такролимус может увеличивать интервал QT. Не рекомендован прием телапревира кандидатам на трансплантацию органов. См. раздел «Особые указания».

Ингаляционный бета-агонист салметерол	↑ салметерол (ингибирование изофермента CYP3A)	При применении одновременно с телапревиром концентрация салметерола может повышаться. Одновременный прием телапревира и салметерола не рекомендуется. Эта комбинация может повышать риск возникновения сердечно-сосудистых неблагоприятных эффектов салметерола, включая удлинение интервала QT, сердцебиение и синусовую тахикардию.
Наркотические анальгетики 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) Отсутствие эффекта на концентрации несвязанного R-метадона. Вытеснение метадона из связи с белками плазмы.	При одновременном приеме с телапревиром концентрация метадона снижается на 29%. 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.
бупренофин	↔ бупренофин AUC 0,96 (0,84-1,10) C_{max} 0,80 (0,69-0,93) $C_{мин}$ 0,94 (0,87-1,30)	Не требуется коррекции дозы при одновременном приеме бупренофина и телапревира.
Ингибиторы ФДЭ-5 силденафил тадалафил	↑ ингибиторы ФДЭ-5 (ингибирование изофермента CYP3A)	Не рекомендуется одновременное применение силденафила и варденафила с телапревиром. Для лечения нарушений эрекции можно принимать с

варденафил		осторожностью тадалафил в разовой дозе не более 10 мг (не чаще 1 раза в 72 часа). При этом следует тщательно контролировать неблагоприятные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. При лечении легочной гипертензии одновременный прием силденафила или тадалафила и телапревира противопоказан.
Ингибиторы протонного насоса эзомепразол*	↔ телапревир AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)	Поскольку эзомепразол не влияет на концентрацию телапревира в плазме крови, то ингибиторы протонного насоса можно принимать без коррекции дозы.

Дети

Лекарственные взаимодействия изучены только у взрослых людей.

Особые указания

Общие

Препарат Инсиво следует применять только в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, в противном случае лечение будет неэффективно. Дозу препарата Инсиво нельзя снижать, так как это может привести к неэффективности терапии.

Препарат Инсиво нельзя применять в качестве монотерапии или только с пэгинтерфероном альфа или только с рибавирином.

Перед началом применения препарата Инсиво следует изучить инструкции по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Клинических данных о применении препарата Инсиво у больных, не имевших эффекта терапии, включавшей ингибитор протеазы NS3-4A ВГС, или о повторном применении препарата Инсиво нет.

Если требуется прекратить применение препарата Инсиво из-за возникновения серьезных нежелательных побочных реакций на препарат или недостаточного

вирусологического ответа, то впоследствии возобновлять лечение препаратом Инсиво нельзя.

Сыпь

Известны случаи возникновения у пациентов сыпи тяжелой степени на фоне лечения комбинацией препарата Инсиво, пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Случаи возникновения синдрома Стивенса-Джонсона были отмечены менее чем у 0,1 % пациентов. Во все случаях сыпь разрешалась после прекращения терапии. Пациент должен быть проинформирован о вероятности развития тяжелой сыпи и необходимости консультации с лечащим врачом при появлении новых высыпаний или усиления степени тяжести уже имеющейся сыпи.

В таблице 4 приведены рекомендации по оценке степени тяжести и коррекции сыпи.

Таблица 4. Рекомендации по оценке степени тяжести и коррекции сыпи.

Степень тяжести	Рекомендации
Сыпь легкой степени: локализованная сыпь и/или локализованная сыпь с поражением ограниченной части поверхности тела (может появляться на нескольких изолированных участках тела)	Следует контролировать прогрессию сыпи до полного разрешения симптомов.
Сыпь умеренной степени тяжести: диффузная сыпь, охватывающая ≤ 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 телапревира. Можно продолжить применение пэгинтерферона альфа, за исключением случаев когда по медицинским показаниям требуется прекращение применения пэгинтерферона альфа. В случае прогрессирования сыпи умеренной степени тяжести до тяжелой степени (при поражении более 50% площади тела) необходимо окончательно отменить прием препарата Инсиво.
Сыпь тяжелой степени: сыпь захватывает более 50 % поверхности тела или связана со значительными системными симптомами, возникновением язв на слизистых оболочках, поражением органов-мишеней, отслоением эпидермиса	Следует немедленно прекратить прием препарата Инсиво, проконсультироваться с дерматологом, контролировать состояние больного до исчезновения сыпи. Терапия рибавирином и пэгинтерфероном альфа 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 пэгинтерферона альфа. По медицинским показаниям может потребоваться более раннее прекращение приема или отмена рибавирина и/или пэгинтерферона альфа.
Диагностирование или подозрение на	Следует немедленно полностью

генерализованную буллезную сыпь, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез, полиформная экссудативная эритема Симптомы синдрома Стивенса-Джонсона: распространенная сыпь тяжелой степени с шелушением кожи, которая может сопровождаться лихорадкой, гриппоподобными симптомами, волдырями в ротовой полости, в области глаз и/или на гениталиях	прекратить применение препарата Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина, обратиться за консультацией к дерматологу.

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

Анемия

При применении препарата Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином повышается частота возникновения анемии, в том числе тяжелой степени. Рекомендуется контролировать концентрацию гемоглобина перед началом и во время терапии.

См. рекомендации по изменению дозирования рибавирина для пациентов с анемией в инструкции по применению рибавирина. В случае отмены рибавирина в связи с развитием анемии также следует отменить терапию телапревиром. При отмене телапревира в связи с развитием анемии пациенты могут продолжать лечение рибавирином и пэгинтерфероном альфа в течение назначенного срока. Лечение рибавирином можно возобновить согласно рекомендации инструкции по применению рибавирина. Нельзя уменьшать дозу телапревира и возобновлять лечение телапревиром в случае его отмены.

Беременность и требования к контрацепции

Поскольку препарат Инсиво принимается вместе с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, то противопоказания и меры предосторожности, относящиеся к этим препаратам, также относятся и к комбинированной терапии.

Рибавирин оказывает выраженное тератогенное и/или эмбриотоксическое действие у всех изученных видов животных (см. инструкцию по применению рибавирина). Поэтому следует проявлять исключительную осторожность для предупреждения беременности у пациентов-женщин и у партнерш пациентов-мужчин. Следует использовать минимум два эффективных средства контрацепции во время лечения комбинацией препарата Инсиво, пэгинтерферона альфа и рибавирина и в течение 6 месяцев после его завершения.

Лечение можно начинать только после получения отрицательного результата теста на беременность, проведенного непосредственно перед началом лечения. Тест на отсутствие беременности следует проводить ежемесячно в период комбинированной терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения.

Применение препарата Инсиво одновременно с гормональными контрацептивами, содержащими эстроген, снижает системное воздействие этинилэстрадиола. Поскольку гормональные контрацептивы в период лечения препаратом Инсиво могут быть ненадежны, то женщины-пациенты, способные к деторождению, должны пользоваться двумя другими эффективными негормональными средствами контрацепции в период комбинированной терапии, включающей препарат Инсиво, и в течение 2 месяцев после последнего приема Инсиво. Например, можно использовать мужской презерватив со спермицидным гелем ИЛИ женский презерватив со спермицидным гелем (не оба одновременно), диафрагму со спермицидным гелем, колпачок на шейку матки со спермицидным гелем. Через 2 месяца после завершения лечения препаратом Инсиво можно возобновить прием гормональных контрацептивов, содержащих эстроген, как один из двух необходимых эффективных средств контрацепции, однако следует учитывать рекомендации, приводимые в инструкциях по применению соответствующих препаратов.

Пациенты-мужчины, чьи партнерши беременны, должны использовать презерватив для минимизации воздействия рибавирина на партнершу.

Лекарственные взаимодействия

Список препаратов, которые нельзя принимать одновременно с препаратом Инсиво из-за возможных угрожающих жизни неблагоприятных явлений, значительных лекарственных взаимодействий или потери терапевтического эффекта препарата Инсиво, приведен в разделе «Противопоказания». Другие известные и потенциально значимые лекарственные взаимодействия описаны в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Инсиво с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A и увеличивающими интервал QT, такими как эритромицин, кларитромицин, телитромицин, посаконазол, вориконазол, кетоконазол, такролимус, салметерол, Следует избегать одновременного назначения домперидона и телапревира. Поскольку телапревир также является субстратом изофермента CYP3A, он может ингибировать метаболизм этих препаратов. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В случае, если одновременное назначение телапревира и таких препаратов является необходимым, следует проводить тщательный контроль клинического состояния больного, в том числе контроль ЭКГ. Нежелательно назначать препарат Инсиво пациентам, имеющим врожденное удлинение интервала QT или врожденное удлинение интервала QT в семейном анамнезе. В том случае, если назначение телапревира таким пациентам является необходимым, следует проводить тщательный контроль клинического состояния больного, в том числе контроль ЭКГ.

Препарат Инсиво следует с осторожностью назначать следующим группам пациентов:

- с приобретенным пролонгированием интервала QT в анамнезе;
- с клинически значимой брадикардией (стойкая частота сердечных сокращений менее 50 уд./мин)
- с сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка в анамнезе;
- нуждающихся в применении лекарственных препаратов, которые способны удлинять интервал QT, однако не обладают тенденцией к существенному

повышению концентрации в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 под действием телапревира (например, метадон).

Электролитные нарушения (такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия) подлежат контролю и при необходимости - коррекции до начала и на всем протяжении терапии препаратом Инсиво.

Лабораторные показатели

Наличие РНК ВГС следует контролировать на 4-й и 12-й неделях, а также в соответствии с клиническими показаниями.

У всех пациентов до начала комбинированного лечения с применением препарата Инсиво необходимо провести следующие лабораторные оценки: полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, концентрация электролитов, сывороточного креатинина, ТТГ (тиреотропного гормона), мочевой кислоты.

Ниже приведены рекомендованные исходные значения лабораторных показателей, при которых возможно начинать комбинированное лечение с применением препарата Инсиво:

- гемоглобин ≥ 12 г/дл (женщины); ≥ 13 г/дл (мужчины);
- тромбоциты ≥90 000/мм^3;
- абсолютное число нейтрофилов >1500/мм^3;
- адекватно контролируемая функция щитовидной железы (ТТГ);
- расчетный клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин;
- концентрация калия ≥ 3,5 ммоль/л.

Проведение общих анализов крови (в том числе с анализом лейкоцитарной формулы) рекомендуется на 2-ой, 4-ой, 8-ой и 12-ой неделях, а далее по клиническим показаниям.

Биохимический анализ крови (концентрация электролитов, сывороточного креатинина, мочевой кислоты, печеночных ферментов, билирубина, ТТГ) рекомендуется проводить с той же частотой, что и общие анализы крови, или в соответствии с клиническими показаниями.

См. инструкцию по применению препаратов пэгинтерферон альфа и рибавирин, включая требования к тестированию на беременность.

Недостаточный ответ на лечение

У пациентов с неудовлетворительным ответом на противовирусную терапию следует прекратить.

Использование препарата Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b

Все клинические исследования 3 фазы проводились с использованием пэгинтерферона альфа-2a в комбинации с препаратом Инсиво и рибавирином. Данные по применению Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b у пациентов, ранее получавших лечение, отсутствуют, а данные по применению у пациентов, ранее не получавших лечение, ограничены. У пациентов, ранее не получавших лечения, при проведении терапии пэгинтерфероном альфа-2a/рибавирином (n = 80) или пэгинтерфероном альфа-2b/рибавирином (n = 81) в комбинации с Инсиво в открытом исследовании, отмечена сопоставимая частота стойкого вирусологического ответа. Однако у пациентов, получавших терапию пэгинтерфероном альфа-2b, чаще наблюдалось увеличение вирусной нагрузки, и они реже соответствовали критериям сокращения общей продолжительности терапии.

Применение препарата Инсиво при лечении других генотипов ВГС

Не имеется достаточных клинических данных о лечении пациентов с другими генотипами ВГС, помимо 1-го генотипа. В связи с этим применение препарата Инсиво у пациентов с другими генотипами ВГС, помимо 1-го, не рекомендуется.

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность не была установлена в отношении пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе. См. также инструкцию по применению рибавирина для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Нарушение функции печени

Применение препарата Инсиво у больных с тяжелым нарушением функции печени (класс С, ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью) или декомпенсированным нарушением функции печени не изучалось и применение телапревира у таких больных не рекомендуется.

Применение телапревира также не изучено у больных с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В, 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Рекомендуемые дозы препарата Инсиво для таких больных не установлены. Поэтому применение препарата Инсиво у таких больных не рекомендуется.

См. инструкцию по применению препаратов пэгинтерферона альфа и рибавирина, которые должны назначаться одновременно с препаратом Инсиво.

Трансплантация

Не имеется клинических данных относительно лечения препаратом Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином пациентов перед трансплантацией, в ближайшем перитрансплантационном периоде или перенесших трансплантацию ранее. В связи с этим применение препарата Инсиво у пациентов, являющихся кандидатами на трансплантацию или перенесших трансплантацию, не рекомендуется (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», п. «Иммунодепрессанты»).

Ко- инфекция ВГС/ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека)

Данные о лечении пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, не получающих антиретровирусную терапию или находящихся на лечении с применением эфавиренза или атазанавира/ритонавира в комбинации с тенофовиром дизопроксилом фумаратом и эмтрицитабином или ламивудином, также получающих препарат Инсиво в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином ограничены. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Сопутствующая инфекция ВГС/ВГВ (вирусом гепатита В)

Не имеется данных о применении препарата Инсиво у пациентов с сопутствующей инфекцией ВГС/ВГВ.

Применение у детей

Препарат Инсиво не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет, поскольку его безопасность и эффективность в этой популяции не установлены.

Заболевания щитовидной железы

Во время комбинированного лечения, включающего препарат Инсиво, возможно повышение в крови концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), которое может свидетельствовать об усугублении или рецидиве ранее имевшегося или перенесенного в прошлом гипотиреоза или о возникновении гипотиреоза *de novo*. Концентрацию ТТГ в крови следует контролировать до и во время лечения комбинацией, включающей Инсиво. Лечение проводится в соответствии с клинической целесообразностью, в том числе может потребоваться коррекция дозы заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов, с уже существующим гипотиреозом.

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

Данный лекарственный препарат содержит 2,3 мг натрия в одной таблетке, что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Инсиво не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Соответствующих исследований не проводилось. Обморок и ретинопатия были зарегистрированы у некоторых пациентов, принимающих препарат Инсиво, что необходимо учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами. См. также инструкции по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина для получения дополнительной информации.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 375 мг

По 42 таблетки во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия, защищенной от случайного открывания детьми. Флакон содержит пакетики с осушителем (силикагелем). 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить препарат в оригинальной упаковке. Хранить флакон хорошо укупоренным для защиты от влаги. Не выбрасывать пакетики с осушителем. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Производство, первичная упаковка:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Фактический адрес производства: 04010 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен.

Юридический адрес производства: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23, Италия

Вторичная упаковка и выпускающий контроль

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Фактический адрес производства: 04010 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен.

Юридический адрес производства: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23, Италия

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, 28

Тел./Факс (347) 272 92 85

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Представитель фирмы,
специалист по регистрации Синдицкая Е.А.