

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Инструкция по применению лекарственного препарата для
медицинского применения****ВИКТРЕЛИС®****РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:****ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ**

Виктрелис®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Боцепревир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

СОСТАВ

1 капсула содержит:

Действующее вещество: боцепревир 200 мг;*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 40 мг, лактозы моногидрат 56 мг, крахмал прежелатинизированный 60 мг, кроскармеллоза натрия 24 мг, натрия лаурилсульфат 12 мг, магния стеарат 8 мг;*Крышечка капсулы:* краситель железа оксид красный (E172) 0,0377 %, краситель железа оксид желтый (E172) 0,5976 %, титана диоксид 0,7866 %, желатин 98,5781 %;*Корпус капсулы:* краситель железа оксид желтый (E172) 0,1882 %, титана диоксид 2,6578 %, желатин 97,1540 %;*Состав чернил SB-1100 красных:*

Шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный, краситель железа оксид красный (E172).

ОПИСАНИЕ

Твердые желатиновые капсулы, размер № 0

Крышечка капсулы: непрозрачная, желтовато-коричневого цвета, с логотипом компании, нанесенным красными пищевыми чернилами.

Корпус капсулы: непрозрачный, почти белого цвета, с надписью «314», нанесенной красными пищевыми чернилами.

Содержимое капсулы: порошок от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Ингибитор протеазы вируса гепатита С

КОД АТХ: J05AE12

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат Виктрелис® содержит в своем составе действующее вещество боцепревир. Боцепревир является ингибитором NS3 протеазы вируса гепатита С (ВГС). Боцепревир ковалентно, но обратимо, связывается с альфа-кетоамидной функциональной группой активного центра сериновой протеазы NS3 (Ser139), что приводит к ингибированию репликации вируса в инфицированных вирусом гепатита С клетках хозяина.

Противовирусная активность в клеточной культуре

Противовирусную активность боцепревира оценивали биохимическим анализом, определяя связывание медленных ингибиторов NS3 протеазы и в системе репликона вируса гепатита С. Концентрации боцепревира, при которых наблюдали 50 % (IC₅₀) и 90 % (IC₉₀) ингибирование вируса, составляли соответственно около 200 нмоль и 400 нмоль при 72-часовом исследовании в культуре клеток. Предполагается, что потеря репликона РНК линейно зависит от времени воздействия боцепревира. Применение препарата Виктрелис® в концентрации, соответствующей IC₉₀, в течение 72 ч привело к снижению концентрации РНК в репликоне в 10 раз. Пролонгированная экспозиция привела к снижению концентрации РНК в репликоне в 100 раз к 15 дню.

Оценка различных комбинаций боцепревира с интерфероном альфа-2b, которые приводили к 90 % ингибированию репликона РНК, показала аддитивный эффект, при этом никаких признаков синергии или антагонизма не было обнаружено.

Резистентность

Резистентность вируса к боцепревиру оценивали на основании биохимического анализа и анализа репликонов. Биологическая активность боцепревира снижалась в 2–10 раз при наличии следующих основных аминокислотных замен (RAVs – resistant-associated amino acid variants): V36M, T54A, R155K и V170A, определяющих резистентность. Снижение активности боцепревира более, чем в 50 раз наблюдалось при наличии следующих RAVs: A156T и A156V. Следует отметить, что репликоны, несущие RAV A156T, обладают

меньшей активностью, чем репликоны, несущие другие RAVs. Кратность увеличения резистентности, обусловленная двойными RAVs, была приблизительно равна кратности увеличения резистентности к препарату для отдельных ассоциированных с RAVs.

При обобщенном анализе данных по пациентам, ранее не получавшим противовирусную терапию и пациентам с неэффективной предшествующей терапией пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином в течение 4 недель и по пациентам с последующим приемом препарата Виктрелис® в дозе 800 мг три раза в день в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином в исследованиях III фазы, RAVs были обнаружены у 15 % пациентов. У 53 % пациентов, получавших терапию препаратом Виктрелис® и не достигших устойчивого вирусологического ответа, RAVs были обнаружены. Наиболее часто (> 25% пациентов) выявляемыми RAVs являлись V36M (61%) и R155K (68%) у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1a, и T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) и V170A (32%) – у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1b. У 6 % пациентов, принимавших препарат Виктрелис®, чувствительность к интерферону (снижение $\geq 1\text{-log}_{10}$ вирусной нагрузки на 4 неделе лечения) была связана с наличием меньшего количества RAVs в сравнении с 41 % пациентов, у которых наблюдалось снижение вирусной нагрузки $< 1\text{-log}_{10}$ (низкая чувствительность к интерферону). После окончания курса терапии препаратом Виктрелис® у пациентов были взяты образцы крови для анализа на наличие RAVs. У 31 % пациентов более высокая чувствительность к интерферону была связана с обнаружением меньшего количества RAVs в сравнении с 68 % пациентов, у которых на 4 неделе лечения наблюдалось снижение вирусной нагрузки $< 1\text{-log}_{10}$. При обобщенном анализе количество RAVs перед началом терапии, по-видимому, не имело значимой связи с ответом на лечение у пациентов, принимавших препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином.

Результаты продолжающегося долгосрочного исследования пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа при медиане продолжительности наблюдения около 2 лет, позволяют предположить, что после окончания терапии препаратом Виктрелис®, с течением времени RAVs могут вернуться к "дикому" типу вируса.

Оценка влияния препарата Виктрелис® на интервал QTc

В рандомизированном многодозовом плацебо- и активно-контролируемом перекрестном исследовании проводили оценку боцепревира в отношении его возможного влияния на QT/QTc интервалы при применении в сверхтерапевтических (1200 мг три раза в день) и терапевтических (800 мг три раза в день) дозах у 36 здоровых добровольцев.

Существенных различий в QTc-интервалах между группами участников, получавших боцепревир и плацебо, не выявлено.

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

После приема внутрь боцепревир всасывался при среднем времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) в крови, равном 2 часам. Фармакокинетические параметры: площадь под кривой "концентрация-время" (AUC), максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации практически не изменялись дозозависимо. Например, при дозах, равных 800 мг и 1200 мг, эти параметры были близки, что предполагает снижение всасывания при применении более высоких доз. Кумуляция боцепревира минимальна, и фармакокинетическое равновесное состояние достигается приблизительно через 1 день после приема препарата три раза в день.

У здоровых добровольцев, принимавших только боцепревир в дозе 800 мг три раза в день, фармакокинетика препарата характеризовалась следующими показателями: AUC 6,147 нг*ч/мл, C_{max} 1913 нг/мл и C_{min} 90 нг/мл. Фармакокинетические показатели у здоровых добровольцев и у пациентов с вирусным гепатитом С были одинаковыми.

Абсолютная биодоступность препарата Виктрелис® не изучена.

Влияние пищи на всасывание

Препарат Виктрелис® следует принимать с пищей. Пища увеличивает всасывание боцепревира на 60 % при приеме дозы 800 мг три раза в день по сравнению с применением натощак. Биодоступность боцепревира была одинаковой независимо от типа пищи (с высоким или низким содержанием жиров). Время приема препарата – перед едой, во время еды или же сразу после еды, также не имело значения, поэтому препарат Виктрелис® можно принимать вне зависимости от типа и времени приема пищи.

Распределение

В равновесном состоянии средний кажущийся объем распределения боцепревира составляет приблизительно 772 л. После приема однократной дозы препарата Виктрелис®, равной 800 мг, связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 75 %. Боцепревир является смесью двух диастереоизомеров, которые быстро взаимопревращаются в плазме. Преобладающий диастереоизомер является фармакологически активным веществом, а другой диастереоизомер неактивен.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* показано, что боцепревир подвергается метаболизму преимущественно через альдо-кето-редуктазоопосредованный путь с образованием кетон-редуцированных метаболитов, которые неактивны в отношении вируса гепатита С. После однократного приема внутрь дозы 800 мг боцепревира, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C , наиболее распространенными циркулирующими метаболитами являются

диастереоизомерные смеси кетон-редуцированных метаболитов со средней концентрацией, приблизительно в 4 раза превышающей концентрацию боцепревира. Боцепревир подвергается также окислительному метаболизму, опосредованному изоферментами CYP3A4/5, хотя и в меньшей степени.

Выведение

Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) боцепревира из плазмы составляет приблизительно 3,4 ч. Средний общий клиренс боцепревира равен примерно 161 л/ч. После приема внутрь однократной дозы 800 мг боцепревира, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C , приблизительно 79 % и 9 % этой дозы выводились кишечником и почками, соответственно. При этом, в виде неизмененного боцепревира кишечником и почками выводилось приблизительно 8 % и 3 % дозы боцепревира, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C соответственно. Эти данные указывают, что боцепревир выводится преимущественно печенью.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Виктрелис® у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени

При проведении исследования у пациентов с хронической печеночной недостаточностью различной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой) клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах выявлено не было, и коррекция дозы не требуется.

Применение препарата Виктрелис® в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом печени (функциональный класс цирроза печени В и С по системе Чайлд-Пью, более 6 баллов) (см. раздел "Противопоказания").

Пациенты с нарушением функции почек

Клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах у здоровых добровольцев и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не наблюдалось, и коррекция дозы таким пациентам и пациентам с любой стадией почечной недостаточности не требуется.

Половая принадлежность

У взрослых пациентов не отмечали различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от половой принадлежности.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что расовая принадлежность не оказывает явного воздействия на фармакокинетику препарата.

Возраст

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст не оказывает очевидного воздействия на фармакокинетику препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов (18 лет и старше) с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо пациентам, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к боцепревиру или любому другому компоненту препарата.
- Аутоиммунный гепатит.
- Печеночная недостаточность [функциональный класс В и С по системе Чайлд-Пью, более 6 баллов].
- Комбинированное применение лекарственных препаратов, клиренс которых опосредован действием изоферментов CYP3A4/5, и для которых повышенные плазменные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни побочными реакциями. Например, принимаемые перорально препараты мидазолам, амиодарон, астемизол, бепридил, нимозид, пропафенон, хинидин, симвастатин, ловастатин и производные спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргоновин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).
- Беременность.

За дополнительной информацией необходимо обратиться к инструкциям по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Анемия

Сообщалось о случаях развития анемии при лечении пэгинтерфероном альфа/рибавирином. Добавление препарата Виктрелис® в схему лечения с пэгинтерфероном альфа и рибавирином приводит к дополнительному снижению

концентрации гемоглобина в сыворотке крови. Перед началом комбинированной терапии с применением препарата Виктрелис® и через 4 и 8 недель лечения, а также в дальнейшем в течение курса лечения при необходимости, требуется провести полный анализ крови. Снижение концентрации гемоглобина в крови до менее 10 г/дл может служить основанием для уменьшения дозы или прекращения приема рибавирина и/или назначения терапии эритропоэтином (эпоэтин альфа) (см. разделы "Побочное действие" и "Фармакодинамика").

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании частота достижения устойчивого вирусологического ответа и общая переносимость препарата Виктрелис® была сопоставима при снижении дозы рибавирина или при приеме эритропоэтина.

Для получения информации относительно уменьшения дозы и/или прерывания лечения рибавирином необходимо обратиться к инструкции по применению препарата рибавирина.

Нейтропения

В ходе клинических исследований фаз II и III концентрация нейтрофилов составила менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л у 7 % пациентов, получавших лечение комбинацией препарата Виктрелис® с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 4 % пациентов, получавших лечение только пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином. У трех пациентов развились связанные с нейтропенией серьезные или жизнеугрожающие инфекции. У двух пациентов при приеме препарата Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином была зафиксирована угрожающая жизни нейтропения. Перед началом комбинированной терапии с применением препарата Виктрелис® всем пациентам необходимо провести общий анализ крови. Полный анализ крови необходимо проводить через 4, 8 и 12 недель лечения и далее, при наличии клинической целесообразности. В случае снижения концентрации нейтрофилов может потребоваться уменьшение дозы или отмена пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Для получения информации относительно уменьшения дозы и/или прерывания лечения рибавирином необходимо обратиться к инструкции по применению препаратов пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Препараты, содержащие дроспиренон

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Виктрелис® у пациентов, принимающих препараты, содержащие дроспиренон и пациентов, принимающих калиевые диуретики умеренного действия, поскольку возможен риск развития гиперкалиемии. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").

Индукторы изофермента CYP3A4

Не рекомендуется одновременное применение препарата Виктрелис® с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицином, карбамазепином, фенobarбиталом и фенитоином).

Монотерапия ингибиторами протеазы вируса гепатита С

На основании результатов клинических исследований, препарат Виктрелис® не должен применяться в качестве монотерапии вирусного гепатита С, поскольку существует большая вероятность возникновения резистентности к препарату (см. раздел "Фармакодинамика").

Неизвестно, какое действие окажет препарат Виктрелис® на активность последовательно применяемых ингибиторов протеазы вируса гепатита С, включая повторное назначение препарата Виктрелис®.

Применение у пациентов с редкими наследственными заболеваниями

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать препарат Виктрелис®.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*Фертильность*

Влияние препарата Виктрелис® на фертильность человека не изучалось. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные показали, что влияние препарата Виктрелис® на фертильность крыс было обратимым.

Беременность

Препарат Виктрелис® не оказывал влияния на развитие плода у крыс и кроликов.

Не изучалось влияние препарата Виктрелис® на беременных женщин в рамках отвечающих требованиям контролируемых клинических исследований. Женщины детородного возраста должны принимать препарат Виктрелис® только при применении надежных средств контрацепции.

Препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказан беременным женщинам (см. раздел "Противопоказания").

За дополнительной информацией необходимо обратиться к инструкции по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Период кормления грудью

Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные показали наличие боцепревира и его производных в молоке крыс.

Решение относительно прекращения кормления грудью или лечения препаратом Виктрелис® следует принимать с учетом соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и проводимой терапии для женщины.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Виктрелис® необходимо принимать в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкциями по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Режим дозирования

Для приема внутрь. Рекомендуемая доза препарата Виктрелис® составляет 800 мг внутрь три раза в день вместе с приемом пищи. Максимальная суточная доза препарата Виктрелис® составляет 2400 мг.

Пациенты без цирроза печени, не получавшие ранее противовирусную терапию

– Начинают терапию препаратами пэгинтерферон альфа и рибавирин в течение 4 недель (недели лечения 1 - 4).

– На 5-ой неделе к препаратам пэгинтерферон альфа и рибавирин добавляют препарат Виктрелис® в дозе 800 мг, три раза в день. Длительность терапии определяют в зависимости от вирусологического ответа (содержание РНК ВГС) через 8, 12 и 24 недели лечения («терапия по ответу») (см. Таблица 1).

Таблица 1. Продолжительность лечения («терапия по ответу») в зависимости от вирусологического ответа у пациентов без цирроза печени, ранее не получавших противовирусную терапию

Оценка результатов † (уровень РНК ВГС*)		Действие
8 недель лечения	24 недели лечения	
Не определяется	Не определяется	Завершить терапию тремя препаратами через 28 недель лечения.
Определяется	Не определяется	1.Продолжить прием всех трех препаратов до окончания 28 недели лечения. 2.Далее принимать только пэгинтерферон альфа и рибавирин до окончания 48 недели лечения.

*В клинических исследованиях содержание РНК ВГС в плазме определяли, используя набор Roche COBAS® TaqMan® с порогом определения 9,3 МЕ/мл.

† Правила отмены терапии:

Если содержание РНК ВГС больше или равно 100 МЕ/мл через 12 недель лечения, все три препарата должны быть отменены. Если у пациента определяется РНК ВГС через 24 недели лечения, все три препарата должны быть отменены

Пациенты без цирроза печени с неэффективной предшествующей противовирусной терапией (пациенты, частично ответившие на лечение или имевшие рецидив).

– Начинают терапию препаратами пэгинтерферон альфа и рибавирин в течение 4 недель (недели лечения 1 - 4).

– На 5-ой неделе лечения к препаратам пэгинтерферон альфа и рибавирин добавляют препарат Виктрелис® в дозе 800 мг три раза в день. Длительность терапии определяют в зависимости от вирусологического ответа (уровень РНК ВГС) через 8, 12 и 24 недели лечения («терапия по ответу») (см. Таблица 2).

Таблица 2. Продолжительность лечения («терапия по ответу») в зависимости от вирусологического ответа у пациентов без цирроза печени с неэффективной предшествующей терапией (пациенты, частично ответившие на лечение или имевшие рецидив)*

Оценка результатов † (уровень РНК ВГС**)		Действие
8 недель лечения	24 недели лечения	
Не определяется	Не определяется	Продолжить терапию тремя препаратами до завершения лечения через 36 недель.
Определяется	Не определяется	1. Продолжить применение всех трех препаратов до полных 36 недель лечения. 2. Далее принимать только пэгинтерферон альфа и рибавирин до полных 48 недель лечения.
* Пациенты, частично ответившие на лечение, это пациенты, у которых вирусная нагрузка снижалась до $\geq 2\text{-log}_{10}$ через 12 недель, но устойчивый вирусологический ответ не был достигнут; пациенты, имевшие рецидив – это пациенты с неопределяемым содержанием РНК ВГС в конце периода терапии и последующим определяемым содержанием РНК ВГС в плазме крови по окончании периода наблюдения. **В клинических исследованиях содержание РНК ВГС в плазме определяли, используя набор Roche COBAS® TaqMan® с порогом определения 9,3 МЕ/мл. † Правила отмены терапии: Если содержание РНК ВГС больше или равно 100 МЕ/мл через 12 недель лечения, все три препарата должны быть отменены. Если у пациента определяется РНК ВГС через 24 недели лечения, все три препарата должны быть отменены.		

Пациенты с отсутствием ответа ("нулевым" ответом) на предшествующее лечение

Пациенты, у которых при предшествующем лечении пэгинтерфероном альфа и рибавирином через 12 недель лечения уровень РНК ВГС снижался менее чем на 2-log_{10} (пациенты с "нулевым" ответом), в течение 4 недель должны принимать пэгинтерферон

альфа и рибавирин, а затем в течение 44 недель – препарат Виктрелис® в дозе 800 мг три раза в день в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Если у этих пациентов через 12 недель лечения уровень вирусной нагрузки больше или равен 100 МЕ/мл или через 24 недели лечения обнаруживается РНК ВГС, следует прекратить прием всех трех препаратов.

Пациенты с циррозом печени

Пациентам с компенсированным циррозом печени назначают пэгинтерферон альфа и рибавирин в течение 4 недель с последующим добавлением к терапии препарата Виктрелис® в дозе 800 мг три раза в день в течение 44 недель. Если у пациентов через 12 недель лечения уровень РНК ВГС больше или равно 100 МЕ/мл или через 24 недели лечения обнаруживается РНК ВГС, следует прекратить прием всех трех препаратов.

Пропуск приема очередной дозы препарата

Если пациент пропустил прием дозы препарата и до следующего приема остается менее 2 часов, то пропущенную дозу принимать не следует.

Если пациент пропустил прием дозы и до следующего приема остается 2 или более часов, пациент должен принять пропущенную дозу вместе с пищей и далее следовать нормальному режиму дозирования.

Изменение дозы

Не рекомендовано снижать дозу препарата Виктрелис®.

Если у пациента наблюдаются серьезные нежелательные побочные реакции, потенциально связанные с приемом пэгинтерферона альфа и рибавирина, следует уменьшить дозу пэгинтерферона альфа и/или рибавирина.

За дополнительной информацией необходимо обратиться к инструкциям по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина.

Препарат Виктрелис® следует принимать только в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

Почечная недостаточность

Пациентам с любой степенью почечной недостаточности не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® (см. раздел "Фармакологические свойства").

Печеночная недостаточность

Пациентам с любой степенью печеночной недостаточности не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис®. Препарат Виктрелис® в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени (функциональный класс цирроза печени В и С по системе Чайлд-Пью более 6 баллов) (см. разделы "Фармакологические свойства" и "Противопоказания").

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Виктрелис® у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

Количество пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), принимавших участие в клинических исследованиях препарата Виктрелис®, было недостаточным для определения, отличается ли терапевтический ответ в группе пожилых пациентов от группы молодых пациентов. В результате других клинических исследований не были выявлены различия в реакциях у молодых и пожилых пациентов на исследуемый препарат.

Коинфицирование ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека)

Профиль безопасности и эффективности препарата Виктрелис® применяемого отдельно или в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1) для пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С, не установлен.

Коинфицирование вирусом гепатита В

Профиль безопасности и эффективности препарата Виктрелис® применяемого отдельно или в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1) для пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В и вирусом гепатита С, не изучен.

Пациенты после трансплантации органов

Профиль безопасности и эффективности препарата Виктрелис®, применяемого отдельно или в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1) у пациентов, которым была проведена трансплантация печени или других органов, не изучен.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности основан на объединенных данных по безопасности двух клинических исследований с участием около 1500 пациентов, принимавших препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином: одного исследования – с участием пациентов, не получавших ранее терапию, и другого клинического исследования – с участием пациентов, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были повышенная утомляемость, анемия, тошнота, головная боль и дисгевзия.

Наиболее распространенной причиной снижения доз препаратов была анемия, которая чаще развивалась у пациентов, получавших терапию препаратом Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, чем у пациентов, получавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин.

Нежелательные реакции приведены ниже и дифференцированы по системно-органным классам с указанием частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований препарата Виктрелис® при применении в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином^{†‡}

Органы и системы органов	Побочные эффекты
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	Бронхит*, воспаление подкожной жировой клетчатки*, простой герпес, грипп, грибковые инфекции полости рта, синусит
Нечасто:	Гастроэнтерит*, пневмония*, стафилококковая инфекция*, кандидоз, инфекционные заболевания уха, грибковые поражения кожи, назофарингит, онихомикоз, фарингит, инфекции дыхательных путей, ринит, инфекционные поражения кожи, инфекции мочевыводящих путей
Редко:	Эпиглоттит*, средний отит, сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Редко:	Новообразования щитовидной железы (узловая форма)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто:	Анемия*, нейтропения*
Часто:	Лейкопения*, тромбоцитопения*
Нечасто:	Геморрагический диатез, лимфаденопатия, лимфопения
Редко:	Гемолиз
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко:	Саркоидоз*, порфирия (за исключением острой)
Нарушения со стороны эндокринной системы	

Часто:	Зоб, гипотиреоз
Нечасто:	Гипертиреозидизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто:	Снижение аппетита*
Часто:	Дегидратация*, гипергликемия*, гипертриглицеридемия, гиперурикемия
Нечасто:	Гипокалиемия*, расстройства аппетита, сахарный диабет, подагра, гиперкальциемия
Нарушения психики	
Очень часто:	Тревожность*, депрессия*, бессонница, раздражительность
Часто:	Аффективная лабильность, ажитация, расстройства либидо, расстройства настроения, расстройства сна
Нечасто:	Агрессия*, гомицидальные мысли*, панические атаки*, паранойя*, злоупотребление психотропными веществами*, суицидальные мысли*, аномальное поведение, гнев, апатия, спутанность сознания, изменения ментального статуса, беспокойство
Редко:	Биполярное расстройство*, завершённое самоубийство*, попытка самоубийства*, слуховые галлюцинации, визуальные галлюцинации, психическая декомпенсация
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Головокружение*, головная боль*
Часто:	Гипестезия*, парестезия*, обморок*, амнезия, нарушение внимания, ухудшение памяти, мигрень, паросмия, тремор, головокружение
Нечасто:	Периферическая невропатия*, когнитивные расстройства, гиперестезия, заторможенность, потеря сознания, психические нарушения, невралгия, предобморочное состояние
Редко:	Церебральная ишемия*, энцефалопатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	Сухость глаз, ретинальный экссудат,

	нечеткость зрения, ухудшение зрения
Нечасто:	Ишемия сетчатки*, ретинопатия*, сенсорные нарушения, неприятные ощущения в глазу, кровоизлияния в конъюнктиву, конъюнктивит, болезненные ощущения в глазу, зуд, припухлость глаз, отечность век, слезоточивость, гиперемия глаз, светобоязнь
Редко:	Отек диска зрительного нерва
Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения	
Часто:	Звон в ушах
Нечасто:	Глухота*, ощущение дискомфорта в ухе, нарушение слуха
Нарушения со стороны сердца	
Часто:	Сердцебиение
Нечасто:	Тахикардия*, аритмия, сердечно-сосудистые расстройства
Редко:	Острый инфаркт миокарда*, мерцательная аритмия*, ишемическая болезнь сердца*, перикардит*, экссудативный перикардит
Нарушения со стороны сосудов	
Часто:	Гипотензия*, гипертензия
Нечасто:	Тромбоз глубоких вен*, приливы крови к лицу, бледность, синдром холодных конечностей
Редко:	Венозный тромбоз
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	Кашель*, одышка*
Часто:	Носовое кровотечение, заложенность носа, боли в ротоглотке, заложенность дыхательных путей, придаточных пазух, свистящее дыхание
Нечасто:	Плевральные боли*, легочная эмболия*, сухость в горле, дисфония, повышенная секреция верхних дыхательных путей, образование везикул в области ротоглотки
Редко:	Плевральный фиброз*, ортопноэ, дыхательная недостаточность
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	

Очень часто:	Диарея*, тошнота*, рвота*, сухость во рту, извращение вкуса
Часто:	Боли в животе*, боли в верхней части живота*, запор*, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь*, геморрой*, дискомфорт в животе, вздутие живота, дискомфорт в аноректальной области, афтозный стоматит, хейлит, диспепсия, метеоризм, глоссалгия, язвы слизистой оболочки полости рта, боли в ротовой полости, стоматит, нарушения со стороны зубов
Нечасто:	Боли в нижней части живота*, гастрит*, панкреатит*, анальный зуд, колит, дисфагия, изменение цвета каловых масс, усиление перистальтики, кровоточивость десен, болевые ощущения в деснах, гингивит, глоссит, сухость губ, одинофагия, прокталгия, ректальные кровотечения, гиперсекреция слюны, повышенная чувствительность зубов, изменение цвета языка, язвы на языке
Редко:	Функциональная недостаточность поджелудочной железы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	Гипербилирубинемия
Редко:	Холецистит*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	Алоpecia, сухость кожи, зуд, сыпь
Часто:	Дерматит, экзема, эритема, гипергидроз, ночные поты, периферические отеки, псориаз, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, кожные поражения
Нечасто:	Фоточувствительность, кожные язвы, крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто:	Артралгия, миалгия
Часто:	Боль в спине*, боль в конечностях*, мышечные спазмы, мышечная слабость, боли в

	области шеи
Нечасто:	Костно-мышечные боли в грудной клетке*, артрит, боли в костях, отечность суставов, костно-мышечные боли
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	Поллакиурия
Нечасто:	Дизурия, никтурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Часто:	Эректильная дисфункция
Нечасто:	Аменорея, меноррагия, метроррагия
Редко:	Аспермия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	Астения*, озноб, повышенная утомляемость*, лихорадка*, гриппоподобный синдром
Часто:	Дискомфорт в области грудной клетки*, боль в груди*, недомогание*, ощущение изменения температуры тела, сухость слизистых оболочек, боль
Нечасто:	Ощущение ненормального состояния, ухудшение процессов заживления, некардиальные боли в грудной клетке
Отклонения в результатах лабораторных исследований	
Очень часто:	Снижение массы тела
Нечасто:	Сердечные шумы, повышение частоты сердечных сокращений
Примечания: * Включает нежелательные реакции, возникшие в ходе клинических исследований. По оценке исследователя могут быть серьезными. † Поскольку препарат Виктрелис® назначают в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, необходимо ознакомиться с соответствующим разделом инструкции по применению пэгинтерферона альфа и рибавирина. ‡ Реакции в месте инъекции не были включены, поскольку боцепревир вводится перорально.	

Анемия

Развитие анемии наблюдалось у 49 % пациентов, получавших препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 29 % пациентов, получавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин. Добавление препарата Виктрелис® приводило к дополнительному снижению концентрации гемоглобина приблизительно на 1 г/дл. Среднее снижение концентрации гемоглобина по сравнению с исходным значением было больше у пациентов, ранее получавших терапию,

по сравнению с пациентами, не получавшими предшествующую терапию. По причине возникновения анемии/гемолитической анемии дважды производили корректировку дозы у 26 % пациентов, принимавших препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 13 % пациентов, принимавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин. В клинических исследованиях доля пациентов, которые получали эритропоэтин для лечения анемии, составила 43 % в группе, получавший препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 24 % в группе, получавшей лечение только пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Большинство пациентов с анемией при концентрации гемоглобина ≤ 10 г/дл (6,2 ммоль/л) получали эритропоэтин. Количество пациентов, которым было сделано переливание крови с целью лечения анемии, составило 3 % в группе, принимавшей препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с < 1 % пациентов, принимавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин.

Нейтрофилы

Количество пациентов с пониженным содержанием нейтрофилов в крови было выше в группе пациентов, получавших препарат Виктрелис®, по сравнению с группой пациентов, получавшей только препараты пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин. Процент пациентов с нейтропенией 3-4 степени (число нейтрофилов $< 0,75 \times 10^9$ клеток/л) был выше пациентов группы, получавшей препарат Виктрелис® (29%), по сравнению с группой плацебо (17 %) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Снижение концентрации нейтрофилов до уровня $< 0,5 \times 10^9$ клеток/л (4-я степень нейтропении) отмечено у 7% пациентов из группы препарата Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином и у 4 % пациентов, получавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин.

Тромбоциты

Снижение концентрации тромбоцитов наблюдали у 3 % пациентов, получавших препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, и у 1 % пациентов, получавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин. В обеих группах пациенты с циррозом печени были подвержены большому риску развития тромбоцитопении 3 – 4 степени, по сравнению с пациентами без цирроза печени.

Другие данные лабораторных исследований

Добавление препарата Виктрелис® к терапии с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином было связано с увеличением частоты случаев повышения концентрации мочевой кислоты,

триглицеридов и общего холестерина по сравнению с таковой при лечении только пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У здоровых добровольцев, принимавших в течение 5 дней суточные дозы препарата до 3600 мг, каких-либо последующих неблагоприятных клинически выраженных реакций не возникало.

Специфического антидота для случаев передозировки препаратом Виктрелис® не существует. Лечение передозировки должно включать в себя общую поддерживающую терапию, мониторинг основных показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препарат Виктрелис® является сильным ингибитором изоферментов CYP3A4/5. Одновременное применение препарата Виктрелис® и препаратов, в основном метаболизируемых изоферментами CYP3A4/5, может привести к повышению их концентрации в плазме и способствовать усилению или продлению их терапевтического эффекта и появлению нежелательных побочных реакций (см. Таблица 4). Препарат Виктрелис® *in vitro* не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1 и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4/5.

В исследовании лекарственных взаимодействий, включающих дигоксин, препарат Виктрелис® показал ограниченную способность ингибировать р-гликопротеин в клинически значимых концентрациях.

Препарат Виктрелис® частично метаболизируется под действием изофермента CYP3A4/5. Совместное применение препарата Виктрелис® с препаратами, индуцирующими или ингибирующими активность изоферментов CYP3A4/5, может способствовать увеличению или уменьшению концентрации боцепревира.

В исследованиях *in vitro* было показано, что боцепревир является субстратом р-гликопротеина.

Препарат Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, противопоказан в случае совместного применения с препаратами, выведение которых в большей степени зависит от активности изоферментов CYP3A4/5, и для которых повышенные плазменные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни нежелательными побочными реакциями. Например, принимаемые перорально препараты мидазолам, амиодарон, астемизол, бепридил, пимозид, пропafenон, хинидин, ловастатин,

правастатин и производные соединения спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргоновин) (см. раздел «Противопоказания»).

Таблица 4. Данные по фармакокинетическим взаимодействиям

Лекарственные препараты по терапевтическим группам	Взаимодействие* (предполагаемый механизм действия, если известен)	Рекомендации по совместному применению
Антиаритмические препараты		
Дигоксин (0,25 мг дигоксина однократно + 800 мг препарата Виктрелис® три раза в день)	Дигоксин AUC ↑ 19% Дигоксин C _{max} ↑ 18%	Не требуется коррекция дозы дигоксина или препарата Виктрелис®. Пациенты, получающие дигоксин, должны находиться под наблюдением.
Противовирусные средства		
Пэгинтерферон альфа-2b (пэгинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг подкожно один раз в неделю + препарат Виктрелис® 400 мг три раза в день)	Боцепревир AUC** ↔ Боцепревир C _{max} ↓ 12 % Боцепревир C _{min} – неприменимо Пэгинтерферон альфа-2b AUC ↓ 1 % ^{† ‡} Пэгинтерферон альфа-2b C _{max} – неприменимо	Не требуется коррекция дозы пэгинтерферон альфа-2b и препарата Виктрелис®.
Антибиотики		
Кларитромицин (в комбинации с дифлунисалом) (кларитромицин: 500 мг три раза в день + дифлунисал 500 мг два или три раза в день + препарат Виктрелис® 400 мг 2 раза в день)	Боцепревир AUC ↑ 21 % Боцепревир C _{max} ↑ 36 % Боцепревир C _{min} ↓ 15 %	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® в комбинации с кларитромицином или в комбинации с кларитромицином и дифлунисалом.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол (кетоконазол 400 мг два раза в день + препарат Виктрелис® 400 мг однократно)	Боцепревир AUC ↑ 131 % Боцепревир C _{max} ↑ 41 % Боцепревир C _{min} – неприменимо (ингибирование изоферментов CYP3A4/5 и/или p-гликопротеин)	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® или кетоконазола.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
Ингибитор интегразы ВИЧ		
Ралтегравир (ралтегравир 400 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Ралтегравир AUC ↑ 4%*** Ралтегравир C _{max} ↑ 11% Ралтегравир C _{12ч} ↓ 25%	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® или ралтегравира.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)		
Тенофовир (тенофовир 300 мг ежедневно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↑ 8 %** Боцепревир C _{max} ↑ 5 % Боцепревир C _{min} ↑ 8 %	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® или тенофовира.

	Тенофовир AUC ↑ 5 % Тенофовир C _{max} ↑ 32 %	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз (эфавиренз 600 мг ежедневно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 19 %** Боцепревир C _{max} ↓ 8 % Боцепревир C _{min} ↓ 44 % Эфавиренз AUC ↑ 20 % Эфавиренз C _{max} ↑ 11 % (индукция изофермента CYP3A4 - воздействие на боцепревир)	При приеме препарата Виктрелис® в комбинации с эфавирензом минимальная концентрация боцепревира в плазме снижалась. Влияние данного снижения минимальной концентрации препарата Виктрелис® на клинические последствия не оценивалось.
Этравирин (этравирин 200 мг каждые 12 ч + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↑ 10% Боцепревир C _{max} ↑ 10% Боцепревир C _{8ч} ↓ 12% Этравирин AUC ↓ 23% Этравирин C _{max} ↓ 24% Этравирин C _{min} ↓ 29%	Непосредственная оценка клинической значимости снижения этих фармакокинетических параметров этравирина не проводилась.
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир/ритонавир (атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг ежедневно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 5% Боцепревир C _{max} ↓ 7% Боцепревир C _{min} ↓ 18% Атазанавир AUC ↓ 35% Атазанавир C _{max} ↓ 25% Атазанавир C _{min} ↓ 49% Ритонавир AUC ↓ 36% Ритонавир C _{max} ↓ 27% Ритонавир C _{min} ↓ 45%	Не рекомендуется совместный прием атазанавира/ритонавира и препарата Виктрелис®.
Дарунавир/ритонавир (дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг два раза в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 32% Боцепревир C _{max} ↓ 25% Боцепревир C _{min} ↓ 35% Дарунавир AUC ↓ 44% Дарунавир C _{max} ↓ 36% Дарунавир C _{min} ↓ 59% Ритонавир AUC ↓ 27% Ритонавир C _{max} ↓ 13% Ритонавир C _{min} ↓ 45%	Не рекомендуется совместный прием дарунавира/ритонавира и препарата Виктрелис®.
Лопинавир/ритонавир (лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг два раза в день + Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 45% Боцепревир C _{max} ↓ 50% Боцепревир C _{min} ↓ 57% Лопинавир AUC ↓ 34% Лопинавир C _{max} ↓ 30% Лопинавир C _{min} ↓ 43% Ритонавир AUC ↓ 22% Ритонавир C _{max} ↓ 12% Ритонавир C _{min} ↓ 42%	Не рекомендуется совместный прием лопинавира/ритонавира и препарата Виктрелис®.
Ритонавир (ритонавир 100 мг один раз в день)	Боцепревир AUC ↑ 19 % Боцепревир C _{max} ↓ 27 %	При приеме препарата Виктрелис® в комбинации с

+ препарат Виктрелис® 400 мг три раза в день)	Боцепревир C_{min} ↑ 4 % (за счет ингибирования изоферментов CYP3A4/5)	ритонавиром концентрации боцепревира снижается.
Анальгезирующие наркотические средства/опиоидные		
Бупренорфин/налоксон (бупренорфин/налоксон 8/2 - 24/6 мг в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 12%**** Боцепревир C_{max} ↓ 18%**** Боцепревир C_{min} ↓ 5%**** Бупренорфин AUC ↑ 19% Бупренорфин C_{max} ↑ 18% Бупренорфин C_{min} ↑ 31% Налоксон AUC ↑ 33% Налоксон C_{max} ↑ 9%	Не требуется коррекция дозы бупренорфина/налоксона или препарата Виктрелис®.
Метадон (метадон 20–150 мг один раз в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 20%**** Боцепревир C_{max} ↓ 38%**** Боцепревир C_{min} ↑ 3%**** R-метадон AUC ↓ 15% R-метадон C_{max} ↓ 10% R-метадон C_{min} ↓ 19% S-метадон AUC ↓ 22% S-метадон C_{max} ↓ 17% S-метадон C_{min} ↓ 26% (за счет ингибирования изофермента CYP3A4/5)	Не требуется коррекция дозы метадона или препарата Виктрелис®. Отдельным пациентам может потребоваться дополнительное титрование дозы метадона, в начале/по окончании приема препарата Виктрелис®, для обеспечения клинического эффекта метадона.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)		
Дифлунизал (дифлунизал 250 мг два раза в день + препарат Виктрелис® 800 мг два или три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 4 % Боцепревир C_{max} ↓ 14 % Боцепревир C_{min} ↑ 31 %	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® или дифлунизала.
Ибупрофен (ибупрофен 600 мг три раза в день + препарат Виктрелис® 400 мг однократно)	Боцепревир AUC ↑ 4 % Боцепревир C_{max} ↑ 6 % Боцепревир C_{min} — неприменимо	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис® или ибупрофена.
Антидепрессанты		
Эсциталопрам (эсциталопрам 10 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 9% Боцепревир C_{max} ↑ 2% Эсциталопрам AUC ↓ 21% Эсциталопрам C_{max} ↓ 19%	При одновременном применении эсциталопрама с препаратом Виктрелис® концентрация эсциталопрама немного снижалась. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как эсциталопрам, имеют широкий терапевтический индекс, однако при совместном применении с препаратом Виктрелис® может потребоваться коррекция дозы.
Глюкокортикостероиды		
Преднизон (преднизон 40 мг однократно +	Преднизон AUC ↑ 22% Преднизон C_{max} ↓ 1%	Не требуется коррекция дозы препарата Виктрелис®.

препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Преднизолон AUC ↑ 37% Преднизолон C _{max} ↑ 16%	Пациенты, получающие преднизон и препарат Виктрелис®, должны находиться под наблюдением
Гиполипидемические средства		
Аторвастатин (аторвастатин 40 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 5% Боцепревир C _{max} ↑ 4% Аторвастатин AUC ↑ 130% Аторвастатин C _{max} ↑ 166% (ингибирование изоферментов CYP3A4/5 и OATPB1)	Концентрация аторвастатина повышалась при одновременном применении с препаратом Виктрелис®, поэтому при одновременном назначении следует уменьшить дозу аторвастатина. Пациенты, получающие аторвастатин в суточной дозе превышающей 40 мг, должны находиться под наблюдением.
Правастатин (правастатин 40 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 6% Боцепревир C _{max} ↓ 7% правастатин AUC ↑ 63% правастатин C _{max} ↑ 49% (ингибирование изофермента OATPB1)	Одновременное применение правастатина с препаратом Виктрелис® повышало концентрацию правастатина, при этом лечение правастатином может быть начато в рекомендованных дозах. Пациенты, получающие правастатин и препарат Виктрелис®, должны находиться под наблюдением.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин (циклоспорин 100 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг однократно) (циклоспорин 100 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↑ 16% Боцепревир C _{max} ↑ 8% Циклоспорин AUC ↑ 168% Циклоспорин C _{max} ↑ 101% (влияние на циклоспорин обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A4/5)	При одновременном применении с препаратом Виктрелис® следует ожидать коррекции дозы циклоспорина, при этом следует руководствоваться результатами тщательного контроля концентрации циклоспорина в крови, контроля функции почек и побочных реакций, связанных с приемом циклоспорина.
Такролимус (такролимус 0,5 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг однократно) (такролимус 0,5 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↔ Боцепревир C _{max} ↓ 3% Такролимус AUC ↑ 1610% Такролимус C _{max} ↑ 890% (влияние на такролимус обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A4/5)	Одновременное применение такролимуса с препаратом Виктрелис® требует значительного снижения дозы и продление интервала дозирования для такролимуса, при этом необходим тщательный контроль концентрации такролимуса в крови, контроль функции почек и

		контроль побочных эффектов, связанных с применением такролимуса.
Сиролимус	Взаимодействие не изучалось	Ожидается, что при одновременном применении с препаратом Виктрелис® концентрация сиролимуса в крови значительно возрастет. Рекомендуется тщательный контроль концентрации сиролимуса в крови.
Контрацептивные средства		
Дроспиренон/Этинилэстрадиол (дроспиренон 3 мг один раз в день + этинилэстрадиол 0,02 мг один раз в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Дроспиренон AUC ↑ 99 % Дроспиренон C _{max} ↑ 57 % Этинилэстрадиол AUC ↓ 24 % Этинилэстрадиол C _{max} ↔ (Дроспиренон – ингибирует изоферменты CYP3A4/5)	Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Виктрелис® у пациентов, принимающих препараты, содержащие дроспиренон и пациентов, принимающих калиевые диуретики умеренного действия, поскольку возможен риск развития гиперкалиемии. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции.
Норэтиндрон/этинилэстрадиол (норэтиндрон 1 мг один раз в день + этинилэстрадиол 0,035 мг один раз в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Норэтиндрон AUC _{0-24ч} ↓ 4% Норэтиндрон C _{max} ↓ 17% Этинилэстрадиол AUC _{0-24ч} ↓ 26% Этинилэстрадиол C _{max} ↓ 21%	Концентрация этинилэстрадиола снижалась при одновременном применении с бопрепревиром. Концентрация прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке показывают, что овуляция подавляется при одновременном применении этинилэстрадиола/норэтиндрона с препаратом Виктрелис®. Влияние одновременного применения препарата Виктрелис® и этинилэстрадиола/норэтиндрона на эффективность этого комбинированного орального контрацептива маловероятно (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания").

Ингибитор протонной помпы		
Омепразол (омепразол 40 мг один раз в день + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Боцепревир AUC ↓ 8%** Боцепревир C _{max} ↓ 6 Боцепревир C _{8ч} ↑ 17% Омепразол AUC ↑ 6%** Омепразол C _{max} ↑ 3% Омепразол C _{8ч} ↑ 12%	Не требуется коррекция дозы омепразола или препарата Виктрелис®.
Седативные средства		
Мидазолам (для приема внутрь) (4 мг однократно + препарат Виктрелис® 800 мг три раза в день)	Мидазолам AUC ↑ 430 % Мидазолам C _{max} ↑ 177 % (ингибирование изоферментов CYP3A4/5)	Одновременное применение с препаратом Виктрелис® противопоказано.
Алпразолам, триазолам, мидазолам, (внутривенное введение)	Взаимодействия не изучены (ингибирование изоферментов CYP3A4/5)	Должно проводиться тщательное клиническое отслеживание случаев угнетения дыхания и/или затянувшегося седативного состояния во время одновременного применения препарата Виктрелис® с внутривенным введением бензодиазепинов (алпразолам, мидазолам, триазолам). Необходима коррекция дозы бензодиаземина.
* Взаимодействие препарата Виктрелис® с другими лекарственными средствами (изменение оценки среднего соотношения при применении препарата Виктрелис® в комбинации с другими средствами/при применении только препарата Виктрелис®): ↓ соответствует снижению оценки среднего соотношения; ↑ соответствует повышению оценки среднего соотношения; ↔ свидетельствует об отсутствии изменений. ** 0-8 ч *** 0-12 ч **** по сравнению с данными, полученными у группы "исторического контроля" † 0-168 ч ‡ Указаны комбинированные значения AUC для когорт пациентов, принимавших дозы 200 мг и 400 мг.		

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Виктрелис® допускается его хранение при температуре не выше 25 °C не более 3 месяцев.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата Виктрелис® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином на способность управлять транспортными средствами и использовать различные механизмы не изучалась. Однако некоторые побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, могут оказать воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с различными механизмами. Индивидуальная реакция на препарат Виктрелис® в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином может различаться. Пациентов следует

проинформировать, что применение препарата может вызвать утомляемость, головокружение, обморок и нечеткость зрения (см. раздел "Побочное действие").

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 200 мг. По 4 капсулы в блистер из Аклар®/ПВХ пленки и легкоотклеивающейся фольги с бумажным покрытием. 3 блистера соединены в стрип. По 7 стрипов вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 7 стрипов вместе с инструкцией по применению в пачку картонную, по четыре пачки картонных в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Шеринг-Плау (Сингапур) ПТЕ Лтд., Сингапур

(Schering-Plough (Singapore) PTE Ltd., 70 Tuas West Drive, 638414, Singapore)

Выпускающий контроль качества

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

(Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30 Heist-op-den-Berg, B-2220 Belgium)

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО МСД Фармасьютикалс

