Инструкция по применению
Сунвепра капсулымягк. 100мг N56

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Соединенные Штаты Америки
Производитель: Каталент
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Асунапревир
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 100 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Асунапревир

Состав

Каждая капсула содержит:Активное вещество: Асунапревир 100,0 мг.Вспомогательные вещества: среднецепочечные триглицериды 150,0 мг, глицеромонокаприлокапроат (тип I) 150,0 мг, полисорбат 80 99,5 мг, бутилгидкрокситолуол 0,5 мг;оболочка: желатин 168,0 мг, сорбитола и сорбитана раствор 60,4 мг, глицерин 50,4 мг, титана диоксид 2,0 мг, чернила Opacode Monogramming Ink, черные* q.s.* - Состав чернил: этанол/этилацетат (SDA 35A спирт)**, пропиленгликоль, железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода очищенная, изопропиловый спирт, полиэтиленгликоль, аммония гидроксид.** - этанол, денатурированный этилацетатом.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства асунапревира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гепатитом С. После многократного перорального приема асунапревира в дозе 100 мг два раза в сутки в комбинации с даклатасвиром среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации (Cmax) асунапревира составляло 572 (75) нг/мл, площади под кривой

концентрация-время от 0 до 12 ч (AUC0-12ч) составляло 1887 (77) нг·ч/мл и минимальной концентрации (Cmin) составляло 47,6 (105) нг/мл.Всасывание и биодоступностьАбсорбция быстрая. Cmax асунапревира наблюдается через 1-4 часа после приема внутрь. AUC, Cmax, Cmin являются дозозависимыми, стабильная концентрация асунапревира в плазме крови наблюдается через 7 дней применения препарата при приеме внутрь 2 раза в сутки. Исследования in vitro, проведенные с человеческими клетками линии Caco-2, показали, что асунапревир является субстратом для P-гликопротеина (P-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 9,3 %.В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием асунапревира в дозе 100 мг вместе с приемом пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) увеличивал степень всасывания по отношению к состоянию натощак, но не имел клинически значимого влияния на общую биодоступность асунапревира, увеличивая Cmax и AUC на 34 % и 20 %, соответственно. Время достижения максимальной концентрации (Tmax) асунапревира при приеме с пищей наблюдалось через 1,5 часа, тогда как при приеме натощак оно составляло около 2,5 часа.РаспределениеИсследования in vitro, проведенные на клетках HEK-293, показали, что асунапревир является субстратом переносчика системы печеночного захвата OATP 1B1 и 2B1. У лиц, получавших внутрь 100 мг асунапревира в мягких желатиновых капсулах с последующим внутривенным введением 100 мкг асунапревира, меченого радиоактивным углеродом C14 ([14C]-асунапревир), объем распределения (Vss) составляет 194 л. Связь с белками плазмы не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 200 мг до 600 мг при приеме 2 раза в сутки) и составляет более, чем 99 %.МетаболизмИсследования in vitro показали, что асунапревир подвергается окислительному метаболизму в основном посредством изофермента CYP3A.ВыведениеПри том, что неизмененный асунапревир является основным веществом, находящимся в плазме крови после многократного приема препарата, метаболизм является основным путем выведения асунапревира. После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз [14C]-асунапревира, 84 % всей радиоактивности выводилось через кишечник (в основном в виде метаболитов, неизмененный асунапревир 7,5 % дозы), и менее 1 % выделялось почками (преимущественно в виде метаболитов). Как асунапревир, так и его метаболиты определялись в желчи человека.После многократного приема асунапревира здоровыми добровольцами, период полувыведения асунапревира варьировал от 17 до 23 ч. У пациентов, которые принимали асунапревир в мягких капсулах 100 мг с последующим внутривенным введением 100 мкг [14C]-асунапревира, общий клиренс составлял 49,5 л/ч.Пациенты с нарушением функции почекФармакокинетические свойства асунапревира изучали у пациентов без инфекции ВГС, страдающих заболеванием почек терминальной стадии (ЗПТС) и находящихся на диализе, после применения асунапревира в дозе 100 мг два раза в

сутки в течение 7 дней. Среднее значение показателя AUC асунапревира было на 10 % ниже и Cmax было на 29 % выше у пациентов с ЗПТС по сравнению с лицами с нормальной функцией почек.Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с хроническим гепатитом С с легкой или средней степенью почечной недостаточности показал, что клиренс креатинина не влиял на фармакокинетические параметры асунапревира клинически значимым образом.Пациенты с нарушением функции печениФармакокинетические свойства асунапревира изучали у пациентов без инфекции ВГС с легкой (класс А), средней (класс В) и тяжелой (класс С) степенью нарушения функции печени (по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами без нарушения функции печени. Значения Cmax, AUC и Cmin асунапревира были значительно повышены (в 5,0, 9,8 и 32,9 раз, соответственно) у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности и в 22,9, 32,1 и 76,5 раз, соответственно, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени но сравнению со значениями этих показателей у здоровых добровольцев.Пожилые пациентыУ пожилых пациентов наблюдалось изменение клиренса при пероральном применении асунапревира, однако клинического влияния этого изменения на эффективность препарата не выявлено.ПолПопуляционный фармакокинетический анализ результатов клинических исследований выявил влияние пола на кажущийся объем распределения асунапревира, однако степень этого влияния не является клинически значимой.

Показания

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

Способ применения и дозы

Рекомендуемый режим дозированияРекомендованная доза препарата Сунвепра составляет 100 мг два раза в сутки независимо от приема пищи. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. Таблицу 1). причем уже в начале терапии препараты асунапревир и даклатасвир всегда применяются одновременно. Рекомендации по дозам других лекарственных препаратов схемы даны в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и пациентам с предшествующей неэффективностью терапии.Рекомендуемые схемы терапии препарата Сунвепра при использовании в дозе 100 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапииГенотип ВГС Лечение ПродолжительностьГенотип 1b даклатасвир + асунапревир 24 неделиГенотип 1 даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа и рибавирин 24 неделиИзменение дозы и приостановки терапииПосле начала терапии изменение дозы асунапревира и даклатасвира не рекомендуется. Для изменения дозы других лекарственных препаратов схемы необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по медицинскому применению. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым препаратом схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять препарат Сунвепра в виде монотерапии не следует.Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут устойчивого вирусологического ответа (УВО), также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом - увеличение уровня РНК ВГС на более чем 1 log10 от предыдущего уровня.Пропуск дозыВ случае пропуска приема очередной дозы препарата Сунвепра на срок до 8 часов, пациенту следует принять препарат как можно скорее и далее придерживаться исходной схемы терапии. Если при пропуске дозы прошло более 8 часов от планируемого времени приема препарата, пациенту следует пропустить прием этой дозы, следующая доза препарата должна быть принята в соответствии с исходной схемой терапии.Пациенты с почечной недостаточностьюИзменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью любой степени не требуется.Пациенты с печеночной недостаточностьюИзменения дозы у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Терапия препаратом пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) и декомпенсированным заболеванием печени противопоказана.

Противопоказания

— препарат не должен применяться в виде монотерапии;— гиперчувствительность к асунапревиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;— у пациентов со средней степенью и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью, 7 или более баллов) и декомпенсированным заболеванием печени;— одновременный прием с лекарственными средствами:- клиренс которых в высокой степени зависит от изофермента 2D6 (CYP2D6) цитохрома Р450 и у которых повышенные концентрации в плазме связаны с серьезными и/или опасными для жизни явлениями (узкий терапевтический индекс): флекаинид, пропафенон, тиоридазин;- которые в значительной или умеренной степени индуцируют изофермент 3А (CYP3A) цитохрома Р450 и, таким образом, могут приводить к снижению концентрации и потере эффективности асунапревира: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, рифабутин, рифапентин, нафциллин, бозентан, дексаметазон, препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforalum), эфавиренз, этравирин, модафинил, невирапин;- которые в значительной или умеренной степени подавляют изофермент CYP3A и, таким образом, могут приводить к повышению концентрации и повышению токсичности асунапревира: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол, фосфлуконазол, миконазол, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир. дарунавир, фосампренавир;- которые в значительной степени подавляют транспортные полипептиды (OATP) 1B1 или 2B1 органических анионов и, таким образом, могут приводить к снижению концентрации в печени и утрате эффективности асунапревира такими как: рифампицин, циклоспорин, сиролимус, гемфиброзил.— при наличии противопоказаний к примененю препаратов комбинированной схемы (даклатасвир и /или пэгинтерферон альфа+рибавирин) - см. инструкции по применению соответствующих препаратов;— беременность и период лактации;— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

Применение при беременности и кормлении грудью

ДаклатасвирАсунапревирОтсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных с использованием доз, превышающих терапевтические (в 472 раза у мышей, в 1.2 раза у кроликов), не выявлено репродуктивной токсичности препарата. Применение комбинации даклатасвир+асунапревир при беременности противопоказано. В период лечения данной комбинацией рекомендуется использовать адекватные методы контрацепции.Неизвестно, проникает ли асунапревир в грудное молоко. Асунапревир проникал в грудное молоко в исследованиях на животных, поэтому при необходимости применения препарата Сунвепра в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+РибавиринПрименение рибавирина может вызывать пороки развития плода, внутриутробную смерть и аборты, поэтому следует соблюдать тщательную осторожность при применении схемы терапии, включающую рибавирин. Необходимо предотвращение наступления беременности как у самих пациенток, так и у женщин, чьи половые партнеры получают указанную терапию. Терапия рибавирином не должна начинаться до тех пор, пока пациентки, способные к деторождению, и их половые партнеры мужского пола не будут использовать как минимум 2 эффективных метода контрацепции, что необходимо как на протяжении всей терапии, так и в течение не менее 6 месяцев после ее завершения. В течение этого периода необходимо выполнять стандартные тесты на беременность. При использовании пероральных противозачаточных средств в качестве одного из способов предупреждения беременности рекомендуется использовать высокие дозы пероральных противозачаточных средств (содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном). Исследование интерферонов в опытах на животных ассоциировалось с абортивными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

Побочные действия

Препарат Сунвепра применяется только в составе схем комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием лекарственных препаратов, входящих в схему лечения, до начала терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по медицинскому применению данных препаратов. Безопасность применения асунапревира оценивалась в 5-ти клинических исследованиях на пациентах с хроническим гепатитом С получавших 100 мг

препарата Сунвепра 2 раза/сут в комбинации с даклатасвиром и/или пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Данные по безопасности применения представлены ниже по режимам лечения.Даклатасвир+АсунапревирБезопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4х исследованиях со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными (частота 10% и выше) НЛР, наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир, были головная боль (15%) и повышенная утомляемость (12%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. У 6% пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), 3% пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЛР. При этом наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), приводящими к прекращению лечения, были повышение активности АЛТ и АСТ. В клиническом исследовании терапии препаратами Даклатасвир+Асунапревир во время первых 12 недель лечения частота сообщаемых НЛР была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию.Нежелательные реакции, возникавшие у ≥ 5% пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинации Даклатасвир+Асунапревир, представлены ниже. Частота возникновения НЛР приведена в соответствии со шкалой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10).Таблица 1. Нежелательные реакцииаНарушения со стороны нервной системыОчень часто Головная боль (15%)Нарушения со стороны ЖКТЧасто Диарея (9%), тошнота (8%)Общие расстройстваОчень часто Утомляемость (12%)Лабораторные и инструментальные данныеЧасто Повышение АЛТ (7%), повышение АСТ (5%)а - нежелательные реакции, связь которых с применением препарата по крайней мере возможна. Объединенные данные по нескольким исследованиям.Нежелательные реакции возникающие менее чем у 5% пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинации Даклатасвир+Асунапревир: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция; зозинофилия, тромбоцитопения, анемия; повышение температуры тела, недомогание, озноб; бессонница; снижение аппетита, дискомфорт в животе, запор, боль в верхней части живота, стоматит, вздутие живота, рвота; повышение АД; боль в суставах, ригидность мышц; назофарингит, боль в ротоглотке; повышение активности гамма-глобулинтрансферазы, ЩФ, липазы, гипоальбуминемия.Асунапревир в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавириномБезопасность применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными НЛР (частота 15% и выше), наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин были: повышенная утомляемость (39%), головная боль (28%), зуд (25%), астения (23%),

гриппоподобное состояние (22%), бессонница (21%), анемия (19%), сыпь (18%), алопеция (16%), раздражительность (16%) и тошнота (15%). Дополнительными побочными эффектами возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин были: сухость кожи (15%), снижение аппетита (12%), боль в мышцах (14%), лихорадка (15%), кашель (13%), одышка (11%), нейтропения (14%), лимфопения (1%), диарея (14%), боль в суставах (9%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. У 6% пациентов были зарегистрированы СНЯ. 5% пациентов прекратили лечение по причине НЯ, при этом наиболее распространенными НЯ. приводящими к прекращению лечения, были сыпь, недомогание, головокружение и нейтропения.В клиническом исследовании терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин частота сообщаемых побочных реакции была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию, за исключением 2-х побочных реакций - астения и гриппоподобное состояние. Указанные НЛР были единственными, возникавшими с частотой минимум на 5% выше, чем среди пациентов, получавших плацебо.Результаты лабораторных исследованийПатологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые среди пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комбинированное лечение препаратом Сунвепра, представлены и таблице.Таблица 2. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые в клинических исследованияхПараметра Асунапревир в комбинации с даклатасвиром n=918 Асунапревир в комбинации с даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином n=398Повышение активности АЛТ (>5.1×ВГНб) 4% 3%Повышение активности АСТ (>5.1×ВГН) 3% 3%Повышение концентрации общего билирубина (>2.6 ВГН) 1% 1%а - результаты лабораторных исследований были классифицинованы по системе DAIDS для классификации тяжести нежелательных явлений взрослых и детей, версии 1.0б - верхняя граница нормыЕсли любые из указанных в инструкции НЛР усугубляются или Вы заметили любые другие Побочное эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Ввиду того, что препарат Сунвепра применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из препаратов схемы.В элиминации асунапревира участвует изофермент CYP3A. Поэтому умеренные и сильные индукторы изофермента CYP3A могут снижать концентрацию асунапревира в плазме, а умеренные и сильные ингибиторы изофермента CYP3A могут повышать концентрацию асунапревира в плазме. Асунапревир является также субстратом транспортного Р-гликопротеина (P-gp), но совместного применения средств, влияющих только на свойства P-gp (без одновременного влияния на изофермент CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию асунапревира в плазме. OATP 1B1 и 2B1 участвуют в распределении асунапревира в печени, поэтому сильные ингибиторы OATP-опосредованного транспорта могут повышать концентрацию асунапревира в плазме и могут снизить терапевтический эффект.Асунапревир является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6, слабым ингибитором OATP 1B1/1B3/2B1 опосредованного транспорта и P-gp, и слабым индуктором изофермента CYP3A. Следует проявлять осторожность при применении препарата Сунвепра с субстратами этих изоферментов или транспортных механизмов с тщательным клиническим мониторингом как желаемых терапевтических эффектов, так и нежелательных явлений. Асунапревир in vitro не подавлял изоферменты CYPIA2, CYP2C9 или CYP2C19.Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с асунапревиром.Антиаритмические средства Флекаинид, пропафенон Антипсихотическое средство ТиоридазинПротивоэпилептические средстваФенитоин, карбамазепин, фенобарбиталАнтибактериальные средстваРифампицинb, Рифабутин, рифапентин, нафциллинАнтагонист рецепторов эндотелинаБозентанСистемные глюкокортикостероидыДексаметазонРастительные средства Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧЭфавиренз, этравирин, невирапинАналептикиМодафинилПротивогрибковые средства Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол, фосфлуконазол, миконазолАнтибактериальные средства Кларитромицин, эритромицин Блокаторы кальциевых каналов Дилтиазем, верапамил Ингибиторы протеазы ВИЧ Атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, дарунавир, фосампренавирАнтибактериальные средства Рифампицин b, Иммунодепрессанты Циклоспорин, сиролимус Гиполипидемические средства Гемфиброзил.b- Рифампицин обладает как индуцирующим действием на CYP3A, так и ингибирующим на OATP 1B1 и 2B1.

Особые указания

Терапия асунапревиром должна осуществляться только пациентам, для которых прием препарата оценивается как необходимость, под наблюдением врача, имеющего опыт работы лечения вирусных заболеваний печени.В клинических исследованиях частота повышения активности АЛТ и АСТ по крайней мере, в 5 раз по сравнению с верхним пределом нормы (ВПН) составляла от 3 до 4%, и частота повышения концентрации билирубина по крайней мере в 2.6 раза составляла 1%. При применении комбинации асунапревир+даклатасвир повышение активности АЛТ/АСТ имело тенденцию развиваться в течение первых 13 недель лечения (диапазон: от 4 до 24 недели), далее, в большинстве случаев активность печеночных ферментов возвращалась к норме, несмотря на продолжение приема препаратов. Данные повышения активности печеночных ферментов были обратимы и у пациентов, досрочно прекративших лечение. Из 19 пациентов, прекративших терапию исследования из-за повышения активности трансаминаз, у 16 пациентов отмечено достижение УВО.Необходимо мониторировать активность ферментов печени во время терапии препаратом. Оценка показателей функции печени должна проводиться, по крайней мере, один раз в 2 недели в первые 12 недель лечения, и каждые 4 недели в последующем. Если наблюдается ухудшение функции печени, то оценку показателей функции печени следует проводить чаще с принятием соответствующих мер, вплоть до прекращения лечения. При повышении активности печеночных ферментов в 10 и более раз по сравнению с верхней границей нормы, лечение должно быть немедленно прекращено и не возобновляться.У пациентов с хроническим гепатитом С и компенсированным циррозом печени (класс А) различий в безопасности и эффективности с пациентами без цирроза печени не наблюдалось. Безопасность и эффективность комбинированной терапии препаратом Сунвепра у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, с трансплантированной печенью и другими трансплантированными органами не установлена. Не изучалось применение препарата для лечения пациентов с хроническим гепатитом С с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или вируса иммунодефицита человека. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмамиИсследований возможного влияния применения препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось. Если у пациента появились НЯ, которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Условия хранения

В сухом месте