

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІКТРЕЛІС (VICTRELIS)

Склад:

діюча речовина: bocoprevir;

1 капсула містить 200 мг боцепревіру;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат.

Капсула: кришка: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид, желатин;

корпус: заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид, желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок у капсулах розміру «0», які складаються з корпусу жовтуватого (white) непрозорого кольору з кодом препарату ID «314», нанесеним червоною фарбою, та жовтувато-коричневої кришечки з логотипом «ID», нанесеним червоною фарбою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Інгібітори протеази. Код АТХ J05A E12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Віктреліс є інгібітором протеази NS3 вірусу гепатиту С (HCV). Ковалентно, але зворотно він зв'язується з активним серином (Ser139) протеази NS3 за допомогою функціональної групи (альфа)-кетаміду, гальмуючи реплікацію вірусу в клітинах-господарях, інфікованих HCV.

Противірусна активність у культурі клітин

У біохімічній пробі оцінювали противірусну активність боцепревіру щодо повільного зв'язування інгібіторів протеази NS3 в системі реплікону HCV. У пробі 72-годинної клітинної культури значення інгібуючої концентрації IC₅₀ та IC₉₀ проти генотипу 1b репліконів для боцепревіру були від 200 до 600 нМ та від 400 до 900 нМ відповідно. Зниження кількості РНК реплікону є першочерговим щодо часу лікування. Лікування при IC₅₀ протягом 72 годин призводило до зниження рівня РНК реплікону на 1 log. Продовження лікування на 15-й день призводило до зниження рівнів РНК реплікону на 2 log. Значення інгібуючої концентрації IC₅₀ та IC₉₀ проти генотипу 1a репліконів для боцепревіру були 900 нМ та 1400 нМ відповідно.

Оцінка різних комбінацій боцепревіру та інтерферону альфа-2b, які дають 90 % пригнічення РНК реплікону, показувало додатковий ефект; свідчення взаємодії або антагонізму виявлено не було.

Резистентність. Резистентність щодо Віктрелісу визначали в біохімічних пробах та пробах реплікону. Дія Віктрелісу знижувалася (у 2-16 раз) наступними основними стійкими амінокислотними мутантами, пов'язаними з резистентністю (RAV): V36M, T54A, R155K, A156S та V170A. Втрата ефективності (більше ніж у 50 разів) спостерігалася з амінокислотними мутантами, пов'язаними з резистентністю: A156T. Реплікони, які несуть мутант A156T, менш життєздатні, ніж реплікони, які несуть інші RAV. Багаторазовий ріст резистентності для подвійних RAV приблизно дорівнював добутку показників

резистентності окремих RAV.

Об'єднаний аналіз хворих, які раніше не лікувалися, та хворих, попереднє лікування яких виявилось неефективним, які протягом 4 тижнів отримували пегінтерферон альфа-2b та рибавірин, після чого їм додатково давали Віктреліс 800 мг 3 рази на добу у фазі III досліджень, показали, що у 15 % хворих з'явилися RAV, яких не було в базових показниках. Аналіз проб показав, що у 53 % пацієнтів, що приймали Віктреліс, які не досягли стійкої вірусологічної відповіді, були виявлені RAV, яких не було в базових показниках.

Найчастіше у цих хворих виявлялися амінокислотні замісники V36M (61 %), R155K(68 %) у пацієнтів, інфікованих вірусами генотипу 1a та T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) і V170A (32 %) у пацієнтів, інфікованих вірусами генотипу 1b. У хворих, які приймали Віктреліс, чутливість до інтерферону (що визначалося зниженням на $\geq 1\text{-log}_{10}$ вірусного навантаження на 4-му тижні лікування) пов'язували з виявленням меншої кількості RAV, причому серед цих хворих RAV мали 6 %, а серед хворих зі зниженням вірусного навантаження на 4-му тижні лікування $< 1\text{-log}_{10}$ RAV мали 41 %.

У хворих, які приймали Віктреліс і не досягли стійкої вірусологічної відповіді та яким проводили аналіз проб на RAV в період після визначення базових показників, чутливість до інтерферону зв'язували з виявленням меншої кількості RAV, причому серед цих хворих RAV мали 31 %, а серед хворих зі зниженням вірусного навантаження на 4-му тижні лікування $< 1\text{-log}_{10}$ RAV мали 68 %. Не схоже, що наявність RAV у базових показниках було помітно пов'язано з відповіддю на лікування у хворих, які отримували потрібну комбінацію.

Дані дослідження безперервного тривалого спостереження за пацієнтами, які не досягли стійкої вірусологічної відповіді при середній тривалості спостереження протягом приблизно 2 років, показують, що RAV можуть повернутися до стану, який був до мутації.

Фармакокінетика. Боцепревір поглинався після перорального прийому із середнім значенням $T_{\max}$ 2 години. AUC, $C_{\max}$ та $C_{\min}$ стійкого стану збільшувалися не зовсім пропорційно дозам, а окремі рівні взаємодії істотно перекривались при 800 мг та 1200 мг, показуючи менше поглинання при більш високих дозах. Накопичування є мінімальним, та фармакокінетичний стійкий стан досягається після приблизно 1 дня прийому препарату 3 рази на добу.

У здорових добровольців, які отримували тільки боцепревір 800 мг 3 рази на добу, вплив препарату характеризувався такими показниками: AUC(t) 6147 нг·г/мл, $C_{\max}$ 1913 нг/мл та $C_{\min}$ 90 нг/мл. Результати фармакокінетичного дослідження були однаковими для здорових добровольців та HCV-інфікованих пацієнтів.

Абсолютна біодоступність Віктрелісу не була вивчена.

Віктреліс слідастосовувати з їжею. При такому прийомі по 800 мг 3 рази на добу їжа поліпшувала експозицію боцепревіру на 60 % порівняно з прийомом натще. Біодоступність боцепревіру була аналогічною незалежно від типу їжі (наприклад, з високим або низьким вмістом жиру) та чи був прийом препарату зроблений за 5 хвилин до вживання їжі, під час вживання їжі або відразу після їди.

Розподіл. Боцепревір має середній об'єм розподілу (V_d/F) приблизно 772 л при досягненні рівноважної концентрації. Після прийому одноразової дози препарату 800 мг зв'язування з білками плазми крові людини становить приблизно 75 %. Боцепревір приймають у вигляді суміші приблизно двох рівних частин діастереомерів, які швидко взаємоконвертуються в плазмі крові. Співвідношення діастереомерів становить 2:1, причому домінуючий діастереомер є фармакологічно активний, а інший діастереомер – неактивний

Метаболізм. Дослідження *in vitro* показують, що боцепревір, у першу чергу, метаболізується за участю альдо-кеторедуктази в метаболіти з відновленими кетонами, які не мають активності щодо вірусу гепатиту С. Після перорального прийому одноразової дози 800 мг боцепревіру, міченого ^{14}C , найбільш циркулюючими в крові метаболітами була діастереомерна суміш метаболітів з відновленими кетонами; експозиція яких перевищувала експозицію боцепревіру приблизно в 4 рази. Боцепревір також проходить, меншою мірою, окислювальний метаболізм через CYP3A4/5.

Виділення. Боцепревір виділяється з плазми крові з середнім напіврозпадом ($t_{1/2}$) приблизно 3,4 години. Середній загальний кліренс (CL/F) боцепревіру з організму становить приблизно 161 л/г. Після перорального прийому одноразової дози 800 мг ^{14}C -міченого боцепревіру приблизно 79 % дози було

виділено з калом і 9 % – із сечею та приблизно 8 % та 3% дози радіовуглецю було виділено з калом та із сечею відповідно. Ці дані показують, що боцепривір виділяється переважно через печінку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного гепатиту С (HCV) генотипу 1 (у комбінованій терапії з пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином) у дорослих пацієнтів, які лікуються вперше або в тих, у яких попередня терапія виявилась неефективною, при відсутності декомпенсації функції печінки.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Аутоімунний гепатит.
- Сумісне застосування з препаратами, кліренс яких значною мірою залежить від CYP3A4/5 та з підвищеною концентрацією в плазмі яких пов'язують тяжкі та/або небезпечні для життя явища: мідазолам та триазолам, бепридил, пімозид, лумефантрин, галофантрин, інгібітори тирозинкінази, симвастатин, ловастатин та похідні ріжків.
- Вагітність.
- Віктреліс, у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином, протипоказаний пацієнтам із цирозом печінки, якщо показник за шкалою Чайлда-П'ю > 6 (клас B та C).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Віктреліс є потужним інгібітором CYP3A4/5. Лікарські препарати, які первинно метаболізувались ферментом CYP3A4/5, могли б мати більший вплив при прийомі Віктрелісу, який може посилити або подовжити терапевтичний вплив та побічні ефекти (див. таблицю 1). Віктреліс не пригнічує і не індукує інші ферменти CYP450.

У дослідженні стосовно лікарської взаємодії, що проводилося з дигоксином Віктреліс обмежував інгібуючий потенціал р-глікопротеїну (P-GP) у клінічно значущих концентраціях (див. таблицю 1).

Препарат частково метаболізується ферментом CYP3A4/5. Сумісне застосування Віктрелісу з лікарськими засобами, які індукують або пригнічують CYP3A4/5, може посилювати або послабляти дію Віктрелісу.

In vitro боцепривір є субстратом P-gp.

Віктреліс у комбінації з пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином протипоказаний при сумісному прийомі з лікарськими засобами, кліренс яких значною мірою залежить від CYP3A4/5, та з підвищеною концентрацією в плазмі крові яких пов'язують тяжкі та/або небезпечні для життя стани, це: пероральні мідазолам, аміодарон, астемізол, бепридил, пімозид, пропафенон, хінідин, симвастатин, ловастатин, альфузозин, доксазозин, та похідні ріжків (дигідроерготамін, ергоновін, ерготамін, метилергоновін).

Віктреліс може вводитися в поєднанні з інгібіторами AKR.

Одночасне застосування Віктрелісу з рифампіцином або противосудомними препаратами (такими як фенітоїн, фенобарбітал або карбамазепін) може суттєво зменшувати вплив препарату на плазму. Дані відсутні, тому поєднання боцепривіру з цими препаратами не рекомендується.

Слід проявляти обережність з препаратами, що здатні продовжити QT інтервал, такими як аміодарон, хінідин, метадон, пентамідин та деякі нейролептики.

У таблиці 1 приводяться рекомендації по дозуванню в результаті лікарської взаємодії з Віктреліс.

Таблиця 1. Дані щодо фармакокінетичної взаємодії	
Лікарські засоби за терапевтичним призначенням	
Взаємодія* (що обумовлює відомий механізм дії)	
Рекомендації щодо сумісного прийому	
АНТИАРИТМІЧНІ	
Дигоксин (дигоксин 0,25 мг одноразово + Віктреліс 800 мг три рази на добу)	
ПРОТИМІКРОБНІ	
Протигрибкові	
Кетоконазол (кетоконазол 400 мг 2 рази на добу + Віктреліс 400 мг одноразово) Для дигоксину та Віктрелісу корекція дози не потрібна. Пацієнти, які отримують дигоксин, повинні відповідно моніторуватися.	
Інгібітори інтегрази	
Ралтегравір (ралтегравір 400 мг одноразово + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу)	
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	
Тенофовір ралтегравір C _{max} ↑ 11% (тенофовір 300 мг одноразово + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу) Для Віктрелісу та ралтегравіру корекція дози не потрібна.	
Прозонавір Прозонавір C _{max} ↑ 18% Прозонавір C _{min} ↑ 18%	
Призначають комбінацію Віктрелісу та кетоконазолу (або інших протигрибкових азолів) дуже обережно.	
боцепревір C _{max} ↑ 5% боцепревір C _{min} ↑ 8%	
тенофовір AUC ↑ 5% тенофовір C _{max} ↑ 32%	
Для Віктрелісу та тенофовіру корекція дози не потрібна.	

(ефавіренц 600 мг одноразово + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу)

боцепрЕнравлИн. 19%*

Можливо в 12 годин 8%В

бюджетных средств 44%

СССР и др. стран 1970

сферичности AUC ↑ 20%

ефавіренц АСС | 20%

ефективності $C_{\max}$ | 11%

Концентрації Віктреліс у плазмі перед наступним прийомом знижувалися в 4,59 разів порівняно з сфавіренцом. (триспівирин 2500 мг порівняно з 500 мг) Віктреліс 800 мг. Клінічний боцепрепарат дає добрий результат цього зниження не був оцінений безпосередньо.

етравірин AUC ↓ 23%

етравірин $C_{\max}$ | 24%~~етравірин $C_{max} \downarrow \approx 1\%$~~
~~етравірин $C_{min} \downarrow \approx 29\%$~~

1-brancher AUC $\uparrow$ 6%

Інгібітори ВІЛ-реплікації

Клінічна важливість призначення фармакокінетичних (атазанавір 300 мг двічі на добу, 10 днів) + параметрів естрадіолу вивчена безпосередньо. Використано 8000 мг рази на добу.

Повільно вивести лікарський засіб з організму моніторинг атаканавіру при прийомі 300 мг двічі на добу, 10 днів, 100 мг 3 рази на добу, 10 днів, 3000 мг 3 рази на добу, 10 днів.

рекомендовано $\uparrow 15\%$

~~atazanavir-DUC $\uparrow$ 51%~~

атазанавір $C_{\max}$ ↓ 25%

атазанавір $C_{\min}$ ↓ 49%

ритонавір АІІС | 36%

ригнозівіпС ↓ 27%

ригону $\nu_{\text{max}} \downarrow 27\%$
 $\nu_{\text{max}} \downarrow 450\%$

ритонавір C_{min} ↓ 43%
боцепревір AUC ↓ 32%

боцепревір $C_{\max} \downarrow 25\%$

богпревирC_{min} | 35%

[illegible]

парунавін AUC | 44%

дарунавір АСС ↓ 44%

Сумісне застосування дарунавіру/ритонавіру та Віктрелісу не рекомендовано.
Ритонавір
(ритонавір 100 мг одноразово + Віктреліс 400 мг 3 рази на добу)

АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотичні анальгетики/опіоїдозалежні

Бупренорфін/Налоксон (бупренорфін/налуксон) 8/2-24/6 мг на добу + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу) лопінавір AUC ↓ 34% лопінавір C _{max} ↓ 30% лопінавір C _{min} ↓ 43% ритонавір AUC ↓ 22% ритонавір C _{max} ↓ 12% Бупренорфін/Налоксон (бупренорфін/налуксон) 42/10 мг на добу + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу) бупренорфін C _{max} ↑ 31% боцепревір AUC ↓ 19% боцепревір C _{max} ↓ 23% боцепревір C _{min} ↑ 94% (інгібує CYP3A4/5)	
Сумісне застосування Для бупренорфіну/налуксону чи Віктрелісу корекція дози лопінавіру/ритонавіру та Віктрелісу не рекомендовано. Віктрелісу не рекомендовано. Щодо ознак опіоїдозалежності монітуватися асоційованої з бупренорфіном S-метадон AUC ↓ 22% S-метадон C _{max} ↓ 17% S-метадон C _{min} ↓ 26% (інгібує CYP3A4/5)	

Для метадону чи Віктрелісу корекція дози не
рекомендована.
Коли боцепревір застосовувався з монотерапією
ритонавіром, боцепревір знижував концентрації.

Під час початку чи зупинення прийому Віктрелісу окремих пацієнтам може знадобитися додатковий титрування дози метадону, щоб забезпечити клінічний ефект метадону.

Правастатин

(правастатин 40 мг однократно + Віктреліс 800 мг 3 рази на день)

боцепревір AUC ↓ 5%

боцепревір C_{max} ↑ 4%

Циклоспорин

(циклоспорин 100 мг одноразово + Віктреліс 800 мг одноразово)
аторвастатин AUC ↑ 130%
аторвастатин C_{max} ↑ 166%

(циклоспорин 100 мг одноразово + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу декілька доз)
(інгібує CYP3A4/5 та OATPВ1)

боцепревір AUC ↓ 6%

боцепревір C_{max} ↓ 7%

Такролімус

(такролімус 0,5 мг одноразово + правастатин AUC ↑ 63%
Віктреліс 800 мг одноразово)
правастатин C_{max} ↓ 49%

(такролімус 0,5 мг одноразово + Віктреліс 800 мг 3 рази на добу декілька доз)
(інгібує OATPВ1)

Експозиція аторвастатину збільшувалася при введенні Віктрелісу. При сумісному застосуванні з Віктрелісом використовувати мінімально можливу ефективну дозу аторвастатину, але не перевищувати добову дозу 20 мг.

Одночасне застосування правастатину з Віктрелісом посилює вплив на правастатин. При сумісному застосуванні з Віктрелісом лікування правастатином може бути розпочато у рекомендованій дозі. Виправданим є ретельний клінічний моніторинг.

боцепревір AUC ↓ 16%

боцепревір C_{max} ↓ 8%

циклоспорин AUC ↓ 168%

циклоспорин C_{max} ↑ 101%

(інгібує CYP3A4/5 – ефект циклоспорину)

ІМУНОСУПРЕСОРИ

Слід передбачити корекцію дози циклоспорину при застосуванні з Віктрелісом та потрібно контролювати за допомогою ретельного моніторингу концентрації циклоспорину у крові, частих оцінок функції нирок та побічних ефектів, пов'язаних з циклоспорином.

Одночасне застосування Віктрелісу з такролімусом потребує значного зниження дози та подовження інтервалу дозування для такролімусу з ретельним моніторингом концентрації такролімусу в крові та частих оцінок функції нирок та побічних ефектів, пов'язаних з такролімусом.

ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

