

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002965- 290617
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Викейра Пак

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата

Викейра Пак

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование

Дасабувир;

омбитасвир + паритапревир + ритонавир

Лекарственная форма

Таблеток набор, содержащий:

Дасабувир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг;

Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
12,5 мг + 75 мг + 50 мг

Состав

1 таблетка дасабувира (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг) содержит

Активное вещество: дасабувир натрия моногидрат (в пересчете на дасабувир) — 270,26 мг (250 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (типа Avicel® PH101) — 103,04 мг, целлюлоза микрокристаллическая (типа Avicel® PH102) — 104,72 мг, лактозы моногидрат — 47,30 мг, коповидон — 101,35 мг, кроскармеллоза натрия — 33,78 мг, кремния диоксид коллоидный — 4,05 мг, магния стеарат — 11,15 мг, пленочное покрытие, Опадрай II бежевый (Opadry II Beige) — 21,00 мг (поливиниловый спирт (40,00 %), титана диоксид (21,55 %), макрогол 3350 (20,20 %), тальк (14,80 %), железа оксид желтый (3,00 %), железа оксид красный (0,35 %), железа оксид черный (0,10 %)).

1 таблетка омбитасвир + паритапревир + ритонавир (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг) содержит

Активные вещества: омбитасвир гидрат (1 : 4,5) (в пересчете на омбитасвир) — 13,6 мг (12,5 мг); паритапревир дигидрат (в пересчете на паритапревир) — 78,5 мг (75,0 мг); ритонавир — 50,0 мг.

Вспомогательные вещества: коповидон — 849,2 мг, D-альфа-токоферола макроглоула сукцинат — 42,5 мг, кремния диоксид коллоидный — 10,8 мг, пропиленгликоля монолаурат — 10,0 мг, сорбитана лаурат — 33,3 мг, пленочное покрытие, Опадрай II розовый (Opadry II Pink) — 32,5 мг (поливиниловый спирт (46,94 %), макрогол 3350 (23,70 %), тальк (17,36 %), титана диоксид (11,90 %), железа оксид красный (0,10 %)).

Описание

Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне.

Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ

J05AX66

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Викеира Пак сочетает в себе три противовирусных вещества прямого действия для лечения вирусного гепатита С (ВГС) с различными механизмами действия и с непересекающимися профилями резистентности, что позволяет бороться с вирусом гепатита С на разных этапах его жизненного цикла, и ритонавир.

Дасабувир

Дасабувир является нуклеозидным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, кодируемой геном NS5B, которая необходима для репликации вирусного генома. Согласно биохимическим исследованиям, дасабувир ингибирует полимеразную активность NS5B ферментов рекомбинантного генотипа 1a и 1b ВГС со значениями IC₅₀ 2,8 и 10,7 нМ, соответственно.

Омбитасвир

Омбитасвир является ингибитором белка NS5A ВГС, необходимого для репликации вируса. В исследованиях на репликонных клеточных культурах значения EC_{50} для омбитасвира составляли 14,1 и 5,0 пМ для генотипов 1a и 1b ВГС соответственно.

Паритапревир

Паритапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, которая необходима для протеолитического расщепления кодированного полипротеина ВГС (в зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и имеет важное значение для репликации вируса. Согласно биохимическому анализу, паритапревир ингибирует протеолитическую активность протеазы NS3/4A рекомбинантного генотипа ВГС 1a и 1b со значениями IC_{50} 0,18 и 0,43 нМ соответственно.

Ритонавир

Ритонавир не обладает противовирусной активностью в отношении ВГС. Ритонавир выступает как фармакокинетический усилитель, который увеличивает пиковую концентрацию паритапревира в плазме крови и концентрацию паритапревира, измеряемую непосредственно перед приемом его очередной дозы, и увеличивает общую экспозицию препарата (т.е. площадь под кривой «концентрация-время»).

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства комбинированного применения омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира были оценены у здоровых взрослых и у пациентов с хроническим гепатитом С. В Таблице 1 отражены средние значения C_{max} (максимальная концентрация) и AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») омбитасвира/паритапревира/ритонавира 25/150/100 мг при приеме один раз в день в сочетании с дасабувиром 250 мг два раза в день, полученные у здоровых добровольцев после приема нескольких доз с пищей.

Таблица 1. Среднее геометрическое C_{max} , AUC нескольких доз омбитасвира/паритапревира/ритонавира 25/150/100 мг при приеме один раз в день в сочетании с дасабувиром 250 мг два раза в день во время приема пищи у здоровых добровольцев

	C_{max} (нг/мл), (коэффициент вариации, %)	AUC (нг*ч/мл) (коэффициент вариации, %)
Дасабувир	1030 (31)	6840 (32)

	C_{\max} (нг/мл), (коэффициент вариации, %)	AUC (нг*ч/мл) (коэффициент вариации, %)
Омбитасвир	127 (31)	1420 (36)
Паритапревир	1470 (87)	6990 (96)
Ритонавир	1600 (40)	9470 (41)

AUC_{24} — значение для омбитасвира, паритапревира и ритонавира; AUC_{12} — значение для дасабувира.

Всасывание

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир всасываются после приема внутрь при среднем T_{\max} (время наступления максимальной концентрации) от 4 до 5 ч. Экспозиция омбитасвира и дасабувира увеличивается пропорционально дозе, в то время как экспозиция паритапревира и ритонавира увеличивается более, чем пропорционально дозе. Коэффициент кумуляции омбитасвира и дасабувира минимален, в то время как для ритонавира и паритапревира он составляет от 1,5 до 2. Фармакокинетическая равновесная концентрация для комбинации достигается примерно через 12 дней применения.

Абсолютная биодоступность омбитасвира, паритапревира и дасабувира составляла приблизительно 50 % при назначении комбинации омбитасвир + паритапревир + ритонавир. Абсолютная биодоступность дасабувира составляла приблизительно 70 %.

Влияние пищи на всасывание

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир следует принимать с пищей. При проведении всех клинических исследований омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир принимались во время приема пищи.

Прием с пищей увеличивает экспозицию (AUC) омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира почти на 82 %, 211 %, 49 % и 30 %, соответственно, по отношению к приему натощак. Увеличение экспозиции было одинаковым независимо от типа пищи (например, еды с высоким содержанием жира по сравнению с умеренно жирной пищей) или калорийности (приблизительно 600 ккал по сравнению с 1000 ккал). Чтобы биодоступность была максимальной, препарат Викайра Пак следует принимать во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи.

Распределение

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир активно связываются с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови практически не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Соотношение концентраций в крови и плазме крови у человека составляет 0,49; 0,7; 0,6; и 0,7 для омбитасвира + паритапревира + ритонавира и дасабувира, что указывает на то, что паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир преимущественно распределяются в плазме крови. Паритапревир примерно на 97–98,6 % связывается с белками плазмы крови человека при диапазоне концентраций от 0,08 мкг/мл до 8 мкг/мл. Ритонавир более чем на 99 % связывается с белками плазмы крови человека при диапазоне концентраций от 0,007 мкг/мл до 22 мкг/мл. Омбитасвир приблизительно на 99,5 % связывается с белками плазмы крови человека при диапазоне концентраций от 0,09 мкг/мл до 9 мкг/мл. Дасабувир более чем на 99,9 % связывается с белками плазмы крови человека при диапазоне концентраций от 0,15 мкг/мл до 5 мкг/мл.

В исследованиях на животных концентрация паритапревира в печени была значительно выше по сравнению с концентрацией в плазме крови (например, соотношение в печени и в плазме крови более чем 300:1 у мышей). Данные исследований *in vitro* указывают на то, что паритапревир является субстратом для печеночных транспортеров OATP1B1 и OATP1B3.

Метаболизм и выведение

Метаболизм и выведение препарата Викайра Пак изучались с помощью паритапревира, омбитасвира, ритонавира и дасабувира, меченных изотопом углерода C_{14} .

Методы радиоизотопной диагностики основаны на обнаружении, регистрации и измерении излучений радиоактивных изотопов. Эти методы позволяют исследовать всасывание, передвижение в организме, накопление в отдельных тканях, биохимические превращения и выделение из организма исследуемых веществ.

Дасабувир

Дасабувир преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2C8 и в меньшей степени — изоферментом CYP3A. После приема 400 мг дасабувира (меченного изотопом углерода C_{14}) у людей дасабувир в неизменном виде был основным компонентом (приблизительно 60 %); в плазме крови обнаружены семь метаболитов дасабувира. Наиболее распространенным метаболитом в плазме стал M1, который составил 21 % от AUC и *in vitro* проявил те же свойства (с учетом связывания с белками плазмы крови) в отношении ВГС генотипа 1, что и исходный препарат.

Омбитасвир

Омбитасвир метаболизируется посредством амидного гидролиза с последующим окислительным метаболизмом. После приема разовой дозы 25 мг омбитасвира (меченного изотопом углерода C_{14}) без приема других препаратов, на исходный препарат, не претерпевший изменений, приходилось 8,9 % от общего объема в плазме крови; в общей сложности было обнаружено 13 метаболитов в плазме. Эти метаболиты не обладают противовирусной или какой-либо другой фармакологической активностью.

Паритапревир

Паритапревир метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5. После приема разовой пероральной дозы 200/100 мг паритапревира (меченного изотопом углерода C_{14})/ритонавира, исходный препарат был основным циркулирующим компонентом, составляя примерно 90 % в плазме крови. В плазме крови выявлено не менее 5 незначительных метаболитов паритапревира, что соответствует примерно 10 %. Эти метаболиты не обладают противовирусной активностью.

Ритонавир

Ритонавир преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A и в меньшей степени изоферментом CYP2D6. Почти вся радиоактивность плазмы крови после однократной дозы перорального раствора 600 мг ритонавира (меченного изотопом углерода C_{14}) в организме человека была связана с неизмененным ритонавиром.

Выведение

Дасабувир

После приема дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, средний период полувыведения дасабувира составил около 5,5–6 часов. После приема 400 мг дасабувира (меченного изотопом углерода C_{14}), около 94,4 % изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (около 2 %) в моче.

26 % изотопов неизмененного дасабувира было обнаружено в кале и 0,03 % — в моче.

Омбитасвир

После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него средний период полувыведения омбитасвира составил около 21–25 часов. После приема 25 мг омбитасвира (меченного изотопом углерода C_{14}), около 90,2 % изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (1,91 %) в моче. 87,8 % изотопов неизмененного омбитасвира было обнаружено в кале и 0,03 % — в моче.

Паритапревир

После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него средний период полувыведения паритапревира из плазмы крови составил около 5,5 часов. После совместного применения 200 мг паритапревира (меченного изотопом углерода C_{14}) со 100 мг ритонавира, около 88 % изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (8,8 %) в моче.

1,1 % изотопов неизмененного паритапревира было обнаружено в кале и 0,05 % — в моче.

Ритонавир

После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира, средний период полувыведения ритонавира из плазмы составил около 4 часов. После приема 600 мг ритонавира (меченного изотопом углерода C_{14}) в виде раствора для приема внутрь — 86,4 % изотопов было обнаружено в кале и 11,3 % от дозы — в моче.

Особые группы пациентов

Возраст

- *Пожилые пациенты*

Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викайра Пак у пожилых пациентов.

- *Дети*

Фармакокинетика препарата Викайра Пак у пациентов детского возраста не исследована.

Пол и вес

Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викайра Пак в зависимости от пола или массы тела.

Раса и этническая принадлежность

Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викайра Пак в зависимости от расы и этнической принадлежности.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика комбинации 200 мг паритапревира, 100 мг ритонавира, 25 мг омбитасвира и 400 мг дасабувира оценивали у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности C_{max} и AUC паритапревира, ритонавира и омбитасвира

снизились на 29–48 %, 34–40 % и до 8 % соответственно, средние значения C_{\max} и AUC для дасабувира были на 17–24 % выше.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности средние значения C_{\max} и AUC для паритапревира были увеличены на 26–62 %, для омбитасвира и ритонавира средние C_{\max} и AUC снижены на 29–30 % и 30–33 %, соответственно; среднее значение C_{\max} и AUC дасабувира были снижены на 16–39 %.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности средние значения C_{\max} и AUC паритапревира и дасабувира увеличились в 3,2–9,5 раза и 0,3–3,3 раза соответственно, средние значения C_{\max} ритонавира были на 35 % ниже, а AUC на 13 % выше, значения C_{\max} и AUC омбитасвира снизились на 68 % и 54 % соответственно. Препарат Викайра Пак нельзя применять при средней и тяжелой степени печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

Изменение экспозиции паритапревира, омбитасвира, дасабувира и ритонавира у пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью клинически незначимо; следовательно, для инфицированных гепатитом С пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью изменение дозы препарата Викайра Пак не требуется.

Фармакокинетику комбинации 25 мг омбитасвира, 150 мг паритапревира и 100 мг ритонавира с 400 мг дасабувира или без него оценивали у пациентов с легкой (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин), средней (клиренс креатинина от 30 до 59 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина от 15 до 29 мл/мин) степенью почечной недостаточности.

По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности значения C_{\max} и AUC для паритапревира были сопоставимыми (до 19 % выше), средние значения C_{\max} и AUC для омбитасвира были сопоставимы (до 7 % ниже), средние значения C_{\max} и AUC для ритонавира были выше на 26–42 %, а для дасабувира средние C_{\max} и AUC выше на 5–21 %.

По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, у пациентов со средней степенью почечной недостаточности значения C_{\max} были сопоставимыми (увеличение менее 1 %), а значения AUC были на 33 % выше, средние значения C_{\max} и AUC для омбитасвира были сопоставимыми (до 12 % ниже), для ритонавира средние значения C_{\max} и AUC были выше на 48–80 %, для дасабувира средние значения C_{\max} и AUC были выше на 9–37 %.

По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности средние значения C_{\max} для паритапревира были сопоставимыми (увеличение менее 1 %) и значения AUC были на 45 % выше, для омбитасвира средние значения C_{\max} и AUC были сопоставимыми (до 15 % ниже), для ритонавира средние значения C_{\max} и AUC были на 66–114 % выше, а также для дасабувира средние значения C_{\max} и AUC были выше на 12–50 %.

Показания к применению

Хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Стивенса-Джонсона).
- Средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью).
- Противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викайра Пак и рибавирина). Для получения информации о противопоказаниях к применению рибавирина необходимо ознакомиться с его инструкцией по применению.
- Применение рибавирина у женщин во время беременности, а также у мужчин, чьи партнерши беременны.
- Одновременное применение препаратов, повышение концентрации которых в плазме крови может привести к серьезным побочным реакциям и клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A.
- Одновременное применение препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP2C8 (так как это может привести к существенному повышению концентрации дасабувира в плазме крови и риску удлинения интервала QT).
- Одновременное применение препаратов — мощных и умеренных индукторов изофермента CYP3A (может существенно снижать концентрации паритапревира, омбитасвира и дасабувира в плазме крови).

- Одновременное применение препаратов, являющихся мощными индукторами изофермента CYP2C8 (так как это может привести к существенному снижению концентрации дасабувира в плазме крови).
- Одновременное применение с препаратами, содержащими этинилэстрадиол (например, комбинированные пероральные контрацептивы)
- Одновременное применение с препаратами

Субстраты изофермента CYP3A4:

- Алфузозин
- ранолазин
- дронедарон
- амиодарон
- астемизол, терфенадин
- колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью)
- алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин)
- фузидиевая кислота
- ловастатин, симвастатин, аторвастатин
- мидазолам и триазолам (в лекарственных формах для приема внутрь)
- луразидон
- пимозид
- кветиапин
- хинидин
- салметерол
- силденафил (при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии)
- тикагрелор
- цизаприд

Индукторы изофермента CYP3A4:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал
- эфавиренз
- невирапин
- этравирин
- энзалутамид
- митоган

- рифампицин
- препараты зверобоя (Зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*)

Ингибиторы изофермента CYP3A4:

- кобицистат
- индинавир
- лопинавир/ритонавир
- саквинавир
- типранавир
- итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол
- кларитромицин, телитромицин
- конивалтан

Ингибиторы изофермента CYP2C8:

- гемфиброзил

Препараты метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4:

- рилпивирин

Препараты для лечения ВИЧ, ингибиторы протеазы:

- дарунавир/ритонавир
- атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Совместное применение препарата Викеира Пак и флутиказона, или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4.

Совместное применение с антиаритмическими препаратами.

А также со следующими препаратами: бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропафенон, эритромицин, дабигатран, дилтиазем, флувастатин, репаглинид, сульфасалазин, тразодон, фексофенадин, деферазирокс, терифлуномид.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты качественных и хорошо контролируемых исследований в отношении применения препарата Викайра Пак у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных с применением омбитасвира/паритапревира/ритонавира и его основных неактивных метаболитов у человека (M29, M36), а также дасабувира, какого-либо влияния на развитие эмбриона и плода отмечено не было. В испытаниях с применением паритапревира/ритонавира использовались максимальные дозы, соответствующие 98-кратной (у мышей) или 8-кратной (у крыс) рекомендуемой клинической дозе у людей. В испытаниях с применением омбитасвира использовались максимальные дозы, соответствующие 28-кратной (у мышей) или 4-кратной (у кроликов) рекомендуемой клинической дозе у людей. Самые высокие дозы основных неактивных метаболитов человека в исследовании на мышах давали экспозиции в 26 раз выше, чем в организме человека при использовании рекомендуемых клинических доз. В испытаниях с применением дасабувира использовались максимальные дозы, соответствующие 24-кратной (у крыс) или 6-кратной (у кроликов) рекомендуемой клинической дозе у людей.

В связи с тем, что невозможно сделать выводы по применению препарата у беременных женщин, основываясь на данных, полученных на животных, препарат Викайра Пак следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости, обоснованной клинической ситуацией.

Совместное применение с рибавирином

Одновременный прием препарата Викайра Пак с рибавирином противопоказан беременным женщинам, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Рибавирин может вызывать пороки развития и/или смерть плода. Пациентам-женщинам и партнершам пациентов-мужчин следует принимать максимально возможные меры, чтобы избежать беременности, поскольку в исследованиях на животных у всех видов, подвергшихся воздействию рибавирина, было подтверждено выраженное тератогенное действие и/или эмбриоцидный эффект. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. На период лечения и в течение не менее 7 месяцев после его окончания женщинам детородного возраста и их партнерам, а также пациентам мужского пола и их партнершам рекомендуется использовать не менее двух эффективных способов контрацепции. В течение всего времени лечения с применением рибавирина ежемесячно должны проводиться плановые тесты на беременность.

Противопоказан одновременный прием с Викайра Пак комбинированных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол.

Перед началом терапии необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Период грудного вскармливания

Нет информации о проникновении омбитасвира, паритапревира, ритонавира или дасабувира и их метаболитов в грудное молоко у женщин.

Паритапревир и продукт его гидролиза M13, омбитасвир и дасабувир в неизменном виде были преобладающими компонентами, обнаруженными в молоке кормящих крыс без влияния на кормящихся детенышей. Из-за возможности возникновения побочных реакций вследствие воздействия препарата на грудных детей, должно быть принято решение о прекращении грудного вскармливания или прерывании лечения препаратом Викайра Пак с учетом важности терапии для матери. Пациентам, получающим рибавирин, необходимо ознакомиться с его инструкцией по применению.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Викайра Пак следует принимать во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи.

Перед началом терапии препаратом Викайра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков.

Рекомендуемая доза препарата Викайра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером). У некоторых групп пациентов препарат Викайра Пак используется в комбинации с рибавирином (см. Таблицу 2).

В Таблице 2 приведены рекомендуемые схемы лечения и продолжительность терапии в зависимости от группы пациентов.

Таблица 2. Схема лечения и ее продолжительность для разных групп пациентов (впервые начинающих лечение или после терапии интерфероном).

Группа пациентов	Лекарственные препараты*	Продолжительность
Генотип 1a, без цирроза	Викайра Пак + рибавирин	12 недель

Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	24 недели**
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 недель Курс продолжительностью 8 недель может применяться у ранее не получавших лечение пациентов с генотипом 1b без выраженного фиброза (F3 по Metavir) и цирроза (F4 по Metavir)
Генотип 1b с компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викейра Пак	12 недель

Примечания:

* Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у пациентов с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.

** Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.

При применении с препаратом Викейра Пак, рекомендуемая доза рибавирина основывается на массе тела пациента: 1000 мг в день для пациентов с массой тела ≤ 75 кг и 1200 мг/день для пациентов с массой тела > 75 кг, разделенная на 2 приема в день с едой. При необходимости коррекции дозы рибавирина рекомендуется ознакомиться с его инструкцией по применению. Препарат Викейра Пак следует принимать в соответствии с продолжительностью, рекомендованной в инструкции по его применению, без перерыва или изменения дозы препарата. Если препарат Викейра Пак применяется совместно с рибавирином, то рибавирин следует назначать на тот же срок, что и препарат Викейра Пак.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени.

В случае пропуска приема таблетки, содержащей дасабувир, назначенная доза может быть принята в течение 6 часов после запланированного времени.

В случае, если прошло более 12 часов с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты после трансплантации печени

Рекомендуемая продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени и стадией фиброза по шкале Metavir – 2 и менее после трансплантации печени с применением препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа. При применении препарата Викайра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях у пациентов после трансплантации печени были индивидуально подобраны дозы рибавирина, которые составляли от 600 мг до 800 мг в день.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Следует выполнять рекомендации, указанные в Таблице 2. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Викайра Пак не требуется. Препарат Викайра Пак противопоказан у пациентов со средней и тяжелой формой печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Следует проводить контроль показателей функции печени в течение первых 4 недель терапии (см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней, тяжелой степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (4–5 степень), находящихся на диализе, коррекция дозы не требуется. В случае необходимости включения в схему терапии рибавирина, следует ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Дети

Данные по эффективности и безопасности у детей младше 18 лет отсутствуют.

Пожилые

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется. В III стадии клинических исследований генотипа 1 участвовали пациенты старше 65 лет. Не наблюдалось отличий в эффективности и безопасности терапии у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста. Но не следует исключать повышенную чувствительность у людей пожилого возраста.

Побочное действие

Опыт клинических исследований

Если препарат Викайра Пак применяется с рибавирином: для получения информации о побочных реакциях рибавирина, необходимо ознакомиться с его инструкцией по применению.

Оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викайра Пак с рибавирином или без него.

Препарат Викайра Пак в сочетании с рибавирином (в том числе у пациентов с циррозом)

У пациентов, получающих препарат Викайра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044). 1,3 % (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7 % (158/2044) пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций.

Профиль безопасности препарата Викайра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза.

Применение препарата Викайра Пак без рибавирина

У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викайра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588). 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций.

В Таблице 3 перечислены нежелательные явления, связанные или не связанные с применением препарата Викайра Пак, зафиксированные в двух рандомизированных плацебо-

контролируемых испытаниях (SAPPHIRE I и SAPPHIRE II), которые наблюдались с частотой, как минимум на 5 % выше, чем у пациентов, получающих препарат Викеира Пак в комбинации с рибавирином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, Таблица 3 включает в себя список этих побочных реакций в трех исследованиях, в которых пациенты получали препарат Викеира Пак с рибавирином или без него (PEARL II, PEARL III, и PEARL IV), и анализ этих побочных реакций в исследованиях у пациентов с циррозом печени, получавших препарат Викеира Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 или 24 недель (TURQUOISE II).

Таблица 3. Сводная таблица частот нежелательных явлений, выявленных в Фазе 3 клинических исследований^{1,2}

Побочная реакция	Исследования SAPPHIRE I и II (пациенты без цирроза)		Исследования PEARL II, III и IV (пациенты без цирроза)		Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)
	Викеира Пак + рибавирин 12 недель N = 770 n (%)	Плацебо 12 недель N = 255 n (%)	Викеира Пак + рибавирин 12 недель N = 401 n (%)	Викеира Пак 12 недель N = 509 n (%)	Викеира Пак + рибавирин 12 или 24 недели N = 380 n (%)
Усталость	263 (34)	67 (26,3)	120 (29,9)	135 (26,5)	148 (38,9)
Тошнота	172 (22,3)	38 (14,9)	63 (15,7)	43 (8,4)	72 (18,9)
Зуд ³	121 (15,7)	11 (4,3)	48 (12,0)	31 (6,1)	71 (18,7)
Другие проявления со стороны кожи ⁴	(16)	(9)			
Бессонница	108 (14,0)	19 (7,5)	49 (12,2)	26 (5,1)	63 (16,6)
Слабость	104 (13,5)	17 (6,7)	36 (9,0)	20 (3,9)	51 (13,4)
Анемия	41 (5,3)	0	30 (7,5)	1 (0,2)	34 (8,9)

¹ — перечисленные побочные реакции возникали с частотой более 5 % среди пациентов, получавших препарат Викеира Пак в комбинации с рибавирином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в SAPPHIRE I и II.

² — расположение граф таблицы предусмотрено для упрощения презентации; прямые

Побочная реакция	Исследования SAPHIRE I и II (пациенты без цирроза)		Исследования PEARL II, III и IV (пациенты без цирроза)		Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)
	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 770 n (%)	Плацебо 12 недель N = 255 n (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 401 n (%)	Викейра Пак 12 недель N = 509 n (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 или 24 недели N = 380 n (%)

сравнения не должны проводиться для результатов исследований, отличающихся по дизайну.

3 — группировочный термин «зуд» включает предпочтительный термин «зуд» и «генерализованный зуд».

4 — группировочный термин включает: сыпь, эритема, экземы, макуло-папулезная сыпь, макулярная сыпь, дерматит в том числе аллергический и контактный, папулезная сыпь, эксфолиативные явления, сыпь, сопровождающаяся зудом, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, реакции фоточувствительности, псориаз, кожные реакции, изъязвления, крапивница.

Большинство побочных реакций в фазе 3 клинических испытаний были легкой степени тяжести (1 класс). Профиль безопасности препарата Викейра Пак при совместном применении с рибавирином согласуется с имеющимся профилем безопасности рибавирина.

Нежелательные явления по органам и системам в соответствии с частотой встречаемости

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) или очень редко ($<1/10000$).

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые возникали с частотой по крайней мере выше 5% у пациентов, принимающих препарат Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина по сравнению с пациентами, получающих плацебо.

Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов, принимавших препарат Викейра Пак с рибавирином (N = 2044). Данные включают в себя всех пациентов с генотипом 1 в фазе II и III, в том числе пациентов с циррозом

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы

Часто: анемия.

Нарушения со стороны психики

Очень часто: бессонница.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Очень часто: тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: слабость, усталость.

Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов, принимавших препарат Викеяра

Пак без рибавирина (N = 588)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд.

Кожные реакции

В исследованиях PEARL-II, -III и -IV, у 7 % пациентов, получавших препарат Викеяра Пак в виде монотерапии и у 10 % пациентов, получавших препарат Викеяра Пак в сочетании с рибавирином, отмечались проявления дерматита в виде сыпи. В исследованиях SAPPHIRE-I и II у 16 % пациентов, получавших препарат Викеяра Пак с рибавирином и у 9 % пациентов, получавших плацебо, отмечались нежелательные явления со стороны кожи. В исследовании TURQUOISE-II у 18 % и 24 % пациентов, получавших препарат Викеяра Пак в сочетании с рибавирином в течение 12 либо 24 недель отмечались нежелательные явления со стороны кожи. Тяжесть большинства явлений классифицирована как легкая. Не зарегистрировано серьезных явлений и тяжелых кожных реакций, например, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, мультиформной эритемы, аллергического дерматита, связанного с приёмом лекарственных средств (с эозинофилией и системными симптомами).

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Изменения отдельных лабораторных показателей приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Выборочные отклонения лабораторных показателей, возникшие во время лечения²

Лабораторные показатели	Исследования SAPHIRE I и II (пациенты без цирроза)		Исследования PEARL II, III и IV (пациенты без цирроза)		Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)
	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 770 n (%)	Плацебо 12 недель N = 255 n (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 401 n (%)	Викейра Пак 12 недель N = 509 n (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 или 24 недели N = 380 n (%)
АЛТ (аланинаминотрансфераза)					
> 5-20 × верхняя граница нормы ¹ (3 степень)	6/765 (0,8 %)	10/254 (3,9 %)	3/401 (0,7 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × верхняя граница нормы (4 степень)	3/765 (0,4 %)	0	0	0	2/380 (0,5 %)
Гемоглобин					
< 10-8 г/дл (2 степень)	41/765 (5,4 %)	0	23/401 (5,7 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 8-6,5 г/дл (3 степень)	1/765 (0,1 %)	0	2/401 (0,5 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 6,5 г/дл (4 степень)	0	0	0	0	1/380 (0,3 %)
Общий билирубин					
> 3-10 × верхняя граница нормы (3 степень)	19/765 (2,5 %)	0	23/401 (5,7 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × верхняя граница нормы (4 степень)	1/765 (0,1 %)	0	0	0	0

¹ — верхняя граница нормы в соответствии с лабораторными данными.

² — расположение граф таблицы предусмотрено для упрощения презентации; прямые сравнения не должны проводиться для результатов исследований, отличающихся по дизайну.

Повышение активности АЛТ в сыворотке крови

В ходе клинических исследований с применением препарата Викеяра Пак с рибавирином и без него, примерно у 1 % пациентов было обнаружено временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы после начала лечения.

У женщин на фоне сопутствующего применения препаратов, содержащих этинилэстрадиол, частота случаев повышения активности АЛТ увеличилась до 25 % (4/16). Частота случаев клинически значимого увеличения активности АЛТ среди женщин, получавших другие эстрогены, кроме этинилэстрадиола (например, эстрадиол и конъюгированные эстрогены) в качестве гормоно-заместительной терапии, составляла 3 % (2/59) (см. раздел «Противопоказания»).

Как правило, это явление было бессимптомным, проявлялось в течение первых 4 недель лечения и разрешалось по мере продолжения терапии. Повышение активности АЛТ, как правило, не связано с повышением концентрации билирубина. Цирроз не был фактором риска для повышения активности АЛТ.

Анемия/Снижение содержания гемоглобина

Во всех исследованиях фазы 3 среднее отклонение от исходного значения концентрации гемоглобина у пациентов, принимавших препарат Викеяра Пак в комбинации с рибавирином составляло -2,4 г/дл и среднее изменение у пациентов, принимавших препарат Викеяра Пак без рибавирина составляло -0,5 г/дл. Уменьшение содержания гемоглобина происходило в начале лечения (1–2 недели) с дальнейшим снижением на протяжении 3 недели терапии. Концентрация гемоглобина оставалась низкой в течение оставшейся части лечения и возвращалась к исходным значениям на 4 неделе после окончания терапии. Менее чем у 1 % пациентов, получавших лечение препаратом Викеяра Пак с рибавирином, наблюдалось снижение концентрации гемоглобина менее 8,0 г/дл во время терапии. У 7 % пациентов, получавших лечение препаратом Викеяра Пак в сочетании с рибавирином, потребовалось снижение дозы рибавирина из-за снижения содержания гемоглобина. 3 пациентам потребовалось переливание крови и 5 пациентам — введение эритропоетина. Один пациент

прекратил терапию из-за анемии. Случаев снижения концентрации гемоглобина менее 10 г/дл во время терапии препаратом Викайра Пак без рибавирина отмечено не было.

Повышение концентрации билирубина

Временное повышение концентрации билирубина (преимущественно непрямого) наблюдалось у пациентов, получающих препарат Викайра Пак в сочетании с рибавирином, что связано с ингибированием паритапревиром транспортеров билирубина OATP1B1/1B3 и вследствие гемолиза, вызванного применением рибавирина. Повышение концентрации билирубина происходило после начала лечения, достигало пика на неделе 1 исследования, и полностью разрешалось по мере продолжения терапии. Повышение концентрации билирубина не было связано с повышением концентрации aminotransferases. Частота повышения непрямого билирубина была ниже среди пациентов, которые не получали рибавирин.

Применение препарата Викайра Пак у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Применение препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином оценивалось у 63 пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получали антиретровирусную терапию на стабильной основе. Наиболее распространенные нежелательные явления, зарегистрированные как минимум у 10 % пациентов: слабость (48 %), бессонница (19 %), тошнота (17 %), головная боль (16 %), зуд (13 %), кашель (11 %), раздражительность (10 %), иктеричность склер (10 %).

Общий профиль безопасности у пациентов с ко-инфекцией ХГС генотипа 1 и ВИЧ-1 был схожим с профилем безопасности у пациентов с ВГС генотип 1 без сопутствующей ВИЧ-1 инфекции. Кратковременные повышения общего билирубина $> 3 \times \text{ВГН}$ (в основном косвенные) происходили у 17 (27,0 %) пациентов; 15 из этих пациентов получали атазанавир. Ни один из пациентов с гипербилирубинемией не имел сопутствующего повышения aminotransferases.

У пациентов с гипербилирубинемией не отмечалось сопутствующего увеличения активности aminotransferases.

У 7 пациентов (11 %) было зарегистрировано как минимум по одному случаю снижения концентрации гемоглобина ниже 10 г/дл; у 6 из них проведена коррекция дозы рибавирина.

В данных случаях переливания крови и назначения эритропоэтина не потребовалось.

В конце 12 и 24 недель терапии отмечалось уменьшение среднего количества CD4⁺ Т-клеток до концентрации 47 клеток/мм³ и 62 клеток/мм³ соответственно; в большинстве случаев после завершения курса терапии показатели вернулись к исходным. У 2 пациентов в ходе курса терапии зарегистрировано снижение количества CD4⁺ Т-клеток до концентрации менее 200 клеток/мм³ без снижения CD4⁺. Случаев СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций зарегистрировано не было.

Применение препарата Викайра Пак без рибавирина у пациентов с ВГС генотипа 1b с компенсированным циррозом печени

В ходе клинического исследования TURQUOISE-III с участием 60 пациентов с гепатитом С генотипа 1b с компенсированным циррозом печени, принимавших препарата Викайра Пак без рибавирина в течение 12 недель, наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (20 % и более) были усталость и диарея.

У одного пациента (2 %) наблюдалось снижение (2 степени) концентрации гемоглобина в крови.

Увеличение (2 степени) общего билирубина наблюдалось у 12 пациентов (20 %).

Не было зафиксировано ни одного случая снижения гемоглобина 3 степени и более от исходного значения или увеличения общего билирубина от исходного значения 3 степени и более. У одного пациента (2 %) наблюдалось увеличение активности АЛТ 3 степени. У одного пациента (2 %) наблюдалось серьезное нежелательное явление. Один пациент (2 %) временно прервал терапию из-за нежелательного явления. Ни один пациент полностью не прекращал терапию из-за нежелательных явлений.

Применение препарата Викайра Пак у реципиентов трансплантата печени

Применение препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином оценивалось у 34 пациентов, перенесших трансплантацию печени, с рецидивом ВГС. Нежелательные явления, зарегистрированные более чем у 20 % пациентов: слабость (50 %), головная боль (44,1 %), кашель (32,4 %), диарея (26,5 %), бессонница (26,5 %), астения (23,5 %), тошнота (23,5 %), анемия 20,6 %, мышечные спазмы (20,6 %), сыпь (20,6 %). У 10 пациентов (29,4 %) отмечалось как минимум по одному случаю снижения концентрации гемоглобина до концентрации менее 10 г/дл. У 10 из 34 пациентов (29,4 %) проводилась коррекция дозы рибавирина по причине снижения концентрации гемоглобина; у 2,9 % (1/34) пациентов курс терапии рибавирином прерывался. Изменение дозы рибавирина не влияло на устойчивый вирусологический ответ. 5 пациентов получали эритропоэтин; у всех этих пациентов

начальная доза рибавирина составляла 1000–1200 мг в сутки. Переливания крови не проводились.

Применение препарата Викайра Пак у пациентов с ВГС генотипа 1b с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе

В ходе клинического исследования RUBY-I с участием 20 пациентов с гепатитом С генотипа 1b и терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, не наблюдалось отличий в профиле эффективности и безопасности по сравнению с предшествующим исследованием III фазы без участия пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности. Исключение составляют пациенты, которые прекратили терапию из-за побочных реакций, связанных с рибавирином (снижение концентрации гемоглобина). В 9 из 13 случаев применения препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином, требовалось временное прекращение приема рибавирина, и в 4 из 13 случаев проводилась терапия эритропоэтином. У одного пациента наблюдалось снижение гемоглобина < 8 г/дл. Ни одному пациенту не потребовалось переливание крови. У 7 пациентов с гепатитом С генотипа 1b, которые не принимали рибавирин, анемия не наблюдалась.

Пострегистрационные нежелательные явления

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время пострегистрационного использования препарата Викайра Пак. В связи с тем, что сообщения об этих реакциях поступают добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную взаимосвязь с воздействием лекарственного препарата.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек).

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность.

Передозировка

Самые высокие документально зафиксированные разовые дозы, назначаемые здоровым добровольцам, составляли 400 мг для паритапревира (+100 мг ритонавира), 200 мг для ритонавира (+100 мг паритапревира), 350 мг для омбитасвира и 2000 мг для дасабувира. В случае передозировки рекомендуется проводить мониторинг появления любых признаков

или симптомов побочных реакций и, в случае необходимости, немедленного проведения соответствующей симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A. Совместный прием препарата омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира с препаратами, преимущественно метаболизирующими с помощью изофермента CYP3A, может приводить к повышению концентрации этих лекарственных средств в плазме. Противопоказано совместное применение с лекарственными средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от активности изофермента CYP3A, и повышение концентрации в плазме которых может вызвать серьезные нежелательные явления (см. раздел «Противопоказания»).

Паритапревир является ингибитором печеночных белков-переносчиков OATP1B1 и OATP2B3, а паритапревир и ритонавир — OATP2B1. Паритапревир, ритонавир и дасабувир являются ингибиторами белка резистентности рака молочной железы (BCRP) *in vivo*. Совместный прием омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира с препаратами, которые являются субстратами OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 или BCRP может повышать плазменные концентрации этих субстратов транспортных белков, и потенциально вызывать необходимость изменения доз препаратов или проведения клинического контроля.

Хотя паритапревир, ритонавир и дасабувир являются ингибиторами гликопротеина-P *in vitro*, не отмечалось существенных изменений экспозиции субстрата гликопротеина-P, дигоксина, при совместном приеме с препаратами омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира. Вместе с тем, совместный прием дигоксина с препаратами омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира может приводить к повышению концентрации дигоксина в плазме.

Омбитасвир, паритапревир и дасабувир являются ингибиторами фермента UGT1A1. Отмечалось минимальное ($\leq 22\%$) повышение экспозиции субстрата UGT1A1 ралтегравира при приеме с препаратом омбитасвира/паритапревира/ритонавира. Однако, сочетанный прием препаратов омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира с ралтегравиром приводил к примерно двукратному повышению концентрации последнего.

Считается, что омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир не ингибируют UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 в клинически значимых концентрациях.

Совместный прием омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира с лекарственными средствами, которые подвергаются метаболизму CYP2C19, может снижать их экспозицию что может требовать коррекции дозы и клинического наблюдения.

Прием омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира не влияет на экспозиции варфарина, субстрата изофермента CYP2C9, или дулоксетина, субстрата изоферментов CYP2D6/CYP1A2. Не требуется коррекции дозы субстратов изоферментов CYP2C9, CYP2D6 или изофермента CYP1A2 при приеме в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром.

Омбитасвир, паритапревир, дасабувир и ритонавир не ингибируют переносчик органических анионов (OAT1) *in vivo*, что показано отсутствием взаимодействия с тенофовиром (субстрат OAT1). Исследования *in vitro* показали, что омбитасвир, паритапревир и ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибируют переносчиков органических катионов (OCT1 и OCT2), переносчиков органических анионов (OAT3) или белки, вытесняющие различные лекарственные вещества и токсины (MATE1 и MATE2K). Поэтому считается, что омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир не влияют на лекарственные вещества, которые в основном выводятся через почки этими переносчиками.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Викайра Пак

Совместное использование препарата Викайра Пак с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может увеличить концентрацию паритапревира до 2 раз. Совместный прием препарата Викайра Пак с препаратами, которые индуцируют изофермент CYP3A, ведет к ожидаемому снижению концентрации дасабувира, паритапревира, омбитасвира и ритонавира в плазме крови и снижают их терапевтический эффект. Совместное применение препарата Викайра Пак с препаратами, которые ингибируют изофермент CYP2C8, может увеличить концентрацию дасабувира в плазме крови. Совместный прием препарата Викайра Пак с препаратами, которые индуцируют изофермент CYP2C8, ожидаемо ведет к снижению концентрации дасабувира в плазме крови и уменьшает его терапевтический эффект.

Изменение экспозиции (C_{max} и AUC) паритапревира, омбитасвира и дасабувира от 0,5 до 2,0 раз не считается клинически значимым и не требует коррекции дозы препарата Викайра Пак.

Препарат Викайра Пак может назначаться совместно с препаратами, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A, в то же время противопоказано сочетать прием

препарата Викеира Пак с мощными ингибиторами изофермента CYP2C8 или индукторами изофермента CYP3A/2C8.

Паритапревир, дасабувир и ритонавир являются субстратами Р-гликопротеина. Паритапревир и дасабувир являются субстратами BCRP. Омбитасвир является субстратом Р-гликопротеина и/или BCRP. Паритапревир является субстратом OATP1B1 и OATP1B3. Однако, маловероятно, что ингибирование Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1 или OATP1B3 приведет к клинически значимому увеличению экспозиции препарата Викеира Пак.

Установленные и другие потенциально возможные лекарственные взаимодействия

Профиль взаимодействия лекарственных средств, используемых совместно с препаратом Викеира Пак, разработан для ряда наиболее часто назначаемых препаратов для совместного применения (Таблица 5).

Если пациент в настоящее время уже принимает лекарственный препарат(-ы), который вероятно обладают потенциалом для лекарственного взаимодействия, или начал принимать их во время терапии препаратом Викеира Пак, рекомендуется рассмотреть необходимость коррекции дозы сопутствующего препарата(-ов) или проведение необходимого клинического мониторинга.

Если на время лечения препаратом Викеира Пак производилась коррекция доз совместно применяемых препаратов, по окончании терапии препаратом Викеира Пак следует провести их коррекцию.

В Таблице 5 приведена информация по влиянию совместного применения препарата Викеира Пак на концентрации совместно применяемых препаратов. При назначении совместно применяемых препаратов, перечисленных в таблице 5, коррекция дозы препарата Викеира Пак не требуется.

Таблица 5. Установленное лекарственное взаимодействие на основе данных исследований по лекарственным взаимодействиям препаратов

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Антиаритмические препараты		
Дигоксин	↔ дигоксин	Несмотря на то, что при однократном приеме 0,5 мг

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
		дигоксина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг сывороточных концентраций дигоксина.
Бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропafenон	↑ антиаритмические препараты	Применять с осторожностью; рекомендуется мониторинг (по возможности) терапевтической концентрации антиаритмических препаратов на фоне совместного применения с Викайра Пак.
Амиодарон, хинидин, дронедарон, ранолазин	Не изучено, предположительно ↑ амиодарон ↑ хинидин ↑ дронедарон ↑ ранолазин	Совместное применение противопоказано.
Антибиотики (системное введение)		
Кларитромицин, Телитромицин	Не изучено, предположительно ↑ кларитромицин ↑ телитромицин ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Эритромицин	Не изучено, предположительно ↑ эритромицин ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью, так как совместное применение может привести к повышению концентраций эритромицина и паритапревира.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Фузидиевая кислота	Не изучено, предположительно ↑ фузидиевая кислота	Совместное применение противопоказано.
Противоопухолевые препараты		
Энзалутамид Митотан	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Иматиниб	Не изучено, предположительно ↑ иматиниб	Рекомендован клинический мониторинг и сниженные дозы иматиниба.
Антикоагулянты		
Варфарин	↔ варфарин	Несмотря на то, что при однократном приеме 5 мг варфарина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
Дабигатран	Не изучено, предположительно ↑ дабигатран	Следует применять с осторожностью, так как совместное применение может привести к повышению концентраций дабигатрана.
Флуиндион	↓ флуиндион	Рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол	↑ кетоконазол	Совместное применение противопоказано.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Вориконазол	↓ вориконазол	Совместное применение противопоказано.
Итраконазол	Не изучено, предположительно ↑ итраконазол	Совместное применение противопоказано.
Позаконазол	↑позаконазол ↑паритапревир ↑дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
Амлодипин (5 мг однократно) Нифедипин Дилтиазем Верапамил	↑ блокаторы «медленных» кальциевых каналов	Следует уменьшить дозы блокаторов «медленных» кальциевых каналов. Дозу амлодипина следует уменьшить не менее чем на 50 % и проводить клинический мониторинг пациентов на предмет возникновения отеков и признаками гипотензии. В случае развития указанных симптомов необходимо дальнейшее снижение дозы блокаторов «медленных» кальциевых каналов или сменить блокатор «медленных» кальциевых каналов на препарат другой фармакотерапевтической группы.
Дилтиазем Верапамил	Не изучено, предположительно ↑ дилтиазем, верапамил ↑ паритапревир ↑/ ↔ дасабувир	Следует применять с осторожностью из-за предположительного повышения концентрации паритапревир. Рекомендуется снизить дозу блокаторов «медленных»

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
		кальциевых каналов и проводить клинический мониторинг.
Нифедипин	Не изучено, предположительно ↑ нифедипин	Рекомендуется снизить дозу блокаторов «медленных» кальциевых каналов и проводить клинический мониторинг.
Глюкокортикостероиды (ингаляционные/назальные)		
Флутиказон	↑ флутиказон	Совместное применение Викеяра Пак с ингаляционным либо назальным флутиказоном может снизить концентрацию кортизола в сыворотке. Следует рассмотреть возможность применения других глюкокортикостероидов, особенно в случае длительных курсов терапии.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол/ норгестимат	↔ этинилэстрадиол	Противопоказано применение с препаратом Викеяра Пак.
Этинилэстрадиол/ норэтиндрон	Метаболиты норгестимата: ↑ норгестрел ↑ норэлгестромин	
Диуретики		

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Фуросемид	↑ фуросемид (C_{max})	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается снижение дозы до 50 % в зависимости от клинического ответа. Изменение дозы препарата Викебра Пак не требуется.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
Атазанавир	↑ паритапревир	<p>Викебра Пак и атазанавир 300 мг один раз в сутки, принятых одномоментно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира. Ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем атазанавира. Изменение дозы препарата Викебра Пак не требуется.</p> <p>Также при совместном применении препарата Викебра Пак и атазанавира может повышаться концентрация билирубина в крови, особенно когда в схему терапии гепатита С включен рибавирин.</p>
Атазанавир/ритонавир	↑ паритапревир	Комбинацию атазанавир + ритонавир противопоказано применять совместно с препаратом Викебра Пак.
Дарунавир	↓ дарунавир (C_{trough})	Викебра Пак и дарунавир

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
800 мг один раз в сутки (принятые одновременно с препаратом Викайра Пак)		должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира. Ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем дарунавира.
Дарунавир /ритонавир	↓ дарунавир (C _{trough})	Противопоказано применение с препаратом Викайра Пак.
Лопинавир /ритонавир	↑ паритапревир	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг дважды в день и 800/200 мг 1 раз в день (вечером) увеличивает концентрацию паритапревира. Совместное применение лопинавира/ритонавира и препарата Викайра Пак противопоказано.
Индинавир Саквинавир Типранавир	Не изучено, предположительно ↑ паритапревир	Совместное применение противопоказано.
Рилпивирин	↑ рилпивирин	Совместный прием препарата Викайра Пак с рилпивиринном один раз в день противопоказан в связи с возможностью удлинения интервала QT при более высокой экспозиции рилпивиринна.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Эфавиренз	↑ АЛТ	Совместное применение противопоказано.
Невирарин Этравирин	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки	Не наблюдалось изменений концентраций дасабувира, паритапревира, омбитасвира	Не требуется изменения дозы препарата Викайра Пак.
Эмтрицитабин/тенофовир	↔ эмтрицитабин ↔ тенофовир ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменение дозы препарата Викайра Пак.
Противовирусные (ВИЧ) средства, фармакокинетические усилители		
Совместная терапия с кобициклатом	Не изучено, предположительно ↑ омбитасвир ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА)		
Розувастатин	↑ розувастатин	Доза розувастатина не должна превышать 5 мг в день. Не требуется изменение дозы препарата Викайра Пак.
Правастатин	↑ правастатин	Следует снизить дозу правастатина на 50%. Изменение дозы препарата Викайра Пак не требуется.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Флувастатин	Не изучено, предположительно ↑ флувастатин	Совместное применение не рекомендовано. Рекомендуется временное приостановление терапии флувастатином на время лечения препаратом Викайра Пак. Если лечение статинами необходимо в течение всего периода лечения, то необходимо снизить дозу флувастатина.
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин	Не изучено, предположительно ↑ ловастатин ↑ симвастатин ↑ аторвастатин	Совместное применение противопоказано.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	↑ циклоспорин	В начале схемы совместного применения с препаратом Викайра Пак, необходимо назначить 20 % общей суточной дозы циклоспорина один раз в день. Необходимо вести мониторинг концентрации циклоспорина и корректировать дозу и/или частоту применения по мере необходимости.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Такролимус	↑ такролимус	<p>При совместном применении препарата Вике́йра Пак и такролимуса для системного применения, увеличивается концентрация такролимуса посредством ингибирования изофермента CYP3A. Следует избегать совместного применения такролимуса и препарата Вике́йра Пак за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если такролимус и препарат Вике́йра Пак применяются совместно, такролимус не следует назначать в день начала приема препарата Вике́йра Пак. Начиная со следующего дня после начала приема препарата Вике́йра Пак возможно применение такролимуса в сниженной дозе с учетом концентраций такролимуса в крови. Рекомендуемая доза такролимуса составляет 0,5 мг каждые 7 дней (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Мониторинг концентраций такролимуса в крови должен проводиться в начале и на протяжении совместного применения с препаратом Вике́йра Пак. Доза и/или частота применения должны быть скорректированы при необходимости. При</p>

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
		завершении лечения препаратом Викейра Пак доза и/или частота применения такролимуса должны быть скорректированы на основании концентраций такролимуса в крови.
Эверолимус	↑эверолимус	Совместное применение эверолимуса с препаратом Викейра Пак не рекомендуется из-за значительного повышения экспозиции эверолимуса.
Сиролимус	↑сиролимус	<p>В случае совместного применения сиролимуса с препаратом Викейра Пак следует применять 0,2 мг сиролимуса два раза в неделю (каждые 3 или 4 дня в одни и те же два дня недели). Необходимо вести мониторинг концентрации сиролимуса и корректировать дозу и/или частоту применения при необходимости.</p> <p>После завершения лечения препаратом Викейра Пак, доза и частота приема сиролимуса должна быть подобрана на основании концентрации сиролимуса в крови.</p>
Миорелаксанты		

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Каризопродол	↓ каризопродол ↔ мепобрамат (метаболит каризопродола)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Циклобензаприн	↓ циклобензаприн ↓ норциклобензаприн (метаболит циклобензаприна)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Агонисты бета-адренорецепторов длительного действия		
Салметерол	↑ салметерол	Совместное применение Викеяра Пак и салметерола противопоказано. Комбинированное применение может увеличить риск нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы, связанных с применением салметерола, в том числе увеличения интервала QT, сердцебиения и синусовой тахикардии.
Гипогликемические средства		
Репаглинид	Не изучено, предположительно ↑ репаглинид	Следует применять с осторожностью, возможно потребуются снижение дозы репаглинида.
Наркотические анальгетики		
Бупренорфин/наллоксон	↑ бупренорфин ↑ норбупренорфин	На фоне совместного применения с Викеяра Пак коррекции доз бупренорфина/наллоксона не требуется. Рекомендован

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
		мониторинг степени седации и когнитивных явлений.
Метадон	↔ паритапревир/омбитасвир/дасабувир	Не требуется изменения дозы метадона и препарата Вике́йра Пак
Ацетаминофен/гидрокодон	↑ гидрокодон ↔ ацетаминофен	Следует уменьшить дозу гидрокодона на 50% и проводить клинический мониторинг на предмет признаков угнетения дыхательной функции и седации. При завершении терапии препаратом Вике́йра Пак необходимо скорректировать дозу гидрокодона и проводить клинический мониторинг на предмет признаков отмены опиоидных анальгетиков.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол	↓ омепразол	Мониторинг пациентов для выявления снижения эффективности омепразола. Рекомендуется увеличить дозу омепразола у пациентов, чьи симптомы недостаточно контролируются; следует избегать использования более 40 мг в день омепразола. Изменение дозы препарата Вике́йра Пак не требуется.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Эзомепразол лансопразол	Не изучено, предположительно ↓ эзомепразол ↓ лансопразол	Возможно потребуется увеличение дозы эзомепразола/ лансопразола.
Седативные/снотворные лекарственные препараты		
Алпразолам	↑ алпразолам	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается уменьшение дозы альпразолама в зависимости от клинического ответа. Изменение дозы препарата Викайра Пак не требуется.
Диазепам	↓ диазепам ↓ нордизепам (метаболит диазепамы)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Мидазолам в лекарственной форме для приема внутрь Триазолам в лекарственной форме для приема внутрь	Не изучено, предположительно ↑ мидазолам или триазолам	Совместное применение противопоказано.
Золпидем	↔ золпидем ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменение дозы золпидема и препарата Викайра Пак.
Антипсихотические средства		
Кветиапин	↑ кветиапин	

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Пимозид Луразидон	↑ пимозид ↑ луразидон	Совместное применение противопоказано.
Альфа₁-адреноблокаторы		
Алфузозин	Не изучено, предположительно ↑ алфузозин	Совместное применение противопоказано.
Аминосалицилаты		
Сульфасалазин	Не изучено, предположительно ↑ сульфасалазин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении.
Ангиотензин II рецепторов антагонисты		
Валсартан Лозартан Кандесартан	↑ антагонисты рецепторов ангиотензина II	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и снизить дозу антагонистов рецепторов ангиотензина II.
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин при режиме дозирования 200 мг 2 раз в день, с последующим приемом 200 мг 1 раз в день	↔ карбамазепин ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Фенобарбитал	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Фенитоин	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир	Совместное применение противопоказано.

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
	↓ дасабувир	
Мефенитоин	Не изучено, предположительно ↓ мефенитоин	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и возможно снижение дозы мефенитоина.
Антидепрессанты		
Эсциталопрам 10 мг однократно	↔ эсциталопрам ↑ S-десметил циталопрам ↔ омбитасвир ↔ дасабувир	Не требуется изменения дозы для эсциталопрама и препарата Викеира Пак.
Дулоксетин	↓ дулоксетин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменения дозы для дулоксетина и препарата Викеира Пак.
Тразодон	Не изучено, предположительно ↑ тразодон	Следует с осторожностью применять тразодон. Возможно потребуется снижение дозы тразодона.
Антидиуретический гормон		
Кониваптан	Не изучено, предположительно ↑ кониваптан ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты		
Колхицин	↑ колхицин	Совместное применение противопоказано у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. У пациентов с нормальной функцией почек или

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
		печени, если требуется лечение препаратом Викейра Пак, рекомендовано снижение дозы колхицина или прерывание лечения колхицином. Также необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по применению колхицина перед началом совместной терапии.
Антигистаминные препараты		
Астемизол терфенадин	Не изучено, предположительно ↑ астемизол/ терфенадин	Совместное применение противопоказано.
Фексофенадин	Не изучено, предположительно ↑ фексофенадин	Следует применять с осторожностью.
Гиполипидемические средства		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день	↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Антиагреганты		
Тикагрелор	Не изучено, предположительно ↑ тикагрелор	Совместное применение противопоказано.
Алкалоиды спорыньи		

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, мегилэргометрин	Не изучено, предположительно ↑ алкалоиды спорыньи	Совместное применение противопоказано.
Стимуляторы моторики ЖКТ		
Цизаприд	Не изучено, предположительно ↑ цизаприд	Совместное применение противопоказано.
Растительные лекарственные препараты		
Зверобой продырявленный, <i>Hypericum perforatum</i>	Не изучено, предположительно ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир	Совместное применение противопоказано.
Комплексообразующие средства		
Деферазирокс	Не изучено, предположительно ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью.
Лекарственные препараты, применяемые при рассеянном склерозе		
Терифлуномид	Не изучено, предположительно ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)		
Силденафил (при лечении легочной гипертензии)	Не изучено, предположительно ↑ силденафил	Совместное применение противопоказано.
Тиреоидные средства		
Левотироксин	Не изучено, предположительно ↑ левотироксин	Возможно потребуются клинический мониторинг и изменение дозы левотироксина.
Направление стрелки указывает направление изменения экспозиции (C_{\max} и AUC) (↑ = увеличение более чем на 20 %, ↓ = снижение более чем на 20 %, ↔ = нет изменения или изменения менее чем 20 %).		

Перечень препаратов, совместное применение которых с препаратом Викеира Пак противопоказано, также представлен в разделе «Противопоказания».

Особые указания

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований препарата Викеира Пак с рибавирином или без рибавирина, приблизительно в 1% случаев наблюдалось преходящее, бессимптомное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (см. раздел «Побочное действие»).

Увеличение активности АЛТ значительно чаще отмечалось у женщин, принимавших препараты на основе этинилэстрадиола, например, комбинированные пероральные контрацептивы, контрацептивные пластыри и контрацептивные вагинальные кольца (см. раздел «Противопоказания»). Повышение активности АЛТ обычно наблюдалось в течение 4 недель терапии и уменьшалось в течение 2–8 недель с момента начала повышения активности АЛТ при продолжении терапии препаратом Викеира Пак с рибавирином или без рибавирина. Следует прекратить прием препаратов, содержащих этинилэстрадиол до начала применения препарата Викеира Пак. Во время курса терапии препаратом Викеира Пак рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции (например, пероральные контрацептивы на основе прогестина, либо негормональные контрацептивы). Возобновление приема препаратов, содержащих этинилэстрадиол рекомендуется начинать спустя примерно 2 недели после окончания курса терапии препаратом Викеира Пак.

У женщин, получавших не этинилэстрадиол, а другие эстрогены (например, эстрадиол и конъюгированные эстрогены) в качестве заместительной гормонотерапии, показатели активности АЛТ соответствовали показателям, зарегистрированным у пациенток, не получавших эстрогены. Тем не менее, поскольку число пациенток, получавших другие эстрогены, ограничено, применять их в сочетании с препаратом Викеира Пак следует с осторожностью.

Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов, а также:

- пациенты должны быть проинформированы о необходимости консультации с лечащим врачом немедленно, если у них наблюдается усталость, слабость, потеря аппетита, тошнота и рвота, желтуха или обесцвечивание кала;
- рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата Викейра Пак, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы в 10 раз.

Риск реактивации вируса гепатита В (ВГВ)

При применении противовирусных препаратов прямого действия для лечения вирусного гепатита С у пациентов с ко-инфекцией ВГВ/ВГС наблюдались случаи реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых приводили к печёночной недостаточности и летальному исходу. Реактивация ВГВ характеризуется внезапным повышением репликации ВГВ, проявляющаяся увеличением ДНК ВГВ в сыворотке крови. У пациентов, ранее прошедших успешное лечение инфекции ВГВ (HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных), возможно повторное появление HBsAg. Реактивация ВГВ часто сопровождается отклонениями функциональных проб печени, такими как повышением активности aminотрансфераз и/или концентрации билирубина.

У всех пациентов перед началом лечения необходимо проводить скрининг ВГВ. Пациенты с ко-инфекцией ВГВ/ВГС, включая пациентов с инфекцией ВГВ в анамнезе, имеют риск реактивации ВГВ, следовательно, для них должно проводиться наблюдение и лечение в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.

Риск развития декомпенсации функции печени и печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени

В постмаркетинговом периоде зарегистрированы случаи декомпенсации функции печени и печеночной недостаточности, в том числе трансплантации печени или летальных исходов, у пациентов, получавших препарат Викейра Пак. Большинство пациентов с этими тяжелыми исходами имели признаки продвинутых стадий цирроза печени до начала терапии препаратом Викейра Пак. Зарегистрированные случаи, как правило, происходили в течение одной–четырёх недель после начала терапии и характеризовались острым повышением концентрации прямого билирубина в сыворотке крови без повышения активности АЛТ наряду с клиническими признаками декомпенсации функции печени. В связи с тем, что

сообщения об этих событиях поступают добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную взаимосвязь с воздействием лекарственного препарата.

Препарат Вике́йра Пак противопоказан пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Для пациентов с циррозом печени необходимо:

- отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени (например, асцита, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен);
- лабораторные показатели функции печени, в том числе концентрацию прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических показаний;
- отменить препарат Вике́йра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени.

Риски, связанные с одновременным применением рибавирина

В случае комбинированного применения препарата Вике́йра Пак с рибавирином следует учитывать предупреждения и предосторожности, применимые к рибавирину, в частности, нежелательность беременности. Полный перечень предупреждений и предосторожностей на фоне применения рибавирина представлен в инструкции по его применению.

Риски, связанные с побочными эффектами или снижением эффекта от терапии вследствие одновременного назначения с другими препаратами

Комбинированное применение ряда препаратов может привести к известным, либо потенциально значимым лекарственным взаимодействиям, в результате которых возможны:

- Потеря терапевтической эффективности, возможно — с развитием резистентности.
- Клинически значимые нежелательные реакции, связанные с увеличением экспозиции препаратов, которые применяются в сочетании с препаратом Вике́йра Пак, либо со вспомогательными веществами препарата.

В Таблице 5 (раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») указаны меры по коррекции возможных и известных значимых лекарственных взаимодействий, в том числе — рекомендации по дозированию препаратов. Следует оценивать возможность развития лекарственных взаимодействий до начала применения препарата Вике́йра Пак и во время курса терапии; рекомендован мониторинг побочных реакций, связанных с приемом

препаратов, применяемых совместно с активными и вспомогательными веществами препарата Викейра Пак.

Совместное применение с такролимусом

При совместном применении препарата Викейра Пак и такролимуса для системного применения, увеличивается концентрация такролимуса посредством ингибирования изофермента CYP3A. При совместном применении препарата Викейра Пак и такролимуса для системного применения наблюдались серьезные и/или угрожающее жизни явления.

Следует избегать совместного применения такролимуса и препарата Викейра Пак за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если такролимус и препарат Викейра Пак применяются совместно, такролимус не следует назначать в день начала приема препарата Викейра Пак. Начиная со следующего дня после начала приема препарата Викейра Пак возможно применение такролимуса в сниженной дозе с учетом концентрации такролимуса в крови. Рекомендуемая доза такролимуса составляет 0,5 мг каждые 7 дней (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Мониторинг концентраций такролимуса в крови должен проводиться в начале совместного применения с препаратом Викейра Пак, а также на протяжении всего совместного применения с препаратом Викейра Пак. Доза и/или частота применения должны быть скорректированы при необходимости. Следует проводить регулярный мониторинг изменений функции почек и связанных с применением такролимуса нежелательных явлений. Следует ознакомиться с инструкцией по применению такролимуса для получения дополнительной информации о дозах и инструкциях, касающихся мониторинга.

Совместное применение с флутиказоном

Флутиказон — глюкокортикостероид, метаболизирующийся посредством изофермента CYP3A.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Викейра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4. Совместное применение ингаляционных глюкокортикостероидов, метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A, может увеличить системное воздействие глюкокортикостероидов; были зарегистрированы случаи возникновения синдрома Кушинга и последующего подавления функции надпочечников препаратами, содержащими ритонавир. Совместное применение препарата Викейра Пак и

глюкокортикостероидов, в частности для длительной терапии, следует начинать только в случае, если потенциальная польза лечения перевешивает риск системных эффектов глюкокортикостероидов.

Одновременное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия против вируса гепатита С

Установлены безопасность и эффективность препарата Викайра Пак с рибавирином или без рибавирина. Одновременное применение препарата Викайра Пак с другими противовирусными препаратами прямого действия для лечения хронического гепатита С не изучалось и поэтому не может быть рекомендовано.

Одновременное использование с колхицином

Взаимодействие между препаратом Викайра Пак и колхицином не изучалось. Рекомендуется снижение дозы колхицина или временное прекращение лечения колхицином у пациентов с нормальной функцией почек или печени, если требуется лечение препаратом Викайра Пак. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью одновременное применение колхицина с препаратом Викайра Пак противопоказано.

Одновременное применение со статинами

Симвастатин, ловастатин и аторвастатин противопоказаны.

Розувастатин

При совместном применении препарата Викайра Пак с розувастатином возможно повышение экспозиции розувастатина более чем в 3 раза. Если во время лечения препаратом Викайра Пак требуется применение розувастатина, максимальная суточная доза розувастатина должна составлять 5 мг.

Питавастатин и флувастатин

Исследования взаимодействия флувастатина, питавастатина и препарата Викайра Пак не проводились. Теоретически, возможно увеличение экспозиции флувастатина и питавастатина при совместном применении с препаратом Викайра Пак. Рекомендуется временное прекращение применения питавастатина и флувастатина на время лечения препаратом Викайра Пак. Если лечение статинами необходимо в течение всего периода лечения препаратом Викайра Пак, то следует применять сниженную дозу питавастатина/розувастатина.

Лечение пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Низкие дозы ритонавира в составе препарата Викайра Пак могут приводить к появлению вирусных штаммов с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ у пациентов с ко-

инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающих постоянной антиретровирусной терапии. ВИЧ-инфицированные пациенты, не получающие антиретровирусную терапию, не должны принимать препарат.

При ко-инфекции ВИЧ необходимо учитывать лекарственные взаимодействия.

Атазанавир можно использовать в комбинации с препаратом Викайра Пак. Следует отметить, что атазанавир необходимо принимать без ритонавира, так как ритонавир в дозе 100 мг один раз в сутки входит в препарат Викайра Пак. Эта комбинация характеризуется повышенным риском развития гипербилирубинемии (включая пожелтение склер), в частности, когда рибавирин является частью схемы лечения гепатита С.

Дарунавир в дозе 800 мг один раз в сутки при одновременном приеме с препаратом Викайра Пак может использоваться в отсутствие выраженной резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ (сниженное воздействие дарунавира).

Ингибиторы протеазы ВИЧ, за исключением атазанавира и дарунавира (например, индинавир, саквинавир, типранавир, лопинавир/ритонавир), противопоказаны.

При совместном применении с препаратом Викайра Пак и ралтегравира экспозиция ралтегравира существенно увеличивается (в 2 раза). Использование этой комбинации не было связано с какими-либо определенными проблемами безопасности в ограниченной популяции пациентов при терапии в течение 12–24 недель.

Экспозиция рилпивирина существенно увеличивается (в 3 раза) при назначении рилпивирина в комбинации с препаратом Викайра Пак; в результате возрастает возможность удлинения интервала QT. Если добавляется ингибитор протеазы ВИЧ (атазанавир, дарунавир), экспозиция рилпивирина может дополнительно увеличиваться, и поэтому такая комбинация противопоказана.

Другие ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) — эфавиренз, этравирин и невирапин противопоказаны.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Викайра Пак не требуется. Препарат Викайра Пак противопоказан у пациентов со средней и тяжелой формой печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты после трансплантации печени

Безопасность и эффективность применения препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином изучалась у 34 пациентов с ВГС генотипа 1 после трансплантации печени (как

минимум 12 месяцев после трансплантации печени). Основными целями данного исследования было оценить безопасность и определить долю пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания лечения (SVR12) и после 24 недель лечения препаратом Викайра Пак в комбинации с рибавирином. Начальная доза рибавирина составляла от 600 мг до 800 мг в день, как наиболее часто применяющаяся в начале и в конце лечения препаратом Викайра Пак.

Тридцать четыре участника, не получавшие лечения по поводу ВГС после трансплантации печени и имевшие оценку фиброза по шкале Metavir – 2 или меньше (29 с генотипом ВГС 1a и 5 с генотипом ВГС 1b) были включены в клинические исследования. Тридцать один из 32 пациентов, для которых были получены данные во временной точке SVR12 (96,9 %) достигли SVR12 (96,3 % у пациентов с генотипом 1a). Один пациент с генотипом ВГС 1a имел рецидив после лечения.

Общий профиль безопасности препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином у ВГС-инфицированных пациентов после трансплантации печени был таким же, что и у пациентов, получавших препарат Викайра Пак в комбинации с рибавирином в фазе 3 клинических исследований, за исключением возникновения анемии. Десять пациентов (29,4 %) имели хотя бы одно значение гемоглобина (после исходного) менее 10 г/дл. У 55,9 % (19/34) пациентов доза рибавирина была снижена и у 2,9 % (1/34) применение рибавирина было отменено. Изменение дозы рибавирина не повлияло на частоту достижения устойчивого вирусологического ответа. У пяти пациентов потребовалось применение эритропоэтина (у всех пяти пациентов ежедневно применялся рибавирин в начальной дозе от 1000 мг до 1200 мг. Ни одному пациенту не потребовалось переливание крови).

Другие генотипы ВГС

В отношении пациентов, инфицированных другими генотипами ВГС, за исключением генотипа 1, безопасность и эффективность препарата Викайра Пак не была установлена.

Влияние на ЭКГ

Влияние комбинированного применения омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира на интервал QTc оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании с плацебо и активным контролем (моксифлоксацин 400 мг), 4-полосным перекрестом, тщательным мониторингом QT у 60 здоровых субъектов, получавших омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир. В исследовании с возможностью обнаруживать малые эффекты в дозах, превышающих терапевтические — паритапревир 350 мг, ритонавир 150 мг, омбитасвир 50 мг и дасабувир 500 мг — не показали

клинически значимой пролонгации интервала QT. Вышеуказанные дозы обеспечивают концентрацию в 6; 1,8 и 2 раза выше терапевтических концентраций паритапревира, омбитасвира и дасабувира.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином, наблюдалось нежелательное явление усталость.

Форма выпуска

Таблеток набор, содержащий:

Дасабувир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг;

Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг.

По 2 таблетки дасабувира, покрытые пленочной оболочкой и по 2 таблетки омбитасвир + паритапревир + ритонавир, покрытые пленочной оболочкой в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров в пачке картонной, по 4 пачки картонных вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ЭббВи», Россия

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1

Производитель

Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг:

ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В., Ирландия

Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия

AbbVie Ireland NL B.V., Ireland

Manorhamilton Road, Sligo, Ireland

Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг:

Фурнье Лэбораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия

Эннгроув, Карригтвухилл, Ко. Корк, Ирландия

Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland

Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland

Фасовщик

ЭббВи Инк., США

1 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США

AbbVie Inc., USA

1 N. Waukegan Rd., North Chicago, Illinois (IL) 60064, USA

Упаковщик и выпускающий контроль качества

ЭббВи Инк., США

1 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США

AbbVie Inc., USA

1 N. Waukegan Rd., North Chicago, Illinois (IL) 60064, USA

или

АО «ОПТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоновое, тел./факс (4942) 650-806

Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат:

ООО «ЭббВи»

125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер регуляторного отдела
ООО «ЭббВи», Россия



Ситуха С.Н.

CCDS04891116

МИНЗДРАВ РОССИИ
17-002965-290617
СОГЛАСОВАНО

Пролито и пронумеровано и скреплено печатью
_____ листа(ов).
Должность: _____
ФИО _____ Менеджер
« _____ » _____ по
(подпись) _____
20 _____ года

регистрация
Ситуха С.Н.
М.П.
«ЭББВи»
для документов
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
МОСКВА