

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Викейра Пак

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата

Викейра Пак

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

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, Опдрай П бежевый (Opadyr П Beige) — 21,00 мг (поливинилловый 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%)).

*Таблетка омбитасвира + паритапревира + ритонавира (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 макрогола сукцинат — 42,5 мг, кремния диоксид коллоидный — 10,8 мг, пропилглицерил монолаурат — 10,0 мг, сорбитана лаурат — 33,3 мг, пленочное покрытие, Опдрай П розовый (Opadyr П Pink) — 32,5 мг (поливинилловый 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

J05A

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Викейра 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 ритонавиром.

Дасабувир

Дасабувир является ненуклеозидным 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 EC50 для омбитасвира составляли 14,1 и 5,0 нМ 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 IC50 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 Cmax (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. Средние геометрические Cmax, 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

	Cmax (нг/мл)	AUC (нг*ч/мл)
Дасабувир	1030	6840
Омбитасвир	127	1420
Паритапревир	1470	6990
Ритонавир	1600	9470

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.

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%, 21%, 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 Вейкйра 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 больных с почечной или печеночной недостаточностью. Соотношение концентраций в крови и плазме крови у человека составляет от 0,6 до 0,8, что указывает на то, что паритапревир, 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 99,9% 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 0,05 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 Вейкйра Пак изучались с помощью паритапревира, омбитасвира, ритонавира и дасабувира, меченных изотопом углерода C14.

Методы радионуклидной 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 C14) без приема других препаратов, на исходный препарат, 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.

Омбитасвир

Омбитасвир метаболизируется посредством амидного гидролиза с последующим окислительным метаболизмом. После приема разовой дозы 25 мг омбитасвира (меченного изотопом углерода C14) без приема других препаратов, на исходный препарат, 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 C14)/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 пероральной дозы 600 мг ритонавира (меченного изотопом углерода C14) в организме человека была связана с неизменным 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 C14), около 94,4% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (около 2%) 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 C14), около 90,2% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (1,91%) 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 C14) со 100 мг ритонавира, около 88% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (8,8%) 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 C14) 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 Вейкйра Пак у пожилых пациентов.

● Дети

Фармакокинетика препарата Вейкйра Пак у пациентов детского возраста не исследована.

Пол и вес

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

Раса и этническая принадлежность

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

Нарушения функции печени

Изменения экспозиции омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не являются клинически значимыми. Не требуется изменять дозу препарата Вейкйра Пак у инффицированных ВГС пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности.

Фармакокинетика комбинации 200 мг паритапревира, 100 мг ритонавира, 25 мг омбитасвира и 400 мг дасабувира оценивали у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью), средней (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности S_{max} и AUC для паритапревира, ритонавира и омбитасвира снизились на 29–48%, 34–40% и до 8% соответственно, средние значения S_{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 S_{max} и AUC для паритапревира были увеличены на 16–62%, для омбитасвира и ритонавира средние значения S_{max} и AUC снижены на 29–30% и 30–33%, соответственно; среднее значение S_{max} и AUC дасабувира были снижены на 16–39%. Безопасность и эффективность препарата Вейкйра Пак у ВГС-инфицированных пациентов с нарушениями печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) не установлена; однако согласно данным исследований по фармакокинетике препарата Вейкйра Пак, корректировки дозы вероятнее всего не потребуются.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности средние значения S_{max} и AUC паритапревира и дасабувира увеличились в 3,2–9,5 раза и 0,3–3,3 раза соответственно, средние значения S_{max} ритонавира были на 35% ниже, а AUC на 13% выше, значения S_{max} и AUC омбитасвира снизились на 68% и 54% соответственно. Таким образом, препарат Вейкйра Пак нельзя применять при тяжелой степени печеночной недостаточности.

Нарушение функции почек

Изменение экспозиции паритапревира, омбитасвира, дасабувира и ритонавира у пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью клинически незначимо; следовательно, для инфузированных 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 Smax и AUC для паритапревира были сопоставимыми (до 19% выше), средние значения Smax и AUC для омбитасвира были сопоставимы (до 7% ниже), средние значения Smax и AUC для ритонавира были выше на 26–42%, а для дасабувира средние Smax и AUC выше на 5–21%.

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

По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности средние значения Smax для паритапревира были сопоставимыми (увеличение менее 1%) и значения AUC были на 45% выше, для омбитасвира средние значения Smax и AUC были сопоставимыми (до 15% ниже), для ритонавира средние значения Smax и AUC были на 66–114% выше, а также для дасабувира средние значения Smax 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.
- Известная гиперчувствительность к ритонавиру (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Стивенса-Джонсона).
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью).
- Противопоказан 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, повышающее 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 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:
 - алфузозин;
 - карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал;
 - эфавиренз;
 - алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэрготамин);
 - гемфиброзил, ловастатин, симвастатин;
 - мидазолам и триазолам (в лекарственных формах для приема внутрь);
 - пимозид;
 - рифампицин;
 - сальметерол;
 - препараты зверобоя (Зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*);
 - сиднафил (при использовании для лечения легочной артериальной гипертензии);
 - рилпивирин;
 - лопинавир/ритонавир;
 - дарунавир/ритонавир;
 - препараты, содержащие этинилэстрадиол (например, комбинированные пероральные контрацептивы);
 - атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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

Совместное применение с антиаритмическими препаратами. Печеночная недостаточность средней степени тяжести.

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 исследованиях 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 48-кратной (у крыс) или 12-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

Рибавирин может вызывать пороки развития и/или смерть плода. Пациентам-женщинам и партнерам 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 6 месяцев после его окончания женщинам детородного возраста и их партнерам, а также пациентам мужского пола и их партнерам рекомендуется использовать не менее двух эффективных способов контрацепции. В течение всего времени лечения с применением рибавирина ежемесячно должны проводиться плановые тесты на беременность.

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.

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 1).

В Таблице 1 приведены рекомендуемые схемы лечения и продолжительность терапии в зависимости от группы пациентов.

Таблица 1. 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	Викейра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	24 недели**
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	12 недель

Примечания:

* Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1a 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. Если препарат Викейра Пак применяется совместно с рибавирином, то рибавирин следует назначать на тот же срок, что и препарат Викейра Пак.

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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа. При применении препарата Викейра 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.

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Викейра Пак не требуется. Безопасность и эффективность препарата Викейра Пак у пациентов, инфицированных гепатитом С, со средней печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) не была установлена; применение препарата Викейра Пак не рекомендуется у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности. Препарат Викейра Пак противопоказан у пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью). До начала терапии и в течение курса следует проводить контроль показателей функции печени.

Побочное действие

Опыт клинических исследований

Если препарат Викейра 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 Викейра Пак с рибавирином или без него. *Препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином (в том числе у пациентов с циррозом)*

У пациентов, получающих препарат Викейра 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 Викейра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза.

Применение препарата Викейра Пак без рибавирина

У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викейра 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 2 перечислены нежелательные явления, связанные или не связанные с применением препарата Викейра 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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином, по сравнению с пациентами, получавших плацебо. Кроме того, Таблица 2 включает в себя список этих побочных реакций в трех исследованиях, в которых пациенты получали препарат Викейра 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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 или 24 недель (TURQUOISE II).

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

Побочная реакция	Исследования SAPPHIRE I и II		Исследования PEARL II, III и IV		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 (%)
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 включены как с частотой более 5% среди пациентов, получавших препарат Викейра Пак в комбинации с рибавирином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в SAPPHIRE I и II.

2 — расхождение граб таблиц предусмотрено для упрощения презентации; прямые 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, экзема, макуло-папулезная сыпь, макулярная сыпь, дерматит в том числе аллергический и контактный, папулезная сыпь, экфолиативные 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.

Кожные реакции

В исследованиях PEARL-II, -III и -IV, у 7% пациентов, получавших препарат Викейра Пак в виде монотерапии и у 10% пациентов, получавших препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, отмечались проявления дерматита в виде сыпи. В исследованиях SAPPHIRE-I и II у 16% пациентов, получавших препарат Викейра 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 Викейра 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).

Таблица 3. Выборочные отклонения лабораторных показателей, возникшие во время лечения².

Лабораторные показатели	Исследования SAPHIRE I и II		Исследования PEARL II, III и IV		Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)
	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 770 п (%)	Плацебо 12 недель N = 255 п (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 недель N = 401 п (%)	Викейра Пак 12 недель N = 509 п (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 или 24 недели N = 380 п (%)
АЛТ (аланинаминотрансфераза)					
> 5-20 × верхняя граница нормы (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 Викейра Пак с рибавирином и без него, у менее 1% пациентов, которые не применяли эстрогенсодержащие препараты, 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, составила 3% (2/59). Как правило, это явление было бессимптомным, проявляясь 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. Для большинства пациентов не требуется особого мониторинга биохимических показателей печени.

Повышение концентрации билирубина

Временное повышение концентрации билирубина (преимущественно непрямого) наблюдалось у пациентов, получающих препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, что связано с ингибированием паритагпревиром 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 аминотрансфераз. Частота повышения непрямого билирубина была ниже среди пациентов, которые не получали рибавирин.

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

Применение препарата Викейра 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%), истеричность склер (10%). Повышение концентрации общего билирубина в 2 и более раз относительно верхней границы нормы (чаще — за счет непрямого билирубина) зарегистрировано у 34 пациентов (54%). 15 из них в период повышения концентрации билирубина принимали атазанавир, у 9 пациентов также отмечались истеричность склер, желтуха или гипербилирубинемия. У пациентов с гипербилирубинемией не отмечалось сопутствующего увеличения активности аминотрансфераз. Случаев увеличения активности АЛТ 3 степени не зарегистрировано.

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 Викейра Пак у реципиентов трансплантата печени

Применение препарата Викейра 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%), кашель (32%), диарея (26%), бессонница (26%), астения (24%), тошнота (24%), мышечные спазмы (21%), сыпь (21%). У 10 пациентов (29%) отмечалось как минимум по одному случаю снижения концентрации гемоглобина до концентрации менее 10 г/дл. У 10 пациентов проводилась коррекция дозы рибавирина по причине снижения концентрации гемоглобина; у 3% (1/34) пациентов курс терапии рибавирином прерывался. 5 пациентов получали эритропоэтин; у всех этих пациентов начальная доза рибавирина составляла 1000–1200 мг в сутки. Переливания крови не проводились.

Передозировка

Самые высокие документально зафиксированные разовые дозы, назначаемые здоровым добровольцам, составляли 400 мг для паритагпревира (+100 мг ритонавира), 200 мг для ритонавира (+100 мг паритагпревира), 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 препаратами

В исследованиях *in vitro* отмечено, что ритонавир ингибирует некоторые изоферменты цитохрома P450, однако препарат Викейра Пак в клинически значимых концентрациях не оказывает существенного влияния на изоферменты CYP2C9 и CYP2C19.

Паритагпревир, ритонавир и дасабувир, являясь ингибиторами Р-гликопротеина *in vitro*, однако значительных изменений при взаимодействии препарата Викейра Пак с дигоксином — чувствительным субстратом Р-гликопротеина — не отмечено.

Паритагпревир является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1В1 и 1В3 (OATP1B1 и OATP1B3). Паритагпревир, ритонавир и дасабувир являются ингибиторами белка резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Паритагпревир, омбитасвир и дасабувир являются ингибиторами изоформы 1А1 (UGT1A1) уридиндифосфатглюкозилтрансферазы, а ритонавир является ингибитором изофермента цитохрома СУР3А4. Совместное применение препарата Викейра Пак с препаратами, которые в первую очередь метаболизируются посредством изофермента СУР3А или являются субстратами для UGT1A1, BCRP, OATP1B1 или OATP1B3, может привести к увеличению плазменной концентрации таких препаратов.

Паритагпревир, омбитасвир, ритонавир и дасабувир *in vivo* не ингибируют транспортер органических анионов (OAT1), также маловероятно то, что они ингибируют транспортеры органических катионов (OCT1 и OCT2), транспортеры органических анионов (OAT3) или белки множественной резистентности и выведения токсина (MATE1 и MATE2K) в клинически значимых концентрациях; таким образом, препарат Викейра Пак не влияет на данные пути выведения через почки.

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 Викайра 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 OATP1В1 и OATP1В3. Однако, маловероятно, что ингибирование Р-гликопротеина, BCRP, OATP1В1 или OATP1В3 приведет к клинически значимому увеличению экспозиции препарата Викайра Пак.

Профиль взаимодействия лекарственных средств, используемых совместно с препаратом Викайра Пак, разработан для ряда наиболее часто назначаемых препаратов для совместного применения (Таблица 4).

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 Викайра Пак, рекомендуется рассмотреть необходимость коррекции дозы сопутствующего препарата(-ов) или проведение необходимого клинического мониторинга.

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

В Таблице 4 приведена информация по влиянию совместного применения препарата Викайра Пак на концентрации совместно применяемых препаратов. При назначении совместно применяемых препаратов, перечисленных в таблице 4, коррекция дозы препарата Викайра Пак не требуется.

Таблица 4. 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 приеме дигоксина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг сыvorоточных концентраций дигоксина.
Амиодарон, бепридил, дизопирамид, флеканид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропafenон, хинидин	↑ антиаритмические препараты	Применять с осторожностью; рекомендуется мониторинг (по возможности) терапевтической концентрации антиаритмических препаратов на фоне совместного применения с Викайра Пак.
Антикоагулянты		
Варфарин	— варфарин	Несмотря на то, что при приеме варфарина, коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол	↑ кетоконазол	Не рекомендуется применять дозы кетоконазола, превышающие 200 мг/день.
Вориконазол	↓ вориконазол	Совместное применение Викайра Пак и вориконазола не рекомендуется, за исключением случаев когда польза от применения данной комбинации превышает потенциальные риски.
Блокаторы «медленных» кальцевых каналов		
Амлодипин	↑ амлодипин	Рекомендуется уменьшение дозы амлодипина на 50 % и проведение клинического мониторинга больных.
Глюкокортикостероиды (ингаляционные/назальные)		
Флутиказон	↑ флутиказон	Совместное применение Викайра Пак с ингаляционным либо назальным флутиказоном может снизить концентрацию кортизола в сыvorотке. Следует рассмотреть возможность применения других глюкокортикостероидов, особенно в случае длительных курсов терапии.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол/ норгестимат	— этинилэстрадиол	Противопоказано применение с препаратом Викайра Пак.
Этинилэстрадиол/ норэтиндрон	Метаболиты норгестимата: ↑ норгестрел ↑ норэлгестромин	
Диуретики		
Фуросемид	↑ фуросемид (C _{max})	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается снижение дозы до 50 % в зависимости от клинического ответа.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
Атазанавир/ритонавир	атазанавир, принимаемый в утреннее время — атазанавир	Атазанавир следует принимать без ритонавира с препаратом Викайра Пак, поскольку ритонавир уже имеется в составе препарата Викайра Пак. Доза атазанавира 300 мг (без ритонавира) должна приниматься только в первой половине дня.
	атазанавир + ритонавир (вечерний прием) — атазанавир ↑ паритапревир ↑ ритонавир	
Дарунавир /ритонавир	↓ дарунавир (c _{trough})	Противопоказано применение с препаратом Викайра Пак.
Лопинавир /ритонавир	— лопинавир /ритонавир (400/100 мг дважды в день) ↑ 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.
	— лопинавир /ритонавир (800/200 мг один раз в день) ↑ паритапревир	

Класс сопутствующего лекарственного средства /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Рилпивирин	↑ рилпивирин	Совместный прием препарата Викеира Пак с рилпивиринном один раз в день противопоказан в связи с возможностью удлинения QT интервала при более высокой экспозиции рилпивиринна.
Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА)		
Розувастатин	↑ розувастатин	Доза розувастатина не должна превышать 10 мг в день.
Правастатин	↑ правастатин	Доза правастатина не должна превышать 40 мг в день.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	↑ циклоспорин	В начале схемы совместного применения с препаратом Викеира Пак, необходимо назначить 20 % общей суточной дозы циклоспорина один раз в день в сочетании с паритапревиром/ритонавиром/омбитасвиром. Необходимо вести мониторинг концентрации циклоспорина и корректировать дозу и/или частоту применения по мере необходимости.
Такролимус	↑ такролимус	В случае совместного применения такролимуса с препаратом Викеира Пак следует применять 0,5 мг такролимуса один раз в неделю. Необходимо вести мониторинг концентрации такролимуса и корректировать дозу и/или частоту применения при необходимости.
Агонисты бета-адренорецепторов длительного действия		
Сальметерол	↑ сальметерол	Совместное применение Викеира Пак и сальметерола противопоказано. Комбинированное применение может увеличить риск нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы, связанных с применением сальметерола, в том числе увеличения интервала QT, сердцебиения и синусовой тахикардии.
Наркотические анагетик		
Бупренорфин/налуксон	↑ бупренорфин ↑ норбупренорфин	На фоне совместного применения с Викеира Пак коррекции доз бупренорфина/налуксона не требуется. Рекомендован мониторинг степени седации и когнитивных явлений.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол	↓ омепразол	Мониторинг пациентов для выявления снижения эффективности омепразола.
		Рекомендуется увеличить дозу омепразола у пациентов, чьи симптомы недостаточного контролируются; следует избегать использования более 40 мг в день омепразола.
Седативные/снотворные лекарственные препараты		
Альпразолам	↑ альпразолам	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается уменьшение дозы альпразолама в зависимости от клинического ответа.

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, представлен в разделе «Противопоказания».

Препараты, с которыми лекарственное взаимодействие при совместном применении с препаратом Викеира Пак не наблюдалось

В исследованиях, касающихся взаимодействия лекарственных препаратов, не обнаружено никакого клинически значимого взаимодействия между препаратом Викеира Пак и следующими наиболее часто совместно назначаемыми препаратами:

- бупренорфин, метадон, налуксон;
- дулоксетин, эсциталопрам;
- норэтистерон;
- тенофовир, эмтрицитабин, ралтегравир;
- зопидем.

При совместном применении этих препаратов с препаратом Викеира Пак корректировки дозы не требуются.

Особые указания

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 происходило (см. раздел «Лобочное 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, получающих не этинилэстрадиол, а другие эстрогены (например, эстрадиол и конъюгированные эстрогены) в качестве заместительной гормонотерапии, показатели активности АЛТ соответствовали показателям, зарегистрированным у пациентов, 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 Викеира Пак, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы в 10 раз.

Риск, связанные с одновременным применением рибавирина

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

Риск, 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 Викеира Пак, либо со вспомогательными веществами препарата.

В Таблице 4 (раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») 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 Викайра Пак и во время курса терапии; рекомендован мониторинг побочных реакций, связанных с приемом препаратов, применяемых совместно с активными и вспомогательными веществами препарата Викайра Пак.

Использование совместно с флутиказоном

Флутиказон — глюкокортикостероид, метаболизирующийся посредством изофермента СУР3А.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Викайра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента СУР3А4. Совместное применение ингаляционных глюкокортикостероидов, метаболизирующихся посредством изофермента СУР3А, может увеличить системное воздействие глюкокортикостероидов; были зарегистрированы случаи возникновения синдрома Кушинга и последующего подавления функции надпочечников препаратами, содержащими ритонавир. Совместное применение препарата Викайра Пак и глюкокортикостероидов, в частности для длительной терапии, следует начинать только в случае, если потенциальная польза лечения перевешивает риск системных эффектов глюкокортикостероидов.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Викайра Пак не требуется. Безопасность и эффективность препарата Викайра Пак у пациентов, инфицированных гепатитом С, со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью) не была установлена; не рекомендуется применять препарат Викайра Пак со средней степенью печеночной недостаточности. Препарат Викайра Пак противопоказан у пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью). Препарат Викайра Пак не рекомендуется для применения у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. *Риск развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1 у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1*

Ритонавир, который входит в состав препарата Викайра Пак, относится к ингибиторам протеазы ВИЧ-1 и может способствовать селекции аминокислотных замен, ассоциированных с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викайра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1.

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 1а 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 1а). Один пациент с генотипом ВГС 1а 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, получающих 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, получающих омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир. В исследовании с возможностью обнаружить 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.

Форма выпуска

Таблеток набор, содержащий:

Омбитасвир — 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 омбитасвира + паритапревира + ритонавира, 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

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, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland Annagro, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland

Фасовщик, упаковщик и выпускающий контроль качества

ЭббВи Инк., США

1 N. Wokegan Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США AbbVie Inc., USA

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

Представительство в России: ООО «ЭббВи»

141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр.5, Химки Бизнес Парк.

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер регуляторного отдела

ООО «ЭббВи», Россия Ситуха С.Н.

USPI-19/12/2014