

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Викейра Пак

Регистрационный номер

ЛП-002965

Торговое наименование

Викейра Пак



Международное непатентованное 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

Действующее 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

Действующие 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, 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

J05AP52

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 ритонавир.

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 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»).

Резистентность

В клеточной культуре

Генотип 1

Устойчивость к паритапревиру и омбитасвиру контролируется генами NS3 и NS5A соответственно, выявленными в культуре клеток или идентифицированными в клинических исследованиях фаз IIb и III. Данные варианты были фенотипически охарактеризованы для соответствующих репликонов генотипов 1a или 1b.

В генотипе 1a замещения F43L, R155K, A156T и D168A/F/H/V/Y в NS3 ВГС снижают чувствительность к паритапревиру. В репликоне генотипа 1a активность паритапревира была снижена в 20, 37 и 17 раз при заменах F43L, R155K и A156T соответственно. Активность паритапревира снижалась в 96 раз заменой D168V и от 50 до 219 раз при каждой из других замен D168. Активность паритапревира в отношении ВГС генотипа 1a существенно не изменялась (изменение было менее или равно 3-кратному) одиночными заменами V36A/M, V55I, Y56H, Q80K или E357K. Двойные варианты, включая комбинации V36LM, F43L, Y56H, Q80K или E357K с R155K или с заменой D168, дополнительно снижают активность паритапревира в 2-3 раза по сравнению с одиночной заменой R155K или D168. В репликоне

генотипа 1b активность паритапревира снижалась в 76, 159 и 337 раз при замене D168A, D168H, D168V и D168Y соответственно. Оценить изолированную замену Y56H было невозможно из-за плохой репликационной способности, однако комбинация Y56H и D168A/V/Y снижала активность паритапревира от 700 до 4118 раз.

В генотипе 1a замещения M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N и M28V + Q30R в NS5A ВГС снижают восприимчивость к омбитасвиру. В репликоне генотипа 1a активность омбитасвира была снижена в 896, 58 и 243 раза по сравнению с заменами M28T/V и H58D соответственно, а также в 1326, 800, 155 раз и от 1675 до 66 740 раз заменой Q30E/R, L31V и Y93C/H/N соответственно. Y93H, Y93N или M28V в сочетании с Q30R снижали активность омбитасвира более чем в 42 802 раза. В генотипе 1b замены L28T, L31F/V, а также Y93H отдельно или в сочетании с L28M, R30Q, L31F/M/V или P58S в NS5A ВГС снижали чувствительность к омбитасвиру. В репликоне генотипа 1b активность омбитасвира снижалась менее чем в 10 раз при вариациях аминокислот в позициях 30 и 31. Активность омбитасвира была снижена в 661, 77, 284 и 142 раза по сравнению с генотипом 1b при замене L28T, Y93H, R30Q в комбинации с Y93H и L31M в комбинации с Y93H соответственно. Все другие двойные замены Y93H в сочетании с заменами в положениях 28, 31 или 58 снижали активность омбитасвира более чем в 400 раз.

Генотип 4

В генотипе 4a была фенотипически охарактеризована резистентность к паритапревиру или омбитасвиру по вариантам в NS3 или NS5A соответственно (определение в клеточной культуре). Замены R155C, A156T/V и D168H/V в NS3 ВГС снижают чувствительность к паритапревиру в 40-332 раза. Замена L28V в NS5A ВГС снизила восприимчивость к омбитасвиру в 21 раз.

Перекрестная резистентность

Перекрестная резистентность может наблюдаться у ингибиторов NS5A, ингибиторов протеазы NS3/4A и нуклеозидных ингибиторов NS5B по классам. Влияние предыдущего опыта лечения омбитасвиром, паритапревиром или дасабувиром на эффективность других ингибиторов NS5A, ингибиторов протеазы NS3/4A или ингибиторов NS5B не изучалось.

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)
Омбитасвир	127 (31)	1420 (36)
Паритапревир	1470 (87)	6990 (96)
Ритонавир	1600 (40)	9470 (41)

AUC₂₄ – значение для омбитасвира, паритапревира и ритонавира; AUC₁₂ – 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 и паритапревира при совместном применении с ритонавиром составляла 48 % и 53 % соответственно. 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 Викеира 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 Викеира Пак изучались с помощью паритапревира, омбитасвира, ритонавира и дасабувира, меченных изотопом углерода C₁₄.

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 C₁₄) 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 C₁₄) 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 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 перорального раствора 600 мг ритонавира (меченного изотопом углерода C₁₄) 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 C₁₄), около 94,4 % изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (около 2 %) в моче.

26 % изотопа 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 C₁₄), около 90,2 % изотопа было обнаружено в кале и незначительное количество (1,91 %) в моче. 87,8 % изотопа 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 C₁₄) со 100 мг ритонавира, около 88 % изотопа было обнаружено в кале и незначительное количество (8,8 %) в моче.

1,1 % изотопа 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 C₁₄) в виде раствора для приема внутрь – 86,4 % изотопа 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 Викеира Пак в зависимости от расы и этнической принадлежности.

Нарушение функции печени

Фармакокинетику однократной дозы омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира оценивали у пациентов, не страдающих ВГС, с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью; 5–6 баллов), нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью; 7–9 баллов) и тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью; 10–15 баллов).

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести значения показателя «площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) для омбитасвира, паритапревира и ритонавира были снижены на 8 %, 29 % и 34 % соответственно, в то время как значение AUC дасабувира было увеличено на 17 %.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести значения AUC омбитасвира, ритонавира и дасабувира были снижены на 30 %, 30 % и 16 % соответственно, в то время как значение AUC паритапревира было увеличено на 62 %.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с тяжелым нарушением функции печени значения AUC паритапревира, ритонавира и дасабувира были увеличены на 945 %, 13 % и 325 % соответственно, в то время как значение AUC омбитасвира было снижено на 54 %.

Нарушение функции почек

Фармакокинетику однократной дозы омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира оценивали у пациентов, не страдающих ВГС, с легким (клиренс креатинина (ККр: 60–89 мл/мин), средним (ККр: 30–59 мл/мин) и тяжелым (ККр: 15–29 мл/мин) нарушением функции почек.

В целом, изменения в экспозиции омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира у пациентов, не страдающих ВГС, с легким, средним и тяжелым нарушением функции почек не имеют клинического значения. Данные по фармакокинетике при применении препарата Викеира Пак у пациентов, не страдающих ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек у пациентов с легким нарушением функции почек значения AUC паритапревира, ритонавира и дасабувира были увеличены на 19 %, 42 % и 21 % соответственно, в то время как значение показателя AUC омбитасвира оставалось неизменным.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести значения AUC паритапревира, ритонавира и дасабувира были увеличены на 33, 80 и 37 % соответственно, в то время как значение AUC омбитасвира оставалось неизменным.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек у пациентов с тяжелым нарушением функции почек значения AUC паритапревира, ритонавира и дасабувира были увеличены на 45 %, 114 % и 50 % соответственно, в то время как значение AUC омбитасвира оставалось неизменным.

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
- дронедазон
- амиодарон
- астемизол, терфенадин
- колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью)
- дизопирамид
- алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин)
- фузидовая кислота
- ловастатин, симвастатин, аторвастатин
- мидазолам и триаололам (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

– митотан

– рифампицин

– препараты зверобоя (Зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*)

Ингибиторы изофермента CYP3A4:

– кобицистат

– индинавир

– лопинавир/ритонавир

– саквинавир

– типранавир

– итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол

– кларитромицин, телитромицин

– кониваптан

Ингибиторы изофермента CYP2C8:

– гемфиброзил

Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов:

– ломитапид

Противоопухолевые препараты:

– апалутамид

- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Совместное применение препарата Викейра Пак и флутиказона, или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4.
- Совместное применение с антиаритмическими препаратами.

- Совместное применение *не рекомендуется* со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
 - дарунавир (у пациентов с резистентностью к ингибиторам протеазы)
 - флувастатин
 - питавастатин
 - эверолимус
 - сиролимус (за исключением случаев, когда польза превышает риск)
 - такролимус (за исключением случаев, когда польза превышает риск).
- Следует применять *с осторожностью* со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
 - репаглинид
 - сульфасалазин
 - эритромицин
 - тразодон
 - фексофенадин
 - дилтиазем
 - верапамил.

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 Викеира Пак следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости, обоснованной клинической ситуацией.

Совместное применение с рибавирином

Одновременный прием препарата Викеира 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 препаратом Викеира 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 Викеира 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. Не следует ломать, жевать или растворять таблетки.

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 компенсированным циррозом	Викайра Пак + рибавирин	24 недели**
Генотип 1b, без цирроза	Викайра 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 c компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викейра Пак	12 недель
<p><i>Примечания:</i></p> <p>* Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у пациентов с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.</p> <p>** Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.</p>		

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 в 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

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

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 0,2 % (5/2044). 4,8 % (99/2044) пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций.

Применение препарата Викайра Пак без рибавирина

У пациентов, получавших препарат Викайра Пак без рибавирина, побочные реакции, обычно связанные с приемом рибавирина (например, тошнота, бессонница, анемия), наблюдались менее часто. Ни одного пациента (0/588), полностью прекратившего лечение из-за побочных реакций, выявлено не было.

Профиль безопасности препарата Викайра Пак у пациентов без цирроза был таким же, как и у пациентов с компенсированным циррозом, за исключением транзиторной гипербилирубинемии при одновременном приеме с рибавирином.

В Таблице 3 перечислены нежелательные реакции, причинно-следственную связь которых нельзя исключить в связи с применением препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином или без него.

Большинство побочных реакций, представленных в таблице 3, были легкой степени тяжести (1 класс).

Ниже приведены нежелательные реакции согласно системно-органным классам и 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 ($<1/10000$).

Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные при применении препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином или без него

Частота	Викайра Пак + рибавирин* (N = 2044)	Викайра Пак (N = 588)
---------	---	--------------------------

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Часто	анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы		
Частота неизвестна	Анафилактические реакции	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Нечасто	обезвоживание	
Нарушения со стороны психики		
Очень часто	бессонница	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	тошнота, диарея	
Часто	рвота	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		
Частота неизвестна	Декомпенсация функции печени и печёночная недостаточность	Декомпенсация функции печени и печёночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	зуд	
Часто		зуд
Редко	отек Квинке	отек Квинке
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Очень часто	слабость, усталость	
* Данные с учетом всех пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 в исследованиях фазы 2 и 3, включая пациентов с циррозом печени. Примечание: отклонения лабораторных показателей приведены в таблице 4.		

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Изменения отдельных лабораторных показателей приведены в Таблице 4. Данные представлены в виде таблицы для более удобного восприятия; прямые сравнения не должны проводиться для результатов исследований, отличающихся по дизайну.

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

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 (%)	Викейра Пак 12 недель N = 509 n (%)	Викейра Пак + рибавирин 12 или 24 недели N = 380 n (%)
АЛТ (аланинаминотрансфераза)			
> 5-20 × верхняя граница нормы* (3 степень)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × верхняя граница нормы (4 степень)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Гемоглобин			
< 10-8 г/дл (2 степень)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 8-6,5 г/дл (3 степень)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 6,5 г/дл (4 степень)	0	0	1/380 (0,3 %)
Общий билирубин			
> 3-10 × верхняя граница нормы (3 степень)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × верхняя граница нормы (4 степень)	1/765 (0,1 %)	0	0

степень)			
* – верхняя граница нормы в соответствии с лабораторными данными.			

Повышение активности АЛТ в сыворотке крови

В ходе клинических исследований с применением препарата Викайра Пак с рибавирином и без него, 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 26 %. Применение препарата Викайра Пак с данными препаратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Не наблюдалось увеличение частоты случаев клинически значимого увеличения активности АЛТ среди женщин, получавших другие эстрогены (например, эстрадиол и конъюгированные эстрогены) в качестве гормоно-заместительной терапии. Как правило, это явление протекало бессимптомно, и, как правило, проявлялось в течение первых 4 недель лечения (в среднем 20 дней, диапазон 8-57 дней) и разрешалось по мере продолжения терапии. 2 пациента прекратили прием препарата Викайра Пак из-за повышенного уровня АЛТ, 1 из этих пациентов принимал этинилэстрадиол. 3 пациента временно прекратили прием препарата Викайра Пак на срок 1-7 дней, 1 из этих пациентов принимал этинилэстрадиол. Большинство случаев повышения активности АЛТ носило временный характер и разрешалось самостоятельно на фоне продолжения терапии. Повышение активности АЛТ, как правило, не было связано с повышением концентрации билирубина. Цирроз не был фактором риска для повышения активности АЛТ.

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 первой неделе 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 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 $> 3 \times$ 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 аминотрансферазы.

У пациентов с гипербилирубинемией не отмечалось сопутствующего увеличения активности аминотрансфераз.

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/ $мм^3$ и 62 клеток/ $мм^3$ 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/ $мм^3$ 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 препарат 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 Вике́йра Пак у реципиентов трансплантата печени

Общий профиль безопасности у реципиентов трансплантата печени, инфицированных ВГС, которые принимали препарат Вике́йра Пак в сочетании с рибавирином (в дополнение к иммунодепрессантам), был аналогичен профилю безопасности у пациентов, принимавших препарат Вике́йра Пак в сочетании с рибавирином в фазе 3 клинических исследований, хотя частота некоторых побочных реакций увеличивалась. 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 Вике́йра Пак у пациентов с ВГС генотипа 1 с циррозом или без цирроза печени с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе

В ходе клинического исследования RUBY-I с участием 68 пациентов с гепатитом С генотипа 1 с циррозом или без цирроза печени 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). Средний исходный уровень гемоглобина составил 12,1 г / дл, а среднее снижение уровня гемоглобина к концу лечения для пациентов, принимавших рибавирин, составило 1,2 г / дл. В 39 из 50 случаев применения препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином, требовалось временное прекращение приема рибавирина, и в 11 из 50 случаев проводилась терапия эритропоезином. У 4 пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина < 8 г/дл. 2 пациентам потребовалось переливание крови. У 18 пациентов с гепатитом С генотипа 1b, которые не принимали рибавирин, анемия не наблюдалась.

У 18 пациентов с гепатитом С генотипов 1a и 4, не принимающих рибавирин, не наблюдалось случаев анемии.

Пострегистрационные нежелательные явления

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время пострегистрационного применения препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином или без него.

Нежелательные явления приведены согласно системно-органным классам. Частота встречаемости неизвестна:

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема.

Дети

Профиль безопасности применения препарата Викайра Пак у детей до 18 лет установить невозможно, т.к. отсутствуют соответствующие данные.

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

Лекарственные препараты, метаболизируемые с помощью изофермента CYP3A4

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 данных 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. разделы «Противопоказания», «С осторожностью» и таблицу 5).

Субстраты изофермента CYP3A, которые оценивались в исследованиях лекарственных взаимодействий, и которые могут потребовать коррекции дозы и/или мониторинга клинических показателей, включают циклоспорин, сиролimus, такролимус, амлодипин, рилпивирин и алпразолам (см. таблицу 5). Примеры других субстратов CYP3A4, которые могут потребовать коррекции дозы и/или мониторинга клинических показателей, включают блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин) и тразодон. Несмотря на то, что бупренорфин и золпидем также метаболизируются с помощью изофермента CYP3A, в исследованиях лекарственных взаимодействий было показано, что при их одновременном применении с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром корректировки дозы не требуется (см. таблицу 5).

Лекарственные препараты, переносимые транспортными белками OATP и OCT1

Паритапревир является ингибитором печеночных белков-переносчиков OATP1B1 и OATP1B3, а паритапревир и ритонавир – OATP2B1. Ритонавир – ингибитор OCT1 *in vitro*, однако клиническое значение данного факта неизвестно. Совместный прием омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира с препаратами, которые являются субстратами OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 или OCT1, может повышать плазменные концентрации этих субстратов транспортных белков, и потенциально вызывать необходимость коррекции доз препаратов или проведения клинического контроля. К таким лекарственным препаратам относят некоторые статины (см. таблицу 5), фексофенадин, репаглинид и антагонисты рецепторов ангиотензина II (например, валсартан).

Субстратами OATP1B1/3 являлись правастатин и розувастатин, которые оценивались в исследованиях лекарственных взаимодействий (см. таблицу 5).

Лекарственные препараты, транспортируемые белками BCRP

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 BCRP может повышать плазменные концентрации этих субстратов транспортных белков, и потенциально вызывать необходимость изменения доз препаратов или проведения клинического контроля. Такими лекарственными препаратами являются сульфасалазин, иматиниб и некоторые статины (см. таблицу 5).

Субстратом BCRP являлся розувастатин, который оценивался в исследованиях лекарственных взаимодействий (см. таблицу 5).

Лекарственные препараты, транспортируемые P-gp в кишечнике

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 омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир.

Лекарственные препараты, метаболизируемые путем глюкуронизации (UGT1A1)

Омбитасвир, паритапревир и дасабувир являются ингибиторами фермента UGT1A1. Одновременное применение препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно ферментом UGT1A1, приводит к повышению их концентрации в плазме крови. Для лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом (например, левотироксин) рекомендован плановый мониторинг клинических показателей. Особые указания по применению ралтегравира и бупренорфина, которые оценивались в исследованиях лекарственных взаимодействий, указаны также в таблице 5.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C19

Совместный прием препарата Викебра Пак с лекарственными препаратами (например, лансопризол, эзомеппризол, s-мефенитоин), которые подвергаются метаболизму CYP2C19, может снижать их экспозицию, что может требовать коррекции дозы и клинического наблюдения.

Субстратами изофермента CYP2C19 являлись омепразол и эсциталопрам, которые оценивались в исследованиях лекарственных взаимодействий (см. таблицу 5).

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Прием препарата Викеяра Пак не влияет на экспозиции варфарина, субстрата изофермента CYP2C9. Для других субстратов изофермента CYP2C9 (НПВП, например, ибупрофен; противодиабетические препараты, например, глимепирид, глипизид) в большинстве случаев коррекция дозы не требуется.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментами CYP2D6 или CYP1A2

Прием препарата Викеяра Пак не влиял на экспозицию субстрата изофермента CYP2D6 / CYP1A2, дулоксетина. Экспозиция циклобензаприна, субстрата изофермента CYP1A2, снижалась. Для других субстратов изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацина, циклобензаприна, теофиллина и кофеина) могут потребоваться коррекция дозы или мониторинг клинических показателей. Для субстратов изофермента CYP2D6 (например, дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) в большинстве случаев коррекция дозы не требуется.

Лекарственные препараты, выводимые через почки с помощью транспортных белков

Омбитасвир, паритапревир, дасабувир и ритонавир не ингибируют переносчика органических анионов (OAT1) *in vivo*, что показано отсутствием взаимодействия с тенофовиром (субстрат OAT1). Исследования *in vitro* показали, что омбитасвир, паритапревир, дасабувир и ритонавир в клинически значимых концентрациях не ингибируют переносчиков органических катионов (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.

Лекарственные препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4

Совместный прием препарата Викеяра Пак с мощными ингибиторами изофермента CYP3A может привести к повышению концентрации паритапревира в плазме (см. таблицу 5).

Индукторы ферментов

Совместный прием препарата Викайра Пак с препаратами, которые индуцируют изофермент СУР3А, ведет к ожидаемому снижению концентрации дасабувира, паритапревира, омбитасвира и ритонавира в плазме крови и снижают их терапевтический эффект.

Индукторы ферментов, одновременное применение с которыми противопоказано, приведены в таблице 5.

Лекарственные препараты, ингибирующие изофермент СУР3А4 и белки-транспортеры

Паритапревир выводится путем СУР3А4-опосредованного метаболизма и с желчью (субстрат печеночных белков-транспортеров ОАТР1В1, Р-gp и ВСРР). При применении препарата Викайра Пак с лекарственными препаратами, которые одновременно являются умеренными ингибиторами СУР3А4 и ингибиторами множественных белков-транспортеров (Р-gp, ВСРР и/или ОАТР1В1 / ОАТР1В3), следует проявлять осторожность. Эти лекарственные препараты могут приводить к клинически значимому повышению экспозиции паритапревира (например, ритонавир с атазанавиром, эритромицин, дилтиазем или верапамил).

Лекарственные препараты, ингибирующие белки-транспортеры

Мощные ингибиторы Р-gp, ВСРР, ОАТР1В1 и/или ОАТР1В3 могут потенциально увеличивать концентрации паритапревира. При ингибировании данных белков-транспортеров не ожидается клинически значимого увеличения концентрации омбитасвира и дасабувира в плазме.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

Если препарат Викайра Пак применяется совместно с антагонистом витамина К, рекомендуется проводить тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (INR). Это связано с возможными изменениями функции печени во время лечения препаратом Викайра Пак.

В Таблице 5 приведены рекомендации по совместному применению препарата Викайра Пак с некоторыми другими препаратами.

Если пациент уже принимает лекарственный(ые) препарат(ы) или начинает прием лекарственного препарата на фоне приема препарата Викайра Пак и при этом ожидается лекарственное взаимодействие, то следует рассмотреть возможность коррекции дозы

одновременно принимаемого(ых) препарата(ов) или надлежащий мониторинг клинических показателей (таблица 5).

Если на фоне лечения препаратом Викейра Пак применена коррекция дозы совместно применяемых лекарственных препаратов, их дозы следует пересмотреть по окончании терапии препаратом Викейра Пак.

В таблице 5 приведено соотношение минимальных средних квадратичных значений (90 % доверительный интервал) влияния препарата Викейра Пак на концентрацию совместно применяемых лекарственных препаратов.

Направление стрелки указывает на направление изменения концентрации в плазме (C_{max} и AUC) паритапревира, омбитасвира, дасабувира и совместно применяемого лекарственного препарата (\uparrow = увеличение (более чем на 20 %), \downarrow = снижение (более чем на 20 %), \leftrightarrow = нет изменения или изменение менее чем на 20 %). Список не является полным.

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

Класс совместно применяемого лекарственного препарата /название препарата	Влияние на концентрацию	Комментарии
Антиаритмические препараты		
Дигоксин онократный прием дозы 0,5 мг	\leftrightarrow дигоксин \leftrightarrow омбитасвир \leftrightarrow паритапревир \leftrightarrow дасабувир	Несмотря на то, при однократном приеме дигоксина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг сывороточных концентраций дигоксина.
Амиодарон Хинидин Дронедарон Ранолазин Дизопирамид	Не изучено, предположительно: \uparrow амиодарон \uparrow хинидин \uparrow дронедарон \uparrow ранолазин \uparrow дизопирамид	Совместное применение противопоказано.
Антибиотики (системное введение)		
Кларитромицин, Телитромицин	Не изучено, предположительно: \uparrow кларитромицин \uparrow телитромицин	Совместное применение противопоказано.

		↑ паритапревир ↑ дасабувир	
Эритромицин		Не изучено, предположительно: ↑ эритромицин ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью, так как совместное применение может привести к повышению концентраций эритромицина и паритапревира.
Фузидовая кислота		Не изучено, предположительно: ↑ фузидовая кислота	Совместное применение противопоказано.
Сульфаметоксазол Триметоприм 800/160 мг 2 раза в день		↑ сульфаметоксазол ↑ триметоприм ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↑ дасабувир	Коррекция дозы препарата Викейра Пак не требуется.
Противоопухолевые препараты/ингибиторы киназы			
Энзалутамид Митотан		Не изучено, предположительно: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Иматиниб		Не изучено, предположительно: ↑ иматиниб	Рекомендован клинический мониторинг и сниженные дозы иматиниба.
Энкорафениб Фостаматиниб Ибрутиниб Ивосидениб		Не изучено, предположительно: ↑энкорафениб ↑фостаматиниб ↑ибрутиниб ↑ивосидениб	Совместное применение с данными противоопухолевыми препаратами/ингибиторами киназы могут повысить риск развития нежелательных явлений. Следует внимательно изучить инструкции по применению указанных препаратов на предмет взаимодействия с сильными ингибиторами CYP3A.
Антикоагулянты			
Варфарин однократный прием дозы 5 мг и других антагонистов витамина К		↔ R-варфарин ↔ S-варфарин ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Несмотря на то, что не ожидается изменений в фармакокинетике варфарина при однократном приеме, рекомендуется вести мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) для всех антагонистов витамина К. Это

			связано с возможным изменением функций печени во время терапии препаратом Викейра Пак.
Дабигатран		Не изучено, предположительно: ↑ дабигатран	Совместное применение с препаратом Викейра Пак может привести к повышению концентраций дабигатрана в плазме.
Противогрибковые препараты			
Кетоконазол 400 мг 1 раз в сутки		↑ кетоконазол ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Вориконазол		Не изучено, предположительно у быстрых метаболизаторов изофермента CYP2C19: ↓ вориконазол ↑ паритапревир ↑ дасабувир Не изучено, предположительно у медленных метаболизаторов изофермента CYP2C19: ↑ вориконазол ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Итраконазол Позаконазол		Не изучено, предположительно: ↑ итраконазол ↑ позаконазол ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов			
Амлодипин 5 мг однократно		↑ амлодипин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Дозу амлодипина следует уменьшить на 50 % и проводить клинический мониторинг пациентов.
Дилтиазем Верапамил		Не изучено, предположительно:	Следует применять с осторожностью из-за предположительного повышения концентрации

		↑ дилтиазем, верапамил ↑ паритапревир ↑/ ↔ дасабувир	паритапревир. Рекомендуется снизить дозу блокаторов «медленных» 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		Не изучено, предположительно: ↑ флутиказон	Совместное применение препарата Вике́йра Пак с ингаляционным либо назальным флутиказоном может привести к повышению концентрации флутиказона. Совместное применение препарата Вике́йра Пак с флутиказоном в течение длительного времени следует назначать только в случае, если потенциальная польза превышает риск при применении системных глюкокортикостероидов.
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол/ норгестимат 0,035/0,25 мг 1 раз в сутки		↔ этинилэстрадиол ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир Метаболиты норгестимата: ↑ норгестрел ↑ норэргестромин	Противопоказано применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов с препаратом Вике́йра Пак.
Норэтиндрон (прогестинный пероральный контрацептив) 0,35 мг 1 раз в сутки		↔ норэтиндрон ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы не требуется ни для норэтиндрона, ни для препарата Вике́йра Пак.
Диуретики			
Фуросемид 20 мг однократно		↑ фуросемид ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами. Допускается снижение дозы фуросемида до 50 % в зависимости от клинического ответа. Коррекция дозы препарата Вике́йра Пак не требуется.
Антагонисты рецепторов ГнРГ			
Элаголикс		Не изучено, Предположительно	Совместное применение препарата Вике́йра Пак и элаголикс 200 мг 2

	↑элаголикс	раза в сутки в течение более 1 месяца не рекомендуется. Совместное применение препарата Викайра Пак и элаголикс 150 мг 1 раз в сутки должно быть ограничено курсом терапии не более 6 месяцев.
Противовирусные (ВИЧ) средства: ингибиторы протеазы		
Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки (одновременно с препаратом Викайра Пак)	↔ атазанавир ↓ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Препарат Викайра Пак и атазанавир 300 мг один раз в сутки, принятых одновременно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира (ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем атазанавира). Коррекция дозы препарата Викайра Пак не требуется. Также при совместном применении препарата Викайра Пак и атазанавира может повышаться концентрация билирубина в крови, особенно когда в схему терапии гепатита С включен рибавирин.
Атазанавир/ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки (через 12 часов после приема препарата Викайра Пак)	↔ атазанавир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Препарат Викайра Пак и атазанавир 300 мг один раз в сутки, принятых одновременно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира (ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем атазанавира). Рекомендуемая доза атазанавира 300 мг 1 раз в сутки, без ритонавира, при его одновременном применении с препаратом Викайра Пак (доза ритонавира, содержащаяся в препарате Викайра Пак, обеспечит усиление фармакокинетических свойств атазанавира). Данную схему можно использовать при отсутствии выраженной устойчивости к ИП (т. е. при малом количестве ассоциированных с атазанавиром мутаций резистентности). Для препарата Викайра Пак коррекции дозы не требуется. Комбинированное лечение
Дарунавир 800 мг 1 раз в сутки (одновременно с препаратом Викайра Пак)	↓ дарунавир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Препарат Викайра Пак и дарунавир должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира (ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем дарунавира) Рекомендуемая доза дарунавира 800 мг 1 р/сут, без ритонавира, при его одновременном применении с препаратом Викайра Пак (доза ритонавира, содержащаяся в препарате Викайра Пак, обеспечит усиление фармакокинетических свойств дарунавира). Данную схему можно использовать при отсутствии выраженной устойчивости к ИП (т. е. при малом количестве ассоциированных с дарунавиром мутаций резистентности). Для препарата Викайра Пак коррекции дозы не требуется. Комбинированное лечение
Дарунавир /ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки	↔ дарунавир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Препарат Викайра Пак и дарунавир 600 мг 2 раза в сутки, принятых одновременно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира (ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем дарунавира) Рекомендуемая доза дарунавира 600 мг 2 раза в сутки, без ритонавира, при его одновременном применении с препаратом Викайра Пак (доза ритонавира, содержащаяся в препарате Викайра Пак, обеспечит усиление фармакокинетических свойств дарунавира). Данную схему можно использовать при отсутствии выраженной устойчивости к ИП (т. е. при малом количестве ассоциированных с дарунавиром мутаций резистентности). Для препарата Викайра Пак коррекции дозы не требуется. Комбинированное лечение
Дарунавир /ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки (через 12 часов после приема перпарата Викайра Пак)	↑ дарунавир ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Препарат Викайра Пак и дарунавир 800 мг 1 раз в сутки, принятых одновременно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира (ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем дарунавира) Рекомендуемая доза дарунавира 800 мг 1 р/сут, без ритонавира, при его одновременном применении с препаратом Викайра Пак (доза ритонавира, содержащаяся в препарате Викайра Пак, обеспечит усиление фармакокинетических свойств дарунавира). Данную схему можно использовать при отсутствии выраженной устойчивости к ИП (т. е. при малом количестве ассоциированных с дарунавиром мутаций резистентности). Для препарата Викайра Пак коррекции дозы не требуется. Комбинированное лечение

		дарунавиром и препаратом Викайра Пак у пациентов с выраженной устойчивостью к ИП не рекомендуется.
Лопинавир /ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки ¹	↔ лопинавир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Совместное применение лопинавира/ритонавира и препарата Викайра Пак противопоказано.
Индинавир Саквинавир Типранавир	Не изучено, предположительно ↑ паритапревир	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (ВИЧ) средства: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Рилпивирин 25 мг 1 раз в сутки утром во время еды ²	↑ рилпивирин ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↔ дасабувир	Одновременное применение препарата Викайра Пак с рилпивиринем 1 раз в сутки следует рассматривать лишь у пациентов без известного удлинения интервала QT в анамнезе и при отсутствии совместно применяемых препаратов, способных к нему привести. При использовании этой комбинации следует проводить непрерывный мониторинг ЭКГ. Для препарата Викайра Пака коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз / эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат 600/300/200 мг 1 раз в день	Одновременное применение схем лечения на основе эфавиренза (индуктор ферментов) с паритапревиром / ритонавиром + дасабувир приводило к повышению активности АЛТ и, таким образом, к раннему прекращению участия в исследовании.	Совместное применение с эфавирензом противопоказано.
Невиррапин Этравирин	Не изучено, предположительно: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (ВИЧ) средства: ингибиторы переноса цепи интегразой		

Долутеграви 50 мг 1 раз в сутки	↑ долутеграви ↔ омбитасви ↔ паритапреви ↔ дасабуви	Коррекция дозы долутеграви не требуется при совместном применении с препаратом Викайра Пак.
Ралтеграви 400 мг 2 раза в сутки	↑ ралтеграви Не наблюдалось изменений концентраций дасабуви, паритапреви, омбитасви	Не требуется коррекция доз ралтеграви или препарата Викайра Пак.
Противовирусные (ВИЧ) средства: нуклеозидные ингибиторы		
Абакави/ламивудин 600/300 мг 1 раз в сутки	↔ абакави ↓ ламивудин ↔ омбитасви ↔ паритапреви ↔ дасабуви	Коррекция дозы абакави или ламивудина не требуется при совместном применении с препаратом Викайра Пак.
Эмтрицитабин/тенофови 200 мг 1 раз в сутки / 300 мг 1 раз в сутки	↔ эмтрицитабин ↔ тенофови ↔ омбитасви ↓ паритапреви ↔ дасабуви	Не требуется коррекция доз эмтрицитабина/ тенофови или препарата Викайра Пак.
Противовирусные (ВИЧ) средства: фармакокинетические усилители		
Совместная терапия с кобицистатом	Не изучено, предположительно: ↑ омбитасви ↑ паритапреви ↑ дасабуви	Совместное применение противопоказано.
Противовирусные (вирус гепатита С) средства		
Софосбуви 400 мг 1 раз в сутки	↑ софосбуви ↑ GS-331007 ↔ омбитасви ↔ паритапреви ↔ дасабуви	Коррекция дозы софосбуви не требуется при одновременном применении с препаратом Викайра Пак.
Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА)		
Розувастатин 5 мг 1 раз в сутки	↑ розувастатин ↔ омбитасви ↑ паритапреви ↔ дасабуви	Максимальная суточная доза розувастатина – 5 мг в сутки. Не требуется коррекция дозы препарата Викайра Пак.
Правастатин 10 мг 1 раз в сутки	↑ правастатин ↔ омбитасви ↔ дасабуви ↔ паритапреви	Следует снизить дозу правастатина на 50 %. Коррекция дозы препарата Викайра Пак не требуется.

Флувастатин Питавастатин	Не изучено, предположительно: ↑ флувастатин ↑ питавастатин	Совместное применение не рекомендовано. Рекомендуется временное приостановление терапии флувастатином и питавастатином на время лечения препаратом Викејра Пак. Если применение статинов необходимо в течение всего периода терапии, то необходимо, по возможности, снизить дозу флувастатина или питавастатина.
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин	Не изучено, предположительно: ↑ ловастатин ↑ симвастатин ↑ аторвастатин	Совместное применение противопоказано.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин 30 мг 1 раз в день ³	↑ циклоспорин ↔ омбитасвир ↑ паритапревир ↓ дасабувир	В начале схемы совместного применения с препаратом Викејра Пак, необходимо назначить 1/5 от общей суточной дозы циклоспорина 1 раз в день. Необходимо вести мониторинг концентрации циклоспорина и корректировать дозу и/или частоту применения по мере необходимости. Не требуется коррекция дозы препарата Викејра Пак.
Такролимус 2 мг однократно ¹	↑ такролимус ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не рекомендуется совместное применение такролимуса и препарата Викејра Пак за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если такролимус и препарат Викејра Пак применяются совместно, такролимус не следует назначать в день начала приема препарата Викејра Пак. Начиная со следующего дня после начала приема препарата Викејра 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»).
		Мониторинг концентраций такролимуса в крови должен проводиться в начале и на

		протяжении совместного применения с препаратом Викайра Пак. Доза и/или частота применения должны быть скорректированы при необходимости. По окончании терапии препаратом Викайра Пак доза и/или частота применения такролимуса должны быть скорректированы на основании концентраций такролимуса в крови.
Эверолимус 0,75 мг однократно	↑ эверолимус ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Совместное применение эверолимуса с препаратом Викайра Пак не рекомендуется из-за значительного повышения концентрации эверолимуса в плазме, в связи с этим невозможно подобрать подходящую дозу для применения.
Сиролимус 0,5 мг однократно ⁵	↑ сиролимус ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Не рекомендуется совместное применение препарата Викайра Пак и сиролимуса, за исключением случаев когда польза от применения превышает возможный риск. В случае совместного применения сиролимуса с препаратом Викайра Пак следует применять 0,2 мг сиролимуса 2 раза в неделю (каждые 3 или 4 дня в одни и те же два дня недели). После начала лечения препаратом Викайра Пак, необходимо мониторировать концентрации сиролимуса в крови начиная с 4 по 7 день и до тех пор пока 3 последовательных результата анализа покажут стабильную концентрацию сиролимуса. Доза и частота применения сиролимуса должна быть скорректирована при совместном применении с препаратом Викайра Пак. Через 5 дней после завершения применения препарата Викайра Пак, следует возобновить применение сиролимуса по схеме, которая применялась до начала совместного применения с препаратом Викайра Пак. При этом, необходимо на рутинной основе контролировать

			концентрацию сиролимуса в плазме крови.
Миорелаксанты			
Каризопродол 250 мг однократно		↓ каризопродол ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы каризопродола не требуется. Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Циклобензаприн 5 мг однократно		↓ циклобензаприн ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы циклобензаприна не требуется. Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Ингаляционные агонисты бета-адренорецепторов длительного действия			
Салметерол		Не изучено, предположительно: ↑ салметерол	Совместное применение препарата Викейра Пак и салметерола противопоказано.
Гипогликемические средства			
Репаглинид		Не изучено, предположительно: ↑ репаглинид	Следует применять с осторожностью, возможно, потребуется снижение дозы репаглинида при совместном применении с препаратом Викейра Пак.
Наркотические анальгетики			
Парацетамол (прием фиксированной дозы гидрокодон / парацетамол) 300 мг однократно		↔ парацетамол ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы парацетамола не требуется при совместном применении с препаратом Викейра Пак.
Гидрокодон (прием фиксированной дозы гидрокодон / парацетамол) 5 мг однократно		↑ гидрокодон ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Требуется снижение дозы гидрокодона на 50% от рекомендуемой и/или клиническое наблюдение за пациентами при совместном применении с препаратом Викейра Пак.
Опиоиды			
Бупренорфин/налуксон 4-24 мг/1-6 мг 1 раз в сутки		↑ бупренорфин ↑ норбупренорфин ↑ налуксон ↔ паритапревир/ омбитасвир/дасабувир	Не требуется коррекция доз бупренорфина/налуксона и препарата Викейра Пак.

Метадон 20-120 мг 1 раз в неделю ⁸	↔ R-метадон ↔ S-метадон ↔ паритапревир/ омбитасвир/дасабувир	Не требуется коррекция доз метадона и препарата Викејра Пак
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки	↓ омепразол ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	В случае клинической необходимости, доза омепразола может быть увеличена. Коррекция дозы препарата Викејра Пак не требуется.
Эзомепразол Лансопразол	Не изучено, предположительно ↓ эзомепразол ↓ лансопразол	В случае клинической необходимости, дозы эзомепразола/лансопразола могут быть увеличены.
Седативные/снотворные лекарственные препараты		
Алпразолам 0,5 мг однократно	↑ алпразолам ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами. Допускается уменьшение дозы альпразолама в зависимости от клинического ответа. Коррекция дозы препарата Викејра Пак не требуется.
Диазепам 2 мг однократно	↓ диазепам ↓ нордизепам (метаболит диазепам) ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы диазепам не требуется. Увеличение дозы Доза может быть увеличена 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. При совместном применении мидазолама для парентерального введения с препаратом Викејра Пак необходим тщательное клиническое наблюдение за пациентами на предмет угнетения дыхания и/или длительной седации. Требуется коррекция дозы.
Золпидем 5 мг однократно	↔ золпидем ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется коррекция доз золпидема и препарата Викејра Пак.
Антипсихотические средства		
Кветиапин Пимозид Луразидон	Не изучено, предположительно:	Совместное применение противопоказано.

Механизм действия: ингибиторы СУР3А4 ритонавиром.	↑ кветиапин ↑ пимозид ↑ луразидон	
Альфа1-адреноблокаторы		
Алфузозин	Не изучено, предположительно: ↑ алфузозин	Совместное применение противопоказано.
Аминосалицилаты		
Сульфасалазин	Не изучено, предположительно: ↑ сульфасалазин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении с препаратом Викайра Пак.
Ангиотензин II рецепторов антагонисты		
Валсартан Лозартан Кандесартан	Не изучено, предположительно: ↑ антагонисты рецепторов ангиотензина II	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и снизить дозу антагонистов рецепторов ангиотензина II при совместном применении с препаратом Викайра Пак.
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин 200 мг 2 раз в сутки, с последующим приемом 200 мг 2 раза в сутки	↔ карбамазепин ↓ карбамазепин 10,11- эпоксид ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Фенобарбитал	Не изучено, предположительно: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Фенитоин	Не изучено, предположительно: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
S-мефенитоин	Не изучено, предположительно: ↓ S-мефенитоин	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и возможно потребует коррекция дозы мефенитоина.
Антидепрессанты		
Эсциталопрам	↔ эсциталопрам	Не требуется изменения дозы для

10 мг однократно	↑ S-десметил циталопрам ↔ омбитасвир ↔ дасабувир ↔ паритапревир	эсциталопрама.
Дулоксетин 60 мг однократно	↓ дулоксетин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменения дозы для дулоксетина и препарата Вике́йра Пак.
Тразодон	Не изучено, предположительно: ↑ тразодон	Следует с применять осторожностью. Возможно потребуется снижение дозы тразодона.
Антидиуретический гормон		
Кониваптан	Не изучено, предположительно ↑ кониваптан ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты		
Колхицин	Не изучено, предположительно: ↑ колхицин	Совместное применение противопоказано у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. У пациентов с нормальной функцией почек или печени, если требуется лечение препаратом Вике́йра Пак, рекомендовано снижение дозы колхицина или прерывание лечения колхицином.
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 Механизм действия: возможно увеличение системного воздействия дасабувира посредством ингибирования CYP2C8 и	↑ паритапревир C_{max} 1,21 (0,94-1,57) AUC 1,38 (1,18-1,61) ↑ дасабувир C_{max} 2,01 (1,71-2,38) AUC 11,25 (9,05-13,99)	Совместное применение противопоказано.

возможное увеличение системного воздействия паритапревира посредством ингибирования OATP1B1 гемфиброзиллом.			
Противотуберкулезные препараты			
Рифампицин		Не изучено, предположительно: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Антигликемические препараты: бигуаниды для приема внутрь			
Метформин 500 мг однократно		↓ метформин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Коррекция дозы метформина не требуется при совместном применении с препаратом Виейра Пак.
Антиагреганты			
Тикагрелор		Не изучено, предположительно: ↑ тикагрелор	Совместное применение противопоказано.
Алкалоиды спорыньи			
эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин		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.
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 коррекция дозы левотироксина.
1.	Лопинавир / ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки (прием в вечернее время) также применялся с препаратом Викайра Пак. Влияние на C_{max} и AUC препаратов прямого действия было идентично влиянию, наблюдаемому при применении лопинавира / ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с препаратом Викайра Пак.	
2.	В двух других группах данного исследования рилпивирин также принимался вечером с пищей и ночью через 4 часа после еды, совместно с препаратом Викайра Пак. Влияние на концентрацию рилпивирин в плазме было идентично влиянию, наблюдаемому при его приеме утром во время еды, совместно с препаратом Викайра Пак (см. таблицу выше).	
3.	Циклоспорин в дозе 100 мг принимался отдельно, в дозе 30 мг совместно с препаратом Викайра Пак. Показано нормализованное соотношение дозы циклоспорина при взаимодействии с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром или без дасабувира.	
4.	C_{12} : = концентрация через 12 часов после однократного приема эверолимуса.	
5.	Сиролимус 2 мг принимался отдельно, а также в дозе 0,5 мг совместно с препаратом Викайра Пак. Наблюдалось нормализованное по дозе соотношение сиролимуса при взаимодействии с препаратом Викайра Пак.	
6.	C_{24} : = концентрация в течение 24 часов после однократного приема циклоспорина, такролимуса или сиролимуса.	
7.	Такролимус в дозе 2 мг принимался отдельно, а также в дозе 2 мг совместно с препаратом Викайра Пак. Наблюдалось нормализованные по дозе соотношение такролимуса при взаимодействии с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром с дасабувиром или без дасабувира.	
8.	Нормализованные по дозе параметры были зафиксированы для метадона, бупренорфина и налоксона.	
<p><i>Примечание:</i> Применяемые дозы препарата Викайра Пак: омбитасвир 25 мг, паритапревир 150 мг, ритонавир 100 мг 1 раз в сутки и дасабувир 400 мг 2 раза в сутки или 250 мг 2 раза в сутки. Концентрация дасабувира в плазме после приема доз 400 мг и 250 мг одинакова. В исследованиях лекарственных взаимодействий, за исключением исследований взаимодействия с карбамазепином, гемфиброзилом, кетоконазолом и сульфаметоксазолом/триметопримом, препарат Викайра Пак применялся многократно.</p>		

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

Особые указания

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований препарата Вике́йра 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 Вике́йра Пак с рибавирином или без рибавирина. Следует прекратить прием препаратов, содержащих этинилэстрадиол, до начала применения препарата Вике́йра Пак. Во время курса терапии препаратом Вике́йра 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 Вике́йра 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 Вике́йра 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.

Не обязательно проводить рутинный мониторинг активности ферментов печени у пациентов без цирроза.

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 печеночной 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 аминотрансфераз 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 Викеира Пак противопоказан пациентам со средним 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 Викеира Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени.

Риски, связанные с одновременным применением рибавирина

В случае комбинированного применения препарата Викеира 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 Викеира 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 Викейра 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, сиролимусом и эверолимусом

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

Следует избегать совместного применения такролимуса или сиролимуса с препаратом Викейра Пак за исключением случаев, когда польза превышает риск. Если такролимус или сиролимус и препарат Викейра Пак применяются совместно, следует соблюдать осторожность (схему дозирования см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») Эверолимус не следует применять в связи с отсутствием подходящей дозы.

Мониторинг концентраций такролимуса или сиролимуса 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 или сиролимуса нежелательных явлений. Следует ознакомиться с инструкцией по применению такролимуса или сиролимуса 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 СYP3A4. Совместное применение ингаляционных глюкокортикостероидов, метаболизирующихся посредством изофермента СYP3A, может увеличить системное воздействие глюкокортикостероидов; были зарегистрированы случаи возникновения синдрома Кушинга и последующего подавления функции надпочечников препаратами, содержащими ритонавир. Совместное применение препарата Викеира 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 Викеира Пак с рибавирином или без рибавирина. Одновременное применение препарата Викеира 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 Викеира 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 Викеира Пак. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью одновременное применение колхицина с препаратом Викеира Пак противопоказано.

Одновременное применение со статинами

Симвастатин, ловастатин и аторвастатин противопоказаны.

Розувастатин

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

Питавастатин и флувастатин

Исследования взаимодействия флувастатина, питавастатина и препарата Викеира 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 правастатина/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 (нуклеозидные 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.

34 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. 31 из 34 пациентов, для которых были получены данные во временной точке SVR12 (97,1 %) достигли SVR12 (96,6 % у пациентов с генотипом 1a и 100% у пациентов с генотипом 1b). 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 эритропоетина (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.

Потенциально возможные эффекты противовирусных препаратов прямого действия (ППД) для лечения ВГС

У пациентов с сахарным диабетом, при применении препаратов прямого противовирусного действия для лечения ВГС, в результате симптоматической гипогликемии, могут наблюдаться улучшения показателей глюкозы.

У пациентов с сахарным диабетом, которые начинают терапию препаратами прямого противовирусного действия, уровень глюкозы должен тщательно контролироваться, особенно в течение первых 3 месяцев лечения. При необходимости, следует скорректировать схему лечения сахарного диабета. Врач, ответственный за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован, что пациент начал терапию препаратами прямого противовирусного действия.

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 добровольцев, 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.

Депрессия или психиатрическое заболевание

Сообщалось о случаях депрессии, реже – о суицидальных мыслях и попытках самоубийства в большинстве случаев при приеме препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином. Несмотря на то, что в некоторых случаях в анамнезе присутствовала депрессия, психиатрические заболевания и/или наркотическая зависимость, причинно-следственная связь с приемом препарата Викайра Пак не может быть исключена. Следует проявлять осторожность при применении препарата Викайра Пак у пациентов с депрессией или психиатрическим заболеванием в анамнезе. Пациентов и опекунов следует проинформировать о необходимости уведомлять лечащего врача о любых изменениях в поведении, настроении и о появлении суицидальных мыслей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Викайра Пак не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Производитель***Производитель готовой лекарственной формы***

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

Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland

Фасовщик (первичная упаковка)

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 (вторичная упаковка), 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 60064, USA

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс
(4942) 650-806

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

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам

ООО «ЭббВи», Россия

CCDS04890319



Ситуха С.Н.