Викейра Пак



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дасабувир; Омбитасвир
- Паритапревир
- Ритонавир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн мнн мнн] Википедия[мнн мнн мнн] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблеток набор.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, овальные, с гравировкой "AV2" на одной стороне (2 шт. в блистере).

	1 таб.
дасабувир натрия моногидрат	270.26 мг,
что соответствует содержанию дасабувира	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (типа Avicel PH101) - 103.04 мг, целлюлоза микрокристаллическая (типа Avicel PH102) - 104.72 мг, лактозы моногидрат - 47.3 мг, коповидон - 101.35 мг, кроскармеллоза натрия - 33.78 мг, кремния диоксид коллоидный - 4.05 мг, магния стеарат - 11.15 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II бежевый (Opadry II Beige) - 21 мг (поливиниловый спирт - 40%, титана диоксид - 21.55%, макрогол 3350 - 20.2%, тальк - 14.8%, железа оксид желтый - 3%, железа оксид красный - 0.35%, железа оксид черный - 0.1%).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "AV1" на одной стороне (2 шт. в блистере).

	1 таб.
омбитасвир гидрат (1 : 4.5)	13.6 мг,
что соответствует содержанию омбитасвира	12.5 мг
паритапревир дигидрат	78.5 мг,
что соответствует содержанию паритапревира	75 мг

ритонавир	50 мг

Вспомогательные вещества: коповидон - 849.2 мг, D-альфа-токоферола макрогола сукцинат - 42.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 10.8 мг, пропиленгликоля монолаурат - 10 мг, сорбитана лаурат - 33.3 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II розовый (Opadry II Pink) - 32.5 мг (поливиниловый спирт - 46.94%, макрогол 3350 - 23.7%, тальк - 17.36%, титана диоксид - 11.9%, железа оксид красный - 0.1%).

4 шт. (2+2) - блистеры (7) - пачки картонные (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат.

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 IC_{50} 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 нМ для генотипов 1a и 1b ВГС соответственно.

Паритапревир

Паритапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, которая необходима для протеолитического расщепления кодированного полипротеина ВГС (в зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и имеет важное значение для репликации вируса. Согласно биохимическому анализу, паритапревир ингибирует протеолитическую активность протеазы NS3/4A рекомбинантного генотипа ВГС 1a и 1b со значениями 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 C_{max} паритапревира в плазме крови и концентрацию паритапревира, измеряемую непосредственно перед приемом его очередной дозы, и увеличивает общую экспозицию препарата (т.е. AUC).

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} и AUC омбитасвира/паритапревира/ритонавира 25/150/100 мг при приеме 1 раз/сут в сочетании с дасабувиром 250 мг 2 раза/сут, 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 1 раз/сут в сочетании с дасабувиром 250 мг 2 раза/сут, 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)

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

Всасывание

Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир всасываются после приема внутрь при среднем T_{max} 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. C_{ss} для

комбинации достигается примерно через 12 дней применения.

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

Абсолютная биодоступность дасабувира составляла приблизительно 70%.

Влияние пищи на всасывание. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир следует принимать с пищей. При проведении всех клинических исследований омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир принимались во время приема пищи. Прием с пищей увеличивает экспозицию (AUC) омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира почти на 82%, 211%, 49% и 30%, соответственно, по отношению к приему натощак. Увеличение экспозиции было одинаковым независимо от типа пищи (например, еды с высоким содержанием жира по сравнению с умеренно жирной пищей) или калорийности (приблизительно 600 ккал по сравнению с 1000 ккал). Чтобы биодоступность была максимальной, препарат Викейра 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 и крови и плазме крови у человека составляет 0.49, 0.7, 0.6 и 0.7 для омбитасвира + паритапревира + ритонавира, это указывает на то, что паритапревир, омбитасвир и дасабувир преимущественно распределяются в плазме крови. Паритапревир примерно на 97-98.6% связывается с белками плазмы крови человека при диапазоне концентрации 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 ниже 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

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

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

Дасабувир преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2C8 и в меньшей степени - изоферментом CYP3A. После приема 400 мг дасабувира (меченного изотопом углерода ^{14}C) 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 метаболизируется посредством амидного гидролиза с последующим окислительным метаболизмом. После приема разовой дозы 25 мг омбитасвира (меченного изотопом углерода ^{14}C) 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 метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5. После приема разовой пероральной дозы 200/100 мг паритапревира (меченного изотопом углерода ^{14}C)/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 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 ^{14}C) в организме человека была связана с неизмененным ритонавиром.

Выведение

Дасабувир. После приема дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, средний $T_{1/2}$ дасабувира составил около 5.5-6 ч. После приема 400 мг дасабувира (меченного изотопом углерода ^{14}C), около 94.4% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (около 2%) в моче. 26% изотопов неизмененного дасабувира было обнаружено в кале и 0.03% - в моче.

Омбитасвир. После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него средний $T_{1/2}$ омбитасвира составил около 21-25 ч. После приема 25 мг омбитасвира (меченного изотопом углерода ^{14}C), около

90.2% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (1.91%) в моче. 87.8% изотопов неизмененного омбитасвира было обнаружено в кале и 0.03% - в моче.

Паритапревир. После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него средний $T_{1/2}$ паритапревира из плазмы крови составил около 5.5 ч. После совместного применения 200 мг паритапревира (меченного изотопом углерода ^{14}C) со 100 мг ритонавира, около 88% изотопов было обнаружено в кале и незначительное количество (8.8%) в моче.

1.1% изотопов неизмененного паритапревира было обнаружено в кале и 0.05 % - в моче.

Ритонавир. После приема омбитасвира/паритапревира/ритонавира средний $T_{1/2}$ ритонавира из плазмы составил около 4 ч. После приема 600 мг ритонавира (меченного изотопом углерода ^{14}C) в виде раствора для приема внутрь - 86.4% изотопов было обнаружено в кале и 11.3% от дозы - в моче.

Особые группы пациентов

Возраст. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викейра Пак у *пациентов пожилого возраста*. Фармакокинетика препарата Викейра Пак у *пациентов детского возраста* не исследована.

Пол и масса тела. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викейра Пак в зависимости от пола или массы тела.

Раса и этническая принадлежность. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викейра Пак в зависимости от расы и этнической принадлежности.

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

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности C_{max} и AUC паритапревира, ритонавира и омбитасвира снизились на 29-48%, 34-40% и до 8% соответственно, средние значения C_{max} и AUC для дасабувира были на 17-24% выше.

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

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности средние значения C_{max} и AUC паритапревира и дасабувира увеличились в 3.2-9.5 раза и 0.3-3.3 раза соответственно, средние значения C_{max} ритонавира были на 35% ниже, а AUC на 13% выше, значения C_{max} и AUC омбитасвира снизились на 68% и 54% соответственно. Препарат Викейра Пак нельзя применять при средней и тяжелой степени печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью).

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

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

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

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

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

Показания к применению:

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

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатит С
- Гепатоз

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 Чайлд-Пью);

— противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викейра 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 и плазме крови может принести к серьезным побочным реакциям и клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A;

— одновременное применение препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP2C8 (т.к. 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 (т.к. 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; амиодарон; астемизол, терфенадин; колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью); алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин); фузидовая кислота; ловастатин, симвастатин, аторвастатин; мидазолам и триазолам (в лекарственных формах для приема внутрь); 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; сквинавир; типранавир; итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол; кларитромицин, телитромицин; кониваптан;
-ингибиторы изофермента CYP2C8 - гемфиброзил;
-препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4 - рилпивирин;
-препараты для лечения ВИЧ, ингибиторы протеазы - дарунавир/ритонавир; атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации;

— детский возраст до 18 лет;

— дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Совместное применение препарата Викейра Пак и флутиказона или других ГКС, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4. Совместное применение с антиаритмическими препаратами, а также со следующими препаратами: бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропафенон, эритромицин, дабигатран, дилтиазем, флувастатин, репаглинид, сульфасалазин, тразодон, фексофенадин, деферазирокс, терифлуномид.

Способ применения и дозы:

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

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

Рекомендуемая доза препарата Викейра Пак включает 2 таб. омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12.5/75/50 мг 1 раз/сут (утром) и 1 таб. дасабувира 250 мг 2 раза/сут (утром и вечером). У некоторых групп пациентов препарат Викейра 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	Викейра Пак+рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак+рибавирин	24 недели**
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 недель
Генотип 1b, с компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викейра Пак	12 недель
Примечания: * Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у пациентов с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа. ** Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.		

При применении с препаратом Викейра Пак, рекомендуемая доза рибавирина основывается на массе тела пациента: 1000 мг/сут для **пациентов с массой тела ≤75 кг** и 1200 мг/сут 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 и 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 ч 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 ч** с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или **более 6 ч** 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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа. При применении препарата Викейра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях у пациентов после трансплантации печени были индивидуально подобраны дозы рибавирина, которые составляли от 600 мг до 800 мг в сутки.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Следует выполнять рекомендации, указанные в таблице 2. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе "Лекарственное взаимодействие".

Печеночная недостаточность

У **пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью)** коррекции дозы препарата Викейра Пак не требуется. Препарат Викейра 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 рибавирина, следует ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

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

Побочное действие:

Опыт клинических исследований

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

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

Препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином (в т.ч. у пациентов с циррозом)

У пациентов, получающих препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20% пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1.2% (25/2044), 1.3% (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7.7% (158/2044) пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций.

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

Применение препарата Викейра Пак без рибавирина

У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викейра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0.3% (2/588). 0.5% (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций.

В таблице 3 перечислены нежелательные явления, связанные или не связанные с применением препарата Викейра Пак, зафиксированные в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (SAPPHIRE I и SAPPHIRE II), которые наблюдались с частотой, как минимум на 5% выше, чем у пациентов, получающих препарат Викейра Пак в комбинации с рибавирином, по сравнению с пациентами, получавших плацебо. Кроме того, таблица 3 включает в себя список этих побочных реакций в трех исследованиях, в которых пациенты получали препарат Викейра Пак с рибавирином или без него (PEARL II, PEARL III и PEARL IV), и анализ этих побочных реакций в исследованиях у пациентов с циррозом печени, получавших препарат Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 или 24 недель (TURQUOISE II).

Таблица 3. Сводная таблица частоты нежелательных явлений, выявленных в фазе 3 клинических исследований[1,2]

	Исследования SAPPHIRE I и II		**Исследования PEARL II, III и IV**		**Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)**
Побочная реакция	Викейра Пак+рибавирин 12 недель N=770 n (%)	Плацебо 12 недель N=255 n (%)	Викейра Пак+рибавирин 12 недель N=401 n (%)	Викейра Пак 12 недель N=509 n (%)	Викейра Пак+рибавирин 12 или 24 недели N=380 n (%)
Усталость	263 (34)	67 (26.3)	120 (29.9)	135 (26.5)	148 (38.9)
Тошнота	172 (22.3)	38 (14.9)	63 (15.7)	43 (8.4)	72 (18.9)
Зуд[3]	121 (15.7)	11 (4.3)	48 (12.0)	31 (6.1)	71 (18.7)
Другие проявления со стороны кожи[4]	(16)	(9)			
Бессонница	108 (14.0)	19 (7.5)	49 (12.2)	26 (5.1)	63 (16.6)
Слабость	104 (13.5)	17 (6.7)	36 (9.0)	20 (3.9)	51 (13.4)
Анемия	41 (5.3)	0	30 (7.5)	1 (0.2)	34 (8.9)

[1] - перечисленные побочные реакции возникали с частотой более 5% среди пациентов, получавших Викейра Пак в комбинации с рибавирином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в SAPPHIRE I и II.
[2] - расположение граф таблицы предусмотрено для упрощения презентации; прямые сравнения не должны проводиться для результатов исследований, отличающихся по дизайну.

[3] - группировочный термин "зуд" включает предпочтительный термин "зуд" и "генерализованный зуд".
[4] - группировочный термин включает: сыпь, эритема, экземы, макуло-папулезная сыпь, макулярная сыпь, дерматит в т.ч. аллергический и контактный, папулезная сыпь, эксфолиативные явления, сыпь, сопровождающаяся зудом, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, реакции фоточувствительности, псориаз, кожные реакции, изъязвления, крапивница.

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

Нежелательные реакции по органам и системам в соответствии с частотой встречаемости

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 <1/1000) или очень редко (<1/10 000).

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

Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов, принимавших препарат Викейра Пак с рибавирином (N = 2044). Данные включают всех пациентов с генотипом 1 в фазе 2 и 3, в т.ч. пациентов с циррозом

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто - анемия.

Со стороны психики: очень часто - бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - зуд.

Общие реакции: очень часто **-** слабость, усталость.

Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов, принимавших препарат Викейра Пак без рибавирина (N=588)

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд.

Кожные реакции

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

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Изменения отдельных лабораторных показателей приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Выборочные отклонения лабораторных показателен, возникшие во время лечения[2]

Лабораторные показатели	**Исследования SAPPHIRE I и II**		**Исследования PEARL II, III и IV**		**Исследование TURQUOISE II (пациенты с циррозом)**
	Викейра Пак+рибавирин 12 недель N=770 n (%)	Плацебо 12 недель N=255 n (%)	Викейра Пак+рибавирин 12 недель N=401 n (%)	Викейра Пак 12 недель N=509 n (%)	Викейра Пак+рибавирин 12 или 24 недели N=380 n (%)
АЛТ					
>5-20×ВГН[1] (3 степень)	6/765 (0.8%)	10/254 (3.9%)	3/401 (0.7%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20×ВГН (4 степень)	3/765 (0.4%)	0	0	0	2/380 (0.5%)
Гемоглобин					
<10-8 г/дл (2 степень)	41/765 (5.4%)	0	23/401 (5.7%)	0	30/380 (7.9%)
<8-6.5 г/дл (3 степень)	1/765 (0.1%)	0	2/401 (0.5%)	0	3/380 (0.8%)
<6.5 г/дл (4 степень)	0	0	0	0	1/380 (0.3%)

Общий билирубин					
>3-10×ВГН (3 степень)	19/765 (2.5%)	0	23/401 (5.7%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
> 10×ВГН (4 степень)	1/765 (0.1%)	0	0	0	0

[1] - ВГН в соответствии с лабораторными данными.
[2] - расположение граф таблицы предусмотрено для упрощения презентации; прямые сравнения не должны проводиться для результатов исследований отличающихся по дизайну.

Повышение активности АЛТ в сыворотке крови

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

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

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

Анемия/снижение содержания гемоглобина

Во всех исследованиях фазы 3 среднее отклонение от исходного значения концентрации гемоглобина у пациентов, принимавших препарат Викейра Пак в комбинации с рибавирином составляло -2.4 г/дл и среднее изменение у пациентов, принимавших препарат Викейра Пак без рибавирина составляло -0.5 г/дл. Уменьшение содержания гемоглобина происходило в начале лечения (1–2 недели) с дальнейшим снижением на протяжении 3 недели терапии. Концентрация гемоглобина оставалась низкой в течение оставшейся части лечения и возвращалась к исходным значениям на 4 неделе после окончания терапии. Менее чем у 1% пациентов, получавших лечение препаратом Викейра Пак с рибавирином, наблюдалось снижение концентрации гемоглобина менее 8.0 г/дл во время терапии. У 7% пациентов, получавших лечение препаратом Викейра Пак в сочетании с рибавирином, потребовалось снижение дозы рибавирина из-за снижения содержания гемоглобина. 3 пациентам потребовалось переливание крови и 5 пациентам — введение эритропоэтина. Один пациент прекратил терапию из-за анемии. Случаев снижения концентрации гемоглобина менее 10 г/дл во время терапии препаратом Викейра Пак без рибавирина отмечено не было.

Повышение концентрации билирубина

Временное повышение концентрации билирубина (преимущественно непрямого) наблюдалось у пациентов, получающих препарат Викейра 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 максимума на неделе 1 исследования, и полностью разрешалось по мере продолжения терапии. Повышение концентрации билирубина не было связано с повышением концентрации аминотрансфераз. Частота повышения непрямого билирубина была ниже среди пациентов, которые не получали рибавирин.

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

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

Применение препарата Викейра Пак в сочетании с рибавирином оценивалось у 34 пациентов, перенесших трансплантацию печени, с рецидивом ВГС. Нежелательные явления, зарегистрированные более чем у 20% пациентов: слабость (50%). головная боль (44%), кашель (32%), диарея (26.5%), бессонница (26.6%), астения (23.5%), тошнота (23.5%), анемия 20.6%, мышечные спазмы (20.6%), сыпь (20.6%). У 10 пациентов (29.4%) отмечалось как минимум по одному случаю снижения концентрации гемоглобина до концентрации менее 10 г/дл. У 10 из 34 пациентов (29.4%) проводилась коррекция дозы рибавирина по причине снижения концентрации гемоглобина; у 2.9% (1/34) пациентов курс терапии рибавирином прерывался. Изменение дозы рибавирина не влияло на устойчивый вирусологический ответ. 5 пациентов получали эритропоэтин; у всех этих пациентов начальная доза рибавирина составляла 1000-1200 мг/сут. Переливания крови не проводились.

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

В ходе клинического исследования RUBY-I с участием 20 пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1b и терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, не наблюдалось отличий в профиле эффективности и безопасности по сравнению с предшествующим исследованием фазы 3 без участия пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности. Исключение составляют пациенты, которые прекратили терапию из-за побочных реакций, связанных с рибавирином (снижение концентрации гемоглобина). В 9 из 13 случаев применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином, требовалось временное прекращение приема рибавирина, и в 4 из 13 случаев проводилась терапия эритропоэтином. У одного пациента наблюдалось снижение гемоглобина <8 г/дл. Ни одному пациенту не потребовалось переливание крови. У 7 пациентов с гепатитом С генотипа 1b, которые не принимали рибавирин, анемия не наблюдалась

Пострегистрационные нежелательные явления

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

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

Со стороны гепатобилиарной системы: декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность.

Передозировка:

Самые высокие документально зафиксированные разовые дозы, назначаемые здоровым добровольцам, составляли 400 мг для паритапревира (+100 мг ритонавира), 200 мг для ритонавира (+100 мг паритапревира), 350 мг для омбитасвира и 2000 мг для дасабувира.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется проводить мониторинг появления любых признаков или симптомов побочных реакций и, в случае необходимости, немедленного проведения соответствующей симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Результаты качественных и хорошо контролируемых исследований в отношении применения препарата Викейра 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 исследованиях с применением паритапревира/ритонавира использовались максимальные дозы, соответствующие 98-кратной (у мышей) или 8-кратной (у крыс) рекомендуемой клинической дозе у людей. В исследованиях 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 у человека в исследовании на мышах приводили к экспозиции в 26 раз выше, чем в организме человека при использовании в рекомендуемых клинических дозах. В исследованиях 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 Викейра Пак следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости, обоснованной клинической ситуацией.

Совместное применение с рибавирином. Одновременный прием препарата Викейра 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 мес 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 Викейра 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 неизмененном виде были преобладающими компонентами, обнаруженными в молоке лактирующих крыс без влияния на кормящихся детенышей. Из-за возможности возникновения побочных реакций вследствие воздействия препарата на грудных детей, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или прерывании лечения препаратом Викейра Пак с учетом важности терапии для матери. Пациентам, получающим рибавирин, необходимо ознакомиться с его инструкцией по применению.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

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

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

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

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

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

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

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Викейра Пак

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

Изменение экспозиции (C_{max} и AUC) паритапревира, омбитасвира и дасабувира от 0.5 до 2.0 раз не считается клинически значимым и не требует коррекции дозы препарата Викейра Пак.

Препарат Викейра Пак можно назначать совместно с препаратами, которые являются ингибиторами изофермента CYP3A, в то же время противопоказано сочетать прием препарата Викейра Пак с мощными ингибиторами изофермента CYP2C8 или индукторами изофермента CYP3A/2C8.

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

Установленное и другое потенциально возможное лекарственное взаимодействие

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

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

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

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

Таблица 5. Установленное лекарственное взаимодействие на основе данных исследовании по лекарственному взаимодействию препаратов

Класс сопутствующего лекарственного средства/название препарата	**Влияние на концентрацию**	**Комментарии**
Антиаритмические препараты		
Дигоксин	↔ дигоксин	Несмотря на то, что при однократном приеме 0.5 мг дигоксина коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг сывороточных концентраций дигоксина.
Бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин (системное введение), мексилетин, пропафенон	↑ антиаритмические препараты	Применять с осторожностью, рекомендуется мониторинг (по возможности) терапевтической концентрации антиаритмических препаратов на фоне совместного применения с Викейра Пак.

Амиодарон, хинидин	Не изучено, предположительно ↑ амиодарон ↑ хинидин	Совместное применение противопоказано.
Антибиотики (системное введение)		
Кларитромицин, Телитромицин	Не изучено, предположительно ↑ кларитромицин ↑ телитромицин ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Эритромицин	Не изучено, предположительно ↑ эритромицин ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью, т.к. совместное применение может привести к повышению концентраций эритромицина и паритапревира.
Фузидовая кислота	Не изучено, предположительно ↑ фузидовая кислота	Совместное применение противопоказано.
Противоопухолевые препараты		
Энзалутамид Митотан	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Иматиниб	Не изучено, предположительно ↑ иматиниб	Рекомендован клинический мониторинг и сниженные дозы иматиниба.
Антикоагулянты		
Варфарин	↔ варфарин	Несмотря на то, что при однократном приеме 5 мг варфариина, коррекция дозы не требуется, рекомендуется вести мониторинг МНО.
Дабигатран	Не изучено, предположительно ↑ дабигатран	Следует применять с осторожностью, т.к. совместное применение может привести к повышению концентраций дабигатрана.
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол	↑ кетоконазол	Совместное применение противопоказано.
Вориконазол	↓ вориконазол	Совместное применение противопоказано.
Итраконазол	Не изучено, предположительно ↑ итраконазол	Совместное применение противопоказано.
Позаконазол	↑ позаконазол ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Блокаторы медленных кальциевых каналов		
Амлодипин (5 мг однократно) Нифедипин Дилтиазем Верапамил	↑ блокаторы медленных кальциевых каналов	Следует уменьшить дозы блокаторов медленных кальциевых каналов. Дозу амлодипина следует уменьшить не менее чем на 50% и проводить клинический мониторинг пациентов на предмет возникновения отеков и признаками гипотензии. В случае развития указанных симптомов необходимо дальнейшее снижение дозы блокаторов медленных кальциевых каналов или сменить блокатор медленных кальциевых каналов на препарат другой фармакотерапевтической группы
Дилтиазем Верапамил	Не изучено, предположительно ↑ дилтиазем, верапамил ↑ паритапревир ↑/↔ дасабувир	Следует применять с осторожностью из-за предположительного повышения концентрации паритапревира. 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.
ГКС (ингаляционные/назальные)		
Флутиказон	↑ флутиказон	Совместное применение Викейра Пак с ингаляционным либо назальным флутиказоном может снизить концентрацию кортизола в сыворотке. Следует рассмотреть возможность

		применения других ГКС, особенно в случае длительных курсов терапии.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол/норгестимат	↔ этинилэстрадиол	Противопоказано применение с препаратом Викейра Пак
Этинилэстрадиол/норэтиндрон	Метаболиты норгестимата: ↑ норгестрел ↑ норэлгестромин	
Диуретики		
Фуросемид	↑ фуросемид (C_{max})	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается снижение дозы до 50% в зависимости от клинического ответа. Изменение дозы препарата Викейра Пак не требуется.
Противовирусные (ВИЧ) средства		
Атазанавир	↑ паритапревир	Викейра Пак и атазанавир 300 мг 1 раз/сут, принятых одномоментно, должны применяться совместно без дополнительного назначения ритонавира. Ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем атазанавира. Изменение дозы препарата Викейра Пак не требуется. Также при совместном применении препарата Викейра Пак и атазанавира может повышаться концентрация билирубина в крови, особенно когда в схему терапии гепатита С включен рибавирин.
Атазанавир/ритонавир	↑ паритапревир	Комбинацию атазанавир + ритонавир противопоказано применять совместно с препаратом Викейра Пак.
Дарунавир 800 мг 1 раз/сут (принятые одновременно с препаратом Викейра Пак)	↓ дарунавир (C_{trough})	Викейра Пак и дарунавир следует применять совместно без дополнительного назначения ритонавира. Ритонавир, содержащийся в таблетке омбитасвир + паритапревир + ритонавир, является фармакокинетическим усилителем дарунавира.
Дарунавир/ритонавир	↓ дарунавир (C_{trough})	Противопоказано применение с препаратом Викейра Пак.
Лопинавир/ритонавир	↑ паритапревир	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг дважды в день и 800/200 мг 1 раз/сут (вечером) увеличивает концентрацию паритапревира. Совместное применение лопинавира/ритонавира и препарата Викейра Пак противопоказано.
Индинавир Саквинавир Типранавир	Не изучено, предположительно ↑ паритапревир	Совместное применение противопоказано.
Рилпивирин	↑ рилпивирин	Совместный прием препарата Викейра Пак с рилпивирином 1 раз/сут противопоказан в связи с возможностью удлинения QT интервала при более высокой экспозиции рилпивирина.
Эфавиренз	↑ АЛТ	Совместное применение противопоказано.
Невирапин этравирин	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Ралтегравир 400 мг 2 раза/сут	Не наблюдалось изменений концентраций дасабувира, паритапревира, омбитасвира	Не требуется изменения дозы препарата Викейра Пак.
Эмтрицитабин/тенофовир	↔ эмтрицитабин ↔ тенофовир ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменения дозы препарата Викейра Пак.

Противовирусные (ВИЧ) средства, фармакокинетические усилители		
Совместная терапия с кобицистатом	Не изучено, предположительно ↑ омбитасвир ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы		
Розувастатин	↑ розувастатин	Доза розувастатина не должна превышать 5 мг/сут. Не требуется изменения дозы препарата Викейра Пак.
Правастатин	↑ правастатин	Следует снизить дозу правастатина на 50%. Изменение дозы препарата Викейра Пак не требуется.
Флувастатин	Не изучено, предположительно ↑ флувастатин	Совместное применение не рекомендовано. Рекомендуется временное приостановление терапии флувастатином на время лечения препаратом Викейра Пак. Если прием статинов необходим в течение всего периода лечения, то следует снизить дозу флувастатина.
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин	Не изучено, предположительно ↑ ловастатин ↑ симвастатин ↑ аторвастатин	Совместное применение противопоказано.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	↑ циклоспорин	В начале схемы совместного применения с препаратом Викейра Пак необходимо назначить 20% общей суточной дозы циклоспорина 1 раз/сут. Необходимо проводить мониторинг концентрации циклоспорина и корректировать дозу и/или частоту применения по мере необходимости.
Такролимус	↑ такролимус	В случае совместного применения такролимуса с препаратом Викейра Пак следует применять 0.5 мг такролимуса 1 раз в неделю. Необходимо проводить мониторинг концентрации такролимуса и корректировать дозу и/или частоту применения при необходимости. Не требуется изменения дозы препарата Викейра Пак.
Мышечные релаксанты		
Каризопродол	↓ каризопродол ↔ мепобрамат (метаболит каризопродола)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Циклобензаприн	↓ циклобензаприн ↓ норциклобензаприн (метаболит циклобензаприна)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия		
Салметерол	↑ салметерол	Совместное применение Викейра Пак и салметерола противопоказано. Комбинированное применение может увеличить риск нежелательных явлений со стороны, сердечно-сосудистой системы, связанных с применением салметерола, в т.ч. увеличения интервала QT, сердцебиения синусовой тахикардии.
Гипогликемические средства		
Репаглинид	Не изучено, предположительно ↑ репаглинид	Следует применять с осторожностью, возможно потребуется снижение дозы репаглинида.
Наркотические анальгетики		
Бупренорфин/налоксон	↑ бупренорфин ↑ норбупренорфин	На фоне совместного применения с Викейра Пак коррекции доз бупренорфина/налоксона не требуется. Рекомендован мониторинг степени седативного эффекта и когнитивных явлений.
Метадон	↔ паритапревир/омбитасвир/дасабувир	Не требуется изменение дозы метадона и препарата Викейра Пак.

Ацетаминофен/гидрокодон	↑ гидрокодон ↔ ацетаминофен	Следует уменьшить дозу гидрокодона не менее чем на 50% и проводить клинический мониторинг на предмет признаков угнетения дыхательной функции и седации. При завершении терапии препаратом Викейра Пак необходимо скорректировать дозу гидрокодона и проводить клинический мониторинг на предмет признаков отмены опиоидных анальгетиков.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол	↓ омепразол	Мониторинг пациентов для выявления снижения эффективности омепразола. Рекомендуется увеличить дозу омепразола у пациентов, у которых симптомы недостаточно контролируются; следует избегать использования омепразола в дозе более 40 мг/ сут. Изменение дозы препарата Викейра Пак не требуется.
Эзомепразол Лансопразол	Не изучено, предположительно ↓ эзомепразол ↓ лансопразол	Возможно потребуется увеличение дозы эзомепразола/ лансопразола.
Седативные/снотворные лекарственные препараты		
Алпразолам	↑ алпразолам	Рекомендуется клиническое наблюдение за больными. Допускается уменьшение дозы алпразолама в зависимости от клинического ответа. Изменение дозы препарата Викейра Пак не требуется.
Диазепам	↓ диазепам ↓ нордиазепам (метаболит диазепама)	Следует увеличить дозу в случае клинической необходимости.
Мидазолам в лекарственной форме для приеме внутрь Триазолам в лекарственной форме для приеме внутрь	Не изучено, предположительно ↑ мидазолам или триазолам	Совместное применение противопоказано.
Золпидем	↔ золпидем ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дасабувир	Не требуется изменение дозы золпидема и препарата Викейра Пак.
Антипсихотические средства		
Кветиапин Пимозид	↑ кветиапин ↑ пимозид	Совместное применение противопоказано.
Альфа$_1$-адреноблокаторы		
Алфузозин	Не изучено, предположительно ↑ алфузозин	Совместное применение противопоказано.
Аминосалицилаты		
Сульфасалазин	Не изучено, предположительно ↑ сульфасалазин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении.
Антагонисты рецепторов ангиотензина II		
Валсартан Лозартан Кандесартан	↑ антагонисты рецепторов ангиотензина II	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и снизить дозу антагонистов рецепторов ангиотензина II
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин при режиме дозирования 200 мг 2 раза/сут, с последующим приемом 200 мг 1 раз/сут	↔ карбамазепин ↓ 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.
Мефенитоин	Не изучено, предположительно ↓ мефенитоин	Рекомендуется проводить клинический мониторинг и возможно снижение дозы мефенитоина.
Антидепрессанты		
Эсциталопрам 10 мг однократно	↔ эсциталопрам ↑ S-десметил циталопрам ↔омбитасвир	Не требуется изменения дозы для эсциталопрама и препарата Викейра Пак.

	↔дасабувир	
Дулоксетин	↓ дулоксетин ↔омбитасвир ↓ паритапревир ↔дасабувир	Не требуется изменения дозы для дулоксетина и препарата Викейра Пак.
Тразодон	Не изучено, предположительно ↑ тразодон	Следует с осторожностью применять тразодон. Возможно потребуется снижение дозы тразодона.
Антидиуретический гормон		
Кониваптан	Не изучено, предположительно ↑ кониваптан ↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты		
Колхицин	↑ колхицин	Совместное применение противопоказано у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. У пациентов с нормальной функцией почек или печени, если требуется лечение препаратом Викейра Пак, рекомендовано снижение дозы колхицина или прерывание лечения колхицином. Также необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по применению колхицина перед началом совместной терапии.
Антигистаминные препараты		
Астемизол Терфенадин	Не изучено, предположительно ↑ астемизол/терфенадин	Совместное применение противопоказано.
Фексофенадин	Не изучено, предположительно ↑ фексофенадин	Следует применять с осторожностью.
Гиполипидемические средства		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут	↑ паритапревир ↑ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин	Не изучено, предположительно ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дасабувир	Совместное применение противопоказано.
Антиагреганты		
Тикагрелор	Не изучено, предположительно ↑ тикагрелор	Совместное применение противопоказано.
Алкалоиды спорыньи		
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, *Hypericum perforatum*	Не изучено, предположительно ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир	Совместное применение противопоказано.
Комплексообразующие средства		
Деферазирокс	Не изучено, предположительно ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью.
Лекарственные препараты, применяемые при рассеянном склерозе		
Терифлуномид	Не изучено, предположительно ↑ дасабувир	Следует применять с осторожностью.
Ингибиторы ФДЭ 5		
Силденафил (при лечении легочной гипертензии)	Не изучено, предположительно ↑ силденафил	Совместное применение противопоказано
Тиреоидные средства		
Левотироксин	Не изучено, предположительно ↑ левотироксин	Возможно потребуется клинический мониторинг и изменение дозы левотироксина
Направление стрелки указывает направление изменения экспозиции (C_{max} и AUC) (↑ = увеличение более чем на 20%, ↓ = снижение более чем на 20%, ↔ = нет изменения или изменения менее чем 20%).		

Перечень препаратов, совместное применение которых с препаратом Викейра Пак противопоказано, также представлен в разделе "Противопоказания".

Особые указания и меры предосторожности:

Повышение активности АЛТ

В ходе клинических исследований препарата Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина, приблизительно в 1% случаев, наблюдалось преходящее, происходило бессимптомное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше ВГН (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 Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина. Следует прекратить прием препаратов, содержащих этинилэстрадиол до начала применения препарата Викейра Пак. Во время курса терапии препаратом Викейра 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 Викейра 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 Викейра Пак следует с осторожностью.

Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают ВГН, 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 ВГН в 10 раз.

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 т.ч. 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 1-4 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 Викейра Пак противопоказан пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Для пациентов с циррозом печени необходимо:

-отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени (например, асцита, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен);

-лабораторные показатели функции печени, в т.ч. 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 Викейра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени.

Риск, связанный с одновременным применением рибавирина

В случае комбинированного применения препарат Викейра 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 Викейра Пак, либо со вспомогательными веществами препарата.

В таблице 5 (раздел "Лекарственное взаимодействие") указаны меры по коррекции возможного и известного значимого лекарственного взаимодействия, в т.ч. - рекомендации по дозированию препаратов. Следует оценивать возможность развития лекарственного взаимодействия 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.

Использование совместно с флутиказоном

Флутиказон - ГКС, метаболизирующийся посредством изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Викейра Пак и флутиказона или других ГКС, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4. Совместное применение ингаляционных ГКС, метаболизирующихся посредством изофермента CYP3A, может увеличить системное воздействие ГКС; были зарегистрированы случаи возникновения синдрома Кушинга и последующего подавления функции надпочечников препаратами, содержащими ритонавир. Совместное применение препарата Викейра Пак и ГКС, в частности для длительной терапии, следует начинать, только в случае, если потенциальная польза лечения перевешивает риск системных эффектов ГКС.

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

Установлены безопасность и эффективность препарата Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина. Одновременное применение препарата Викейра 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 Викейра 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 Викейра Пак. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью одновременное применение колхицина с препаратом Викейра Пак противопоказано.

Одновременное применение со статинами

Симвастатин, ловастатин и аторвастатин противопоказаны.

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

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

Лечение пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Низкие дозы ритонавира в составе препарата Викейра Пак могут приводить к появлению вирусных штаммов с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС, не получающих постоянной антиретровирусной терапии. ВИЧ-инфицированные пациенты, не получающие антиретровирусную терапию, не должны принимать препарат.

При ко-инфекции ВИЧ необходимо учитывать лекарственное взаимодействие.

Атазанавир можно использовать в комбинации с препаратом Викейра Пак. Следует отметить, что атазанавир необходимо принимать без ритонавира, т.к. ритонавир в дозе 100 мг 1 раз/сут входит в препарат Викейра 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 1 раз/сут при одновременном приеме с препаратом Викейра 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 Викейра 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 Викейра Пак; в результате возрастает возможность удлинения интервала QT. Если добавляется ингибитор протеазы ВИЧ (атазанавир, дарунавир), экспозиция рилпивирина может дополнительно увеличиваться, и поэтому такая комбинация противопоказана.

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Викейра Пак не требуется. Препарат Викейра 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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином изучалась у 34 пациентов с ВГС генотипа 1 после трансплантации печени (как минимум 12 мес 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 Викейра Пак в комбинации с рибавирином. Начальная доза рибавирина составляла от 600 мг до 800 мг в сут, как наиболее часто применяющаяся в начале и в конце лечения препаратом Викейра 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 32 пациентов, для которых были получены данные во временной точке SVR12 (96.9%) достигли SVR12 (96.3% у пациентов с генотипом 1a). Один пациент с генотипом ВГС 1a имел рецидив после лечения.

Общий профиль безопасности препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином у ВГС-инфицированных пациентов после трансплантации печени был таким же, что и у пациентов, получавших препарат Викейра Пак в комбинации с рибавирином в фазе 3 клинических исследований, за исключением возникновения анемии. 10 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 па частоту достижения устойчивого вирусологического ответа. У 5 пациентов потребовалось применение эритропоэтина (у всех 5 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 эффективности, препарата Викейра Пак не была установлена.

Влияние на ЭКГ

Влияние комбинированного применения омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира на интервал QT_c оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании с плацебо и активным контролем (моксифлоксацин 400 мг), 4-полосным перекрестом, тщательным мониторингом QT у 60 здоровых субъектов, получавших омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир. В исследовании с возможностью обнаруживать малые эффекты в дозах, превышающих терапевтические - паритапревир 350 мг, ритонавир 150 мг, омбитасвир 50 мг и дасабувир 500 мг - не показали клинически значимого пролонгирования интервала QT. Вышеуказанные дозы обеспечивают концентрацию в 6, 1.8 и 2 раза выше терапевтических концентраций паритапревира, омбитасвира и дасабувира.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Vikeyra_Pak