

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

04.02.2016 564

Реєстраційне посвідчення

UA/14928/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Вімві
(VYMVIE)

Склад:

Таблетки омбітасвір/парітапревір/ритонавір

діючі речовини: 1 таблетка містить омбітасвіру 12,5 мг; парітапревіру 75 мг; ритонавіру 50 мг;

допоміжні речовини: коповідон, вітамін Е поліетиленгліколь сукцинат, пропіленгліколю монолаурат, сорбітану монолаурат, колоїдний безводний діоксид кремнію (E551), стеарилфумарат натрію, спирт полівініловий, макрогол 3350, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид (E172).

Таблетки з дасабувіром

діючі речовини: 1 таблетка містить дасабувіру 250 мг;

допоміжні речовини: целлюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, коповідон, кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксиди (E 172).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості.

Таблетки омбітасвір/парітапревір/ритонавір

Продовгуваті двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою червоного кольору з нанесенням «2DE» на одній стороні

Таблетки з дасабувіром

Овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-коричневого кольору з нанесенням «AV2» на одній стороні.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії.

Код АТХ J05AX66.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Вімві поєднує три противірусні препарати прямої дії з різними механізмами дії та профілями резистентності, які не перекриваються, мішенню яких є ВГС на багатьох етапах життєвого циклу вірусу.

Омбітасвір

Омбітасвір є інгібітором NS5A ВГС, що грає ключову роль у реплікації вірусної РНК та збірці віріону.



Парітапревір

Парітапревір є інгібітором протеази NS3/4A ВГС, що є необхідною для протеолітичного розщеплення поліпротеїну ВГС (в зрілі форми білків NS3, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B) та грає ключову роль у вірусній реплікації.

Дасабувір

Дасабувір є нуклеозидним інгібітором РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С, що кодується геном NS5B та грає ключову роль у реплікації вірусного геному.

Ритонавір

Ритонавір не має активності проти ВГС. Ритонавір є потужним інгібітором Сур3А, що підвищує пікову та остаточну концентрацію парітапревіру та його загальну експозицію (тобто показник АUC).

Вплив на електрокардіограму

Вплив лікарського засобу Вімві на інтервал QT було оцінено в рандомізованому, подвійному сліпому, контрольованому плацебо та активним контролем (моксифлоксацин 400 мг), 4-разово перехресному дослідженні QT серед 60 здорових осіб. У цьому дослідженні, яке продемонструвало здібність виявляти навіть незначний вплив, надтерапевтичні дози парітапревіру (350 мг), ритонавіру (150 мг), омбітасвіру (50 мг) та дасабувіру (500 мг) не продемонстрували клінічно значущого впливу на пролонгацію інтервалу QT. Застосовані дози забезпечували концентрації парітапревіру, омбітасвіру та дасабувіру, що в 6, 1,8 та 2 рази (відповідно) перевищували терапевтичні концентрації даних препаратів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості комбінації засобу Вільвіо з дасабувіром оцінювали на здорових дорослих та на пацієнтах з хронічним гепатитом С. В таблиці 1 наведено середні значення C_{max} і АUC для омбітасвіру/парітапревіру/ритонавіру 25 мг/150 мг/100 мг один раз на добу з дасабувіром 250 мг двічі на добу після декількох доз разом з їжею у здорових добровольців.

Таблиця 1. Середні геометричні значення C_{max} , АUC після декількох доз лікарського засобу Вімві разом з їжею у здорових добровольців

	C_{max} (нг/мл) (% CV)	АUC ¹ (нг*год/мл) (% CV)
Омбітасвір	127 (31)	1420 (36)
Парітапревір	1470 (87)	6990 (96)
Дасабувір	1030 (31)	6840 (32)
Ритонавір	1600 (40)	9470 (41)

¹ АUC₂₄ для омбітасвіру, парітапревіру та ритонавіру; АUC₁₂ для дасабувіру.

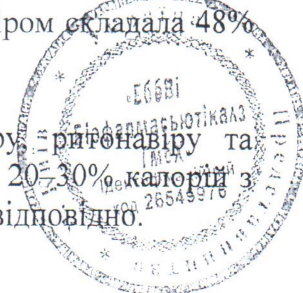
Абсорбція

Омбітасвір, парітапревір, ритонавір і дасабувір абсорбувалися після перорального прийому з середнім значенням T_{max} приблизно 4-5 годин. В той час як експозиція омбітасвіру і дасабувіру підвищувалась пропорційно дозі, експозиція парітапревіру і ритонавіру підвищувалась більш, ніж пропорційно дозі. Накопичення є мінімальним для омбітасвіру і приблизно в 1,5-2 рази вищим для ритонавіру і парітапревіру. Фармакокінетичний рівноважний стан досягається приблизно через 12 днів прийому.

Абсолютна біодоступність дасабувіру оцінюється приблизно в 70%. Абсолютна біодоступність омбітасвіру та парітапревіру у разі призначення з ритонавіром складала 48% та 53%, відповідно.

Вплив їжі на абсорбцію при оральному застосуванні

Порівняно до прийому натще, призначення омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру та дасабувіру разом з їжею з помірним вмістом жирів (приблизно 600 ккал, 20-30% калорій з жирів) підвищувало середню експозицію (АUC) на 82%, 211%, 49% і 30% відповідно.



Порівняно до прийому натще, призначення омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру та дасабувіру разом з їжею з високим вмістом жирів (приблизно 900 ккал, 60% калорій з жирів) підвищувало середню експозицію (AUC) на 76%, 180%, 49% і 22% відповідно. Омбітасвір, парітапревір і ритонавір слід завжди призначати разом з їжею.

Розподіл

Омбітасвір, парітапревір і ритонавір в значній мірі зв'язуються з білками плазми. Зв'язування з білками плазми не зазнає суттєвих змін у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки.

Омбітасвір приблизно на 99,9% зв'язувався з білками плазми людини в концентраціях 0,09 – 9 мкг/мл. Середнє співвідношення концентрацій у крові та плазмі складало 0,49. Об'єм розподілу складав 50,1 л.

Парітапревір приблизно на 97 – 98,6% зв'язувався з білками плазми людини в концентраціях 0,08 – 8 мкг/мл. Середнє співвідношення концентрацій у крові та плазмі складало 0,7. Об'єм розподілу складав 16,7 л.

Ритонавір більше ніж на 99% зв'язувався з білками плазми людини в концентраціях 0,007 – 22 мкг/мл. Середнє співвідношення концентрацій у крові та плазмі складало 0,6. Об'єм розподілу складав 21,5 л.

Дасабувір більше ніж на 99,5% зв'язувався з білками плазми людини в концентраціях 0,05 – 5 мкг/мл. Середнє співвідношення концентрацій у крові та плазмі складало 0,7. Об'єм розподілу складав 396 л.

В дослідженнях на тваринах концентрація парітапревіру в печінці значно перевищувала його концентрацію в плазмі крові (наприклад, це співвідношення у мишей складало 300:1). Дані *in vitro* вказують на те, що парітапревір є субстратом для печінкових транспортерів захоплення OATP1B1 та OATP1B3.

Метаболізм та виведення.

Омбітасвір

Омбітасвір метаболізується шляхом амідного гідролізу з подальшим окислювальним метаболізмом. Після прийому разової дози 25 мг ¹⁴C-омбітасвіру без інших препаратів, вихідний препарат у незміненому вигляді обумовлював 8,9% сумарної радіоактивності у плазмі людини; всього в плазмі крові було ідентифіковано 13 метаболітів омбітасвіру. Вважається, що ці метаболіти не мають противірусної активності або нецільової фармакологічної активності.

Після прийому разової дози 25 мг ¹⁴C-омбітасвіру приблизно 90,2% радіоактивної речовини виводилося з калом і обмежена кількість (1,9%) з сечею. Омбітасвір у незміненому вигляді обумовлював 87,8% радіоактивності в калі та 0,03% в сечі. Середній період напіввиведення омбітасвіру становив приблизно 21-25 годин.

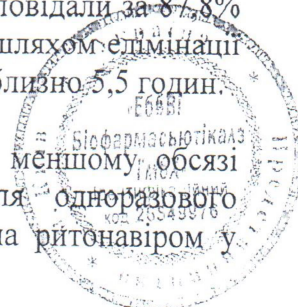
Парітапревір

Парітапревір метаболізується головним чином за допомогою CYP3A4 та у меншому обсязі CYP3A5. Після прийому разової пероральної дози 200/100 мг ¹⁴C-парітапревіру/ритонавіру у людей вихідний препарат був основним циркулюючим компонентом та обумовлював приблизно 90% радіоактивності у плазмі. В циркулюючій крові було виявлено щонайменше 5 другорядних метаболітів парітапревіру, які обумовлювали приблизно 10% радіоактивності у плазмі. Вважається, що ці метаболіти не мають противірусної активності.

Після прийому разової дози ¹⁴C-парітапревіру разом зі 100 мг ритонавіру приблизно 88% радіоактивної речовини виводилося з калом та обмежена кількість (8,8%) з сечею. Парітапревір у незміненому вигляді обумовлював 1,1% радіоактивності в калі та 0,05% в сечі. Незмінений препарат та M29, продукт його фекального гідролізу, відповідали за 87,8% радіоактивності в калі, вказуючи на те, що біліарна екскреція є основним шляхом елімінації парітапревіру. Середній період напіввиведення парітапревіру становив приблизно 5,5 годин.

Ритонавір

Ритонавір метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та у меншому обсязі CYP2D6. Майже вся радіоактивність у плазмі крові людини після одноразового перорального прийому розчину з 600 мг ¹⁴C-ритонавіру була обумовлена ритонавіром у незміненому вигляді.



Після прийому ритонавіру разом з омбітасвіром та парітапревіром середній період напіввиведення ритонавіру становив приблизно 4 години. Після одноразового прийому дози 600 мг ^{14}C -ритонавіру у вигляді орального розчину 86,4% радіоактивної речовини виводилося з калом, і 11,3% дози екскретувалося з сечею.

Дасабувір

Дасабувір метаболізується головним чином за допомогою CYP2C8 та у меншому обсязі CYP3A. Після прийому дози 400 мг ^{14}C -дасабувіру в людей дасабувір у незміненому вигляді був основним компонентом (приблизно 60%) радіоактивності в плазмі, пов'язаної з препаратом. В плазмі було виявлено сім метаболітів. Після прийому разової дози найбільш поширеним метаболітом в плазмі був M1, який обумовлював 21% радіоактивності, пов'язаної з препаратом в циркулюючій крові (AUC). M1 продемонстрував *in vitro* протівірусну активність проти генотипу 1, порівнювану до активності незміненого препарату.

Після прийому разової дози ^{14}C -дасабувіру приблизно 94,4% радіоактивної речовини виводилося з калом та обмежена кількість (приблизно 2%) з сечею. Дасабувір у незміненому вигляді обумовлював 26,2% радіоактивності в калі та 0,03% в сечі. Середній період напіввиведення дасабувіру становив приблизно 5,5 – 6 годин.

Омбітасвір, парітапревір, ритонавір і дасабувір не інгібують транспортер органічних аніонів (OAT1) *in vivo*, та, виходячи з даних *in vitro*, очікується, що в клінічно значущих концентраціях вони також не інгібують транспортер органічних катіонів (OCT2), транспортер органічних аніонів (OAT3) або білки екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1 та MATE2K).

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика одноразових доз омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру оцінювались у осіб, що не були інфікованими ВГС, з легким (клас А за Чайлд-П'ю, 5–6 балів), помірним (клас В за Чайлд-П'ю, 7–9 балів) та важким (клас С за Чайлд-П'ю, 10–15 балів) порушенням функції печінки.

В осіб з легким порушенням функції печінки значення AUC для омбітасвіру, парітапревіру і ритонавіру знижувались на 8%, 29% та 34%, відповідно, а значення AUC для дасабувіру підвищувалось на 17%, у порівнянні до осіб з нормальною функцією печінки.

В осіб з помірним порушенням функції печінки значення AUC для омбітасвіру, ритонавіру та дасабувіру знижувались на 30%, 30% та 16%, відповідно, а значення AUC для парітапревіру підвищувалось на 62%, у порівнянні до осіб з нормальною функцією печінки.

В осіб з важким порушенням функції печінки значення AUC для парітапревіру, ритонавіру та дасабувіру підвищувались на 945%, 13% та 325%, відповідно, а значення AUC для омбітасвіру знижувалось на 54%, у порівнянні до осіб з нормальною функцією печінки.

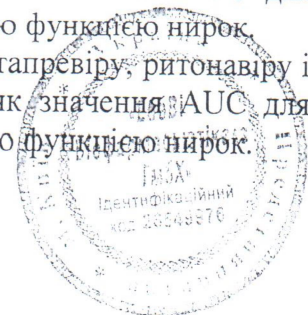
Порушення функції нирок

Фармакокінетика одноразових доз омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру оцінювались у осіб, що не були інфікованими ВГС, з легким (кліренс креатенину 60–89 мл/хв), помірним (кліренс креатенину 30–59 мл/хв) та важким (кліренс креатенину 15–29 мл/хв) порушенням функції печінки.

В цілому, очікується, що у пацієнтів з легким, помірним чи тяжким порушенням функції нирок, які не є інфікованими ВГС, зміни в експозиції омбітасвіру, парітапревіру і ритонавіру не будуть клінічно значущими. Немає даних про фармакокінетику лікарського засобу Вімві у неінфікованих пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок.

В осіб з легким порушенням функції нирок значення AUC для парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру підвищувались на 19%, 42% та 21%, відповідно, тоді як значення AUC для омбітасвіру залишались незмінними, у порівнянні до осіб з нормальною функцією нирок.

В осіб з помірним порушенням функції нирок значення AUC для парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру підвищувались на 33%, 80% та 37%, відповідно, тоді як значення AUC для омбітасвіру залишались незмінними, у порівнянні до осіб з нормальною функцією нирок.



В осіб з важким порушенням функції нирок значення AUC для парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру підвищувались на 45%, 114% та 50%, відповідно, тоді як значення AUC для омбітасвіру залишались незмінними, у порівнянні до осіб з нормальною функцією нирок.

Діти

Фармакокінетика лікарського засобу Вімві у осіб віком менш ніж 18 років не встановлена.

Стать або маса тіла

Не рекомендовано корегувати дозу в залежності від статі або маси тіла.

Расова або етнічна приналежність

Не рекомендовано корегувати дозу в залежності від расової або етнічної приналежності.

Люди похилого віку

Не рекомендовано корегувати дозу для пацієнтів похилого віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

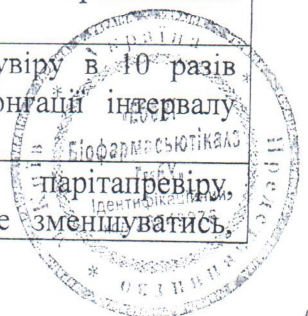
Лікування пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) генотипу 1, включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, в комбінації з рибавірином або без нього.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого активного або неактивного компонента препарату.
- Пацієнти з помірним та тяжким порушення функції печінки (класи В та С за Чайлд-П'ю) через потенційний ризик токсичності.
- Якщо лікарський засіб Вімві призначається разом з рибавірином, протипоказання до призначення рибавірину відносяться й до такого комбінованого режиму. Зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину для отримання інформації про протипоказання до його призначення.
- Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами (див. таблицю 2):
 - кліренс яких значною мірою залежить від СYP3A, і підвищення плазмових рівнів яких асоціюється з розвитком серйозних та небезпечних для життя небажаних явищ.
 - які є помірними або потужними індукторами СYP3A та потужними індукторами СYP2C8 і можуть призвести до зниження ефективності лікарського засобу Вімві.
 - які є потужними інгібіторами СYP2C8 і можуть призвести до підвищення концентрації дасабувіру у плазмі та ризику пролонгації інтервалу QT.
- Відомі реакції гіперчутливості до ритонавіру (наприклад, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона).

Таблиця 2. Лікарські засоби, протипоказані до одночасного застосування разом з Вімві

Класи лікарських засобів	Протипоказані лікарські засоби	Клінічні коментарі
Антагоністи альфа-1-адренорецепторів	алфузозин гідрохлорид	Ризик гіпотензії.
Протиподагрічні засоби	колхіцин	Ризик серйозних та небезпечних для життя реакцій у пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю.
Антиконвульсанти	карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал	Експозиція омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру може зменшуватись, призводячи до потенційної втрати ефективності Вімві.
Антигіперліпідемічні засоби	гемфіброзил	Підвищення експозиції дасабувіру в 10 разів може збільшити ризик пролонгації інтервалу QT.
Протитуберкульозні засоби	рифампіцин	Експозиція омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру може зменшуватись.

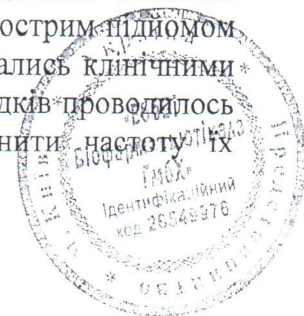


		призводячи до потенційної втрати ефективності Вімві.
Алкалоїди ріжків	ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін, метилергоновін	Гостра інтоксикація алкалоїдами ріжків, що характеризується вазоспазмом і ішемією тканин, асоціюється з сумісним призначенням ритонавіру та ерготаміном, дигідроерготаміном, ергоновіном або, метилергоновіном.
Лікарські засоби, що містять етинілестрадіол	Лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані оральні контрацептиви	Ризик підйому рівнів АЛТ.
Препарати рослинного походження	Звіробій продірявлений (<i>Hypericum perforatum</i>)	Експозиція омбітасвіру, парітапревіру, ритонавіру і дасабувіру може зменшуватись, призводячи до потенційної втрати ефективності Вімві.
Інгібітори ГМГ-КоА редуктази	ловастатин, симвастатин	Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз.
Нейролептики	пімозид	Ризик серцевих аритмій.
Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази	ефавіренз	Сумісне призначення режимів на основі ефавірензу з парітапревіром, ритонавіром та дасабувіром погано переносилось та призводило до підйому рівнів печінкових ферментів.
Інгібітор фосфодіестерази-5 (PDE5)	Силденафіл, що призначається для лікування легеневої артеріальної гіпертензії	Існує зростаючий ризик небажаних явищ від прийому силденафіла, таких як порушення зору, гіпотензія, приапізм і синкопе.
Седативні/снодійні	триаолоам, пероральний мідаолоам	Триаолоам та мідаолоам, що приймається перорально, в значній мірі метаболізуються за допомогою CYP3A4. Їх сумісне призначення з лікарським засобом Вімві може спричинити значне збільшення концентрації бензодіазепінів. Існує ризик серйозних та небезпечних для життя явищ, таких як пролонгована седація або респіраторна депресія.

Особливі заходи безпеки.

Ризик декомпенсації функції печінки / печінкової недостатності у пацієнтів з цирозом.

Післяреєстраційні дані про застосування лікарського засобу Вімві з рибавирином або без нього містять повідомлення про випадки декомпенсації печінкової недостатності, включаючи необхідність трансплантації печінки або летальний кінець. Для більшості пацієнтів з такими важкими наслідками були докази наявності занедбаного або некомпенсованого цирозу ще до початку лікування. Вказані ускладнення зазвичай розвивалися на 1–4-му тижні від початку лікування та характеризувались гострим підйомом сироваткових рівнів прямого білірубіну без підйому АЛТ та супроводжувались клінічними симптомами печінкової декомпенсації. Оскільки рапортування таких випадків проводилось стихійно з популяції невідомого розміру, не є можливим точно оцінити частоту їх виникнення або встановити причинний зв'язок з прийомом препарату.



Лікарський засіб Вімві протипоказаний для пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функції печінки (класи В та С за Чайлд-П'ю) [див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»].

У пацієнтів з цирозом печінки:

- моніторуйте клінічну симптоматику у зв'язку з можливою появою ознак декомпенсації функції печінки (таких як асцит, печінкова енцефалопатія, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу);
- біохімічні показники функції печінки, включаючи прямий білірубін, повинні оцінюватись перед початком лікування, протягом перших 4-х тижнів лікування та надалі за клінічними показаннями;
- припиніть лікування в разі появи чітких ознак декомпенсації функції печінки.

Підвищений ризик підйому рівня АЛТ

В ході клінічних досліджень лікарського засобу Вімві з рибавірином або без нього, менше ніж у 1% пацієнтів після початку лікування спостерігалось підвищення сироваткових рівнів АЛТ до значень, що в 5 та більше разів перевищували верхню межу норми. Підвищені рівні АЛТ були зазвичай асимптоматичними, виникали протягом перших 4 тижнів лікування та знижувались протягом 2–8 тижнів після появи на фоні продовження прийому Вімві з рибавірином або без нього.

Такі підйоми рівнів АЛТ спостерігались достовірно частіше в жінок, які використовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, наприклад, комбіновані пероральні контрацептиви, контрацептивні пластирі або контрацептивні вагінальні кільця. Використання лікарських засобів, що містять етинілестрадіол, необхідно припинити приблизно за 2 тижні до початку курсу лікування з Вімві (див. розділ «Протипоказання»). Протягом лікування з Вімві рекомендовано використовувати альтернативні методи контрацепції (наприклад, контрацептивні засоби, що містять тільки прогестин, або негормональні методи). Лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, можуть бути знов застосовані приблизно за 2 тижні після закінчення курсу лікування з Вімві.

На відміну від цього, серед жінок, які використовували інші типи естрогенів, такі як естрадіол і кон'юговані естрогени, що застосовуються в замісній гормональній терапії, частота випадків підвищення АЛТ була подібною до такої, відзначеної у пацієнтів, що не приймали жодних естрогенів (1%). Проте через обмежену кількість осіб, що приймали такі естрогени, їх одночасне призначення з Вімві має бути обережним.

Лабораторні показники функції печінки повинні оцінюватись протягом перших 4-х тижнів лікування та надалі за клінічними показаннями. Якщо виявляється підвищення АЛТ відносно початкового рівня, цей показник слід моніторувати за допомогою повторних досліджень, а також:

- пацієнтів слід повідомити про необхідність негайно звернутися за консультацією лікаря у випадку появи втомлюваності, слабкості, відсутності апетиту, нудоти і блювання, жовтяниці або знебарвлення фекалій;
- розгляньте можливість відміни прийому Вімві, якщо рівні АЛТ тривало перевищують верхню межу норми в 10 разів;
- відмініть прийом Вімві, якщо підвищення рівнів АЛТ супроводжується клінічною симптоматикою запалення печінки або підвищенням рівнів прямого білірубіну, лужної фосфатази або МНВ.

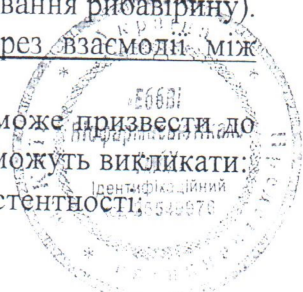
Ризики, пов'язані з супутнім призначенням рибавірину

Якщо Вімві призначається з рибавірином, то для такої комбінованої терапії слід враховувати також протипоказання та особливі заходи безпеки притаманні рибавірину, особливо стосовно попередження вагітності (див. Інструкцію для медичного застосування рибавірину).

Ризик побічних реакцій або зниження терапевтичної ефективності через взаємодію між лікарськими засобами.

Одночасне призначення Вімві з певними іншими лікарськими засобами може призвести до відомих або передбачених важливих лікарських взаємодій, деякі з котрих можуть викликати:

- втрату терапевтичної ефективності Вімві та можливий розвиток резистентності;



- можливі клінічно значущі побічні реакції внаслідок підвищеної експозиції супутніх лікарських засобів або компонентів Вімві.

Дивись таблицю 2, в якій наведені заходи, необхідні для попередження або ведіння відомих та можливих взаємодій між лікарськими засобами, включаючи рекомендації щодо дозувань (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). Уважайте на потенційні взаємодії між лікарськими засобами до початку лікування з використанням Вімві, стежте за можливими побічними реакціями, пов'язаними з супутніми лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Застосування з флютиказоном (глюкокортикоїди, що метаболізуються СYP3A)

Необхідно проявляти обережність, застосовуючи лікарський засіб Вімві разом з флютиказоном чи іншими глюкокортикоїдами, що метаболізуються за допомогою СYP3A. Супутнє застосування інгаляційних глюкокортикоїдів, що метаболізуються за допомогою СYP3A, може підвищувати системну експозицію глюкокортикоїдів, а при застосуванні схем, що містили ритонавір, спостерігалися випадки синдрому Кушингу та наступного пригнічення функції кори наднирників. Супутнє застосування лікарського засобу Вімві та глюкокортикоїдів, особливо довгострокове, слід розпочинати тільки якщо потенційна користь лікування переважає ризик системних ефектів кортикостероїдів.

Застосування з кветіапінном

Одночасне застосування лікарського засобу Вімві з кветіапінном не рекомендоване через підвищення експозиції кветіапіну. Якщо одночасне застосування необхідне, зменшіть дозу кветіапіну до 1/6 від поточної та здійснюйте моніторинг щодо небажаних явищ кветіапіну. Зверніться до Інструкції для медичного застосування кветіапіну для отримання рекомендацій щодо такого моніторингу.

Супутнє застосування з іншими противірусними препаратами прямої дії проти ВГС.

Безпеку та ефективність омбітасвіру/парітапревіру/ритонавіру було встановлено в комбінації з дасабувіром та/або рибавірином. Супутнє застосування лікарського засобу Вімві з іншими противірусними препаратами не вивчалось, отже не може бути рекомендоване.

Ризик розвитку резистентності ВІЛ-1 до інгібіторів протеаз у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1.

Ритонавір, що входить до складу лікарського засобу Вімві, також є інгібітором протеази ВІЛ-1 і може сприяти відбору мутацій резистентності до інгібіторів протеази. Будь-які пацієнти з поєднаною інфекцією ВГС/ВІЛ-1, які лікуються Вімві, повинні також перебувати на супресивній антиретровірусній терапії для зниження ризику розвитку мутацій резистентності до інгібіторів протеаз ВІЛ-1.

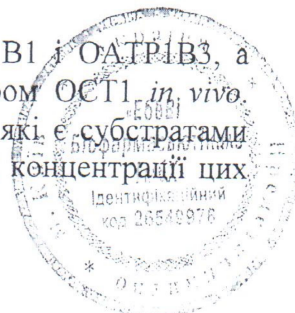
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Здатність лікарського засобу Вімві впливати на інші препарати

Омбітасвір, парітапревір і дасабувір є інгібіторами UGT1A1, а ритонавір є інгібітором СYP3A4. Парітапревір є інгібітором OATP1B1 та OATP1B3, а парітапревір, ритонавір і дасабувір є інгібіторами BCRP. Одночасне застосування Вімві та лікарських засобів, що є субстратами СYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, може призвести до підвищення плазмових концентрацій таких засобів.

Ритонавір є потужним інгібітором СYP3A. Супутнє застосування лікарського засобу Вімві з лікарськими засобами, що метаболізуються головним чином за допомогою СYP3A, може призвести до підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів. Одночасне застосування з препаратами, кліренс яких значною мірою залежить від СYP3A, і підвищення плазмових рівнів яких асоціюється з розвитком серйозних небажаних явищ, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Парітапревір є інгібітором печінкових транспортерів захоплення OATP1B1 і OATP1B3, а парітапревір і ритонавір є інгібіторами OATP2B1. Ритонавір є інгібітором OAT1, *in vivo*. Супутнє застосування лікарського засобу Вімві з лікарськими засобами, які є субстратами OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 чи OAT1, можуть підвищувати плазмові концентрації цих



субстратів транспортерів, що потенційно потребує коригування дози/клінічного моніторингу.

Хоча дасабувір є інгібітором P-*gp in vitro*, не було відзначено суттєвої зміни в експозиції субстрату P-*gp* дигоксину у разі його застосування одночасно з лікарським засобом Вімві. Однак, супутнє застосування дигоксину разом з омбітасвіром/парітапревіром/ритонавіром без дасабувіру може призвести до підвищення плазмових концентрацій дигоксину (див. Таблицю 2).

Парітапревір, омбітасвір і дасабувір є інгібіторами UGT1A1. Мінімальне підвищення експозиції субстрату UGT1A1 ралтегравіру ($\leq 22\%$) спостерігалось під час сумісного призначення ралтегравіру та омбітасвіру/парітапревіру/ритонавіру. Проте сумісне призначення ралтегравіру з омбітасвіром/парітапревіром/ритонавіром та дасабувіром призводило до приблизно 2-разового збільшення експозиції ралтегравіру.

Не очікується інгібування UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7 омбітасвіром/парітапревіром/ритонавіром та дасабувіром в концентраціях, що відповідають їх клінічному використанню.

Супутнє застосування лікарського засобу Вімві може знизити експозицію лікарських засобів, які метаболізуються CYP2C19, що може потребувати корекції дози/клінічного моніторингу.

Омбітасвір/парітапревір/ритонавір, що застосовувався в комбінації з дасабувіром або самотійно, не впливав на експозицію субстрату CYP2C9, варфарину, або субстрату CYP2D6/CYP1A2, дулоксетину. Корекція дози субстратів CYP2C9, або CYP2D6, або CYP1A2 під час сумісного використання з лікарським засобом Вімві не потрібна.

Омбітасвір, парітапревір, дасабувір і ритонавір не інгібують транспортер органічних аніонів (OAT1) *in vivo*, що підтверджується відсутністю взаємодії з тенофовіром (субстратом OAT1). Дослідження *in vitro* демонструють, що омбітасвір, парітапревір і ритонавір в клінічно значущих концентраціях не є інгібіторами транспортерів органічних катіонів (OCT2), транспортерів органічних аніонів (OAT3) або білків екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1 та MATE2K). Таким чином, очікується що омбітасвір/парітапревір/ритонавір в комбінації з дасабувіром або без нього не впливає на лікарські засоби, які екскретуються головним чином нирками за допомогою цих транспортерів.

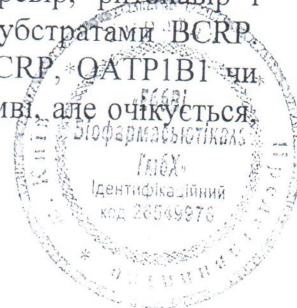
Здатність інших лікарських засобів впливати на один чи декілька компонентів Вімві

Парітапревір і ритонавір переважно метаболізуються ферментами CYP3A. Одночасне застосування лікарського засобу Вімві з потужними інгібіторами CYP3A може підвищити концентрації парітапревіру (до 2-х разів) та ритонавіру. Очікується, що одночасне застосування Вімві з помірними або потужними індукторами CYP3A4 знижує плазмові концентрації компонентів Вімві та зменшує їх терапевтичний ефект. Дасабувір переважно метаболізується ферментами CYP2C8. Одночасне застосування Вімві з потужними інгібіторами CYP2C8 може підвищити плазмові концентрації дасабувіру; водночас, слабкі та помірні інгібітори CYP2C8 не мають значного впливу на експозицію дасабувіру. Очікується, що одночасне застосування Вімві з потужними індукторами CYP2C8 знижує плазмові концентрації дасабувіру та зменшує його терапевтичний ефект.

Зміни показників експозиції (C_{max} та AUC) компонентів Вімві в 0,5-2,0 разів не вважаються клінічно значущими та не потребують корекції дози Вімві.

У цілому, Вімві може призначатись одночасно з лікарськими засобами, що є інгібіторами CYP3A. Лікарські засоби, що є потужними інгібіторами або індукторами CYP2C8, або помірними/потужними індукторами CYP3A, не рекомендовані до одночасного застосування з Вімві.

Омбітасвір головним чином метаболізується шляхом амідного гідролізу, тоді як ферменти CYP грають незначну роль в його метаболізмі. Омбітасвір, парітапревір, ритонавір і дасабувір є субстратами P-*gp*. Омбітасвір, парітапревір і дасабувір є субстратами BCRP. Парітапревір є субстратом OATP1B1 та OATP1B3. Інгібування P-*gp*, BCRP, OATP1B1 чи OATP1B3 може підвищити плазмові концентрації різних компонентів Вімві, але очікується, що ці підвищення не є клінічно значущими.



Встановлені та потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами

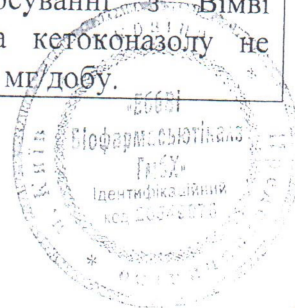
Якщо на фоні прийому лікарського засобу Вімві пацієнт вже приймає або починає приймати інший лікарський засіб (засоби), для якого очікується потенційна взаємодія препаратів, слід розглянути можливість корекції дози супутнього лікарського засобу (засобів) або відповідного клінічного моніторингу.

Якщо коригування дози супутнього лікарського засобу обумовлено лікуванням із застосуванням лікарського засобу Вімві, слід провести повторне коригування дози після завершення прийому Вімві. Корекція дози Вімві не потрібна.

В таблиці 3 наведені ефекти одночасного застосування Вімві на концентрацію деяких супутніх лікарських засобів, та вплив супутніх лікарських засобів на різні компоненти Вімві. Щодо препаратів, протипоказаних до одночасного застосування з Вімві, зверніться до розділу «Протипоказання». Для отримання інформації про інші потенційно значні взаємодії з ритонавіром зверніться до Інструкції для медичного застосування ритонавіру.

Таблиця 3. Взаємодії лікарських засобів, встановлені у дослідженнях лікарської взаємодії

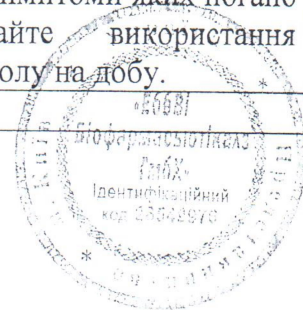
Класи та назви лікарських засобів	Вплив на концентрацію	Клінічні коментарі
○ АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ		
кветіапін*	↑ кветіапін	<ul style="list-style-type: none">Початок застосування Вімві у пацієнтів, що приймають кветіапін: розгляньте альтернативну протівірусну терапію ХВГС, щоб уникнути підвищення експозиції кветіапіну. Якщо одночасне застосування необхідне, зменшіть дозу кветіапіну до 1/6 від поточної та здійснюйте моніторинг щодо небажаних явищ кветіапіну. Зверніться до Інструкції для медичного застосування кветіапіну для отримання рекомендацій щодо такого моніторингу.Початок застосування кветіапіну у пацієнтів, що приймають Вімві: зверніться до Інструкції для медичного застосування кветіапіну для отримання інформації про початкові дози та титрування дози кветіапіну.
○ ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
аміодарон*, бепридил*, дизопірамід*, флекаїнід*, лідокаїн (системно)*, мексилетин*, пропафенон*, хінідин*	↑ антиаритміки	Застосовувати з обережністю, рекомендовано моніторинг терапевтичних концентрацій антиаритміків при одночасному застосуванні з Вімві.
○ ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ		
кетоконазол	↑ кетоконазол	При одночасному застосуванні з Вімві максимальна добова доза кетоконазолу не повинна перевищувати 200 мг/добу.



вориконазол*	↓ вориконазол	Одночасне застосування з Вімві не рекомендоване, якщо тільки оцінка співвідношення користь/ризик не виправдовує використання вориконазолу.
<i>○ БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ</i>		
амлодипін	↑ амлодипін	Розгляньте зниження дози амлодипіну не менш як на 50%. Рекомендовано моніторинг клінічної картини.
ніфедипін*, дилтіазем*, верапаміл*	↑ блокаторів кальцієвих каналів	Знизьте дозу блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендовано моніторинг клінічної картини.
<i>○ ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ (ІНГАЛЯЦІЙНІ/НАЗАЛЬНІ)</i>		
флютиказон*	↑ флютиказон	Одночасне застосування інгаляційних або назальних глюкокортикоїдів з Вімві може знизити сироваткові концентрації кортизолу. Слід розглянути застосування альтернативних глюкокортикоїдів, особливо для довготривалого використання.
<i>○ ДІУРЕТИКИ</i>		
фуросемід	↑ фуросемід (C _{max})	Рекомендовано моніторинг клінічної картини та зниження дози аж до 50% в залежності від клінічної відповіді.
<i>○ ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ</i>		
атазанавір	↑ парітапревір	При супутньому застосуванні атазанавір слід приймати в той самий час, що і Вімві. Ритонавір в складі Вімві забезпечує покращення фармакокінетики атазанавіру.
атазанавір/ритонавір	↑ парітапревір	Атазанавір/ритонавір не повинен призначатись одночасно з Вімві.
дарунавір	↓ дарунавір (C _{trough})	При супутньому застосуванні дарунавір слід приймати в той самий час, що і Вімві. Ритонавір в складі Вімві забезпечує покращення фармакокінетики дарунавіру.
дарунавір/ритонавір	↓ дарунавір (C _{trough})	Одночасне застосування Вімві з дарунавіром/ритонавіром не рекомендоване.
лопінавір/ритонавір	↑ парітапревір	Одночасне застосування Вімві з лопінавіром/ритонавіром не рекомендоване.
рилпівірін	↑ рилпівірін	Супутнє застосування Вімві з рилпівірином один раз на добу не рекомендоване через потенційне подовження інтервалу QT внаслідок високої концентрації рилпівіріну.
<i>○ ІНГІБОРИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ</i>		
розувастатин	↑ розувастатин	При одночасному застосуванні з Вімві доза розувастатину не повинна перевищувати 10 мг/добу.
правастатин	↑ правастатин	При одночасному застосуванні з Вімві доза правастатину не повинна перевищувати 40 мг/добу.
<i>○ ІМУНОДЕПРЕСАНТИ</i>		



циклоспорин	↑ циклоспорин	Починаючи курс лікування із застосуванням Вімві, зменшіть добову дозу циклоспорину до 1/5 від поточної. Контролюйте концентрацію циклоспорину в крові пацієнта для визначення подальшої зміни дози. Після закінчення курсу лікування Вімві поновлення початкової дози циклоспорину також спирається на визначення його концентрації в крові. Рекомендоване часте оцінювання функції нирок та побічних ефектів циклоспорину.
такролімус	↑ такролімус	Починаючи курс лікування із застосуванням Вімві, зменшіть дозу такролімусу. Не призначайте такролімус у перший день прийому Вімві. Починаючи з другого дня прийому Вімві, поновіть прийом такролімусу в зниженій дозі, в залежності від його концентрації в крові. Типовим є дозування такролімусу по 0,5 мг один раз в 7 днів. Визначайте концентрацію такролімусу в крові для подальшого корегування його дози або частоти прийому. Після закінчення курсу лікування Вімві поновлення початкової дози такролімусу також спирається на визначення його концентрації в крові. Рекомендоване часте оцінювання функції нирок та побічних ефектів такролімусу.
<i>○ АГОНІСТИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ПРОДОВЖЕНОЇ ДІЇ</i>		
сальметерол*	↑ сальметерол	Одночасне застосування Вімві з сальметеролом не рекомендоване. Їх комбінація може призвести до підвищеного ризику небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, пов'язаних з прийомом сальметеролу, включаючи подовження інтервалу QT, серцебиття та синусну тахікардію.
<i>○ НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ</i>		
бупренорфін/налоксон	↑ бупренорфін ↑ норбупренорфін	При одночасному застосуванні з Вімві корекція дози бупренорфіну/налоксону не потрібна. Необхідним є уважне спостереження за пацієнтом щодо розвитку седації та когнітивних змін.
гідрокодон	↑ гідрокодон	Рекомендовано зниження дози гідрокодону на 50% та/або моніторинг клінічної картини.
<i>○ ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ</i>		
омепразол	↓ омепразол	Здійснюйте моніторинг щодо можливого зменшення ефективності омепразолу. Розгляньте можливість збільшення дози омепразолу у пацієнтів, симптоми яких погано контролюються; уникайте використання більше ніж 40 мг омепразолу на добу.
<i>○ БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ</i>		



валсартан* , лосартан* , кандесартан*	↑ блокаторів рецепторів ангіотензину	Знизьте дозу блокаторів рецепторів ангіотензину та спостерігайте за пацієнтом
○ СЕДАТИВНІ / СНОДІЙНІ ЗАСОБИ		
альпразолам	↑ альпразолам	Рекомендовано моніторинг клінічної картини. В залежності від клінічної відповіді можна розглянути можливість зменшення дози альпразолпму.
Направлення стрілок вказують направлення змін показників експозиції (C _{max} та AUC): ↑ – збільшення більше ніж на 20%, ↓ – зменшення більше ніж на 20%.		
* не вивчалось.		

Лікарські засоби, що не мають клінічно значущих взаємодій з Вімві

Дослідження взаємодії лікарських засобів у пацієнтів не виявили клінічно значущих взаємодій між компонентами лікарського засобу Вімві та наступними лікарськими засобами, що часто призначаються.

Корекція дози не потрібна при одночасному застосуванні Вімві з наступними лікарськими засобами:

дигоксин, дулоксетин, емтрицитабін, емтрицитабін/тенфовіру дезопроксилу fumarat, есциталопрам, метадон, контрацептиви, що містять лише прогестин, ралтегравір, варфарін та золпідем, а також ацетамінофен, бупренорфін, налоксон, метформін, норетіндрон, абакавір, долутегравір, ламівудин, тенфовіру, софосбувір, сульфаметоксазол, триметоприм.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

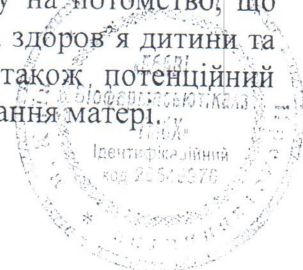
Не проводилось адекватних та добре контрольованих досліджень застосування лікарського засобу Вімві у вагітних жінок. В дослідженнях на тваринах не було виявлено тератогенного ефекту при застосуванні омбітасвіру (у мишей та кролів), парітапревіру/ритонавіру (у мишей та щурів) або дасабувіру (у щурів та кролів) в концентраціях, що перевищували такі при застосуванні клінічно рекомендованих доз. Оскільки з досліджень репродукції на тваринах не завжди можна спрогнозувати відповідь у людини, лікарський засіб Вімві не повинен використовуватись під час вагітності, якщо тільки це не є клінічно необхідним.

Якщо лікарський засіб Вімві призначається разом з рибавірином, то такий комбінований режим є протипоказаним для вагітних жінок та для чоловіків, жінки-партнери яких вагітні.

Необхідно ужити всіх можливих заходів для запобігання вагітності у жінок-пацієнтів та жінок, що є партнерами чоловіків-пацієнтів, коли лікарський засіб Вімві застосовується з рибавірином. В усіх дослідженнях на тваринах рибавірин продемонстрував значний тератогенний та/або ембріоцидний ефект, отже рибавірин протипоказаний до застосування у вагітних жінок та їх партнерів чоловічої статі. Жінки дітородного віку та їхні партнери чоловічої статі не повинні приймати рибавірин, якщо лише вони не використовують два ефективних способи контрацепції протягом періоду лікування та протягом 6 місяців після завершення лікування. Для отримання повної інформації про використання рибавірину під час вагітності зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

Годування груддю

Невідомо, чи компоненти лікарського засобу Вімві або їхні метаболіти екскретуються в материнське молоко. Незмінений омбітасвір, парітапревір та продукт його гідролізу M13, а також дасабувір переважно екскретувались в молоко щурів без впливу на потомство, що годувалось. Слід зважувати користь грудного годування для розвитку та здоров'я дитини та клінічну необхідність терапії з застосуванням Вімві для матері, а також потенційний побічний вплив на дитину, що годується, з боку Вімві та з боку захворювання матері.



Якщо лікарський засіб Вімві призначається разом з рибавірином, то для такого комбінованого режиму відносяться також всі особливості застосування рибавірину під час годування груддю (зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину).

Фертильність

В дослідженнях на тваринах компоненти лікарського засобу Вімві не впливали життєздатність плоду та на фертильність. Якщо лікарський засіб Вімві призначається разом з рибавірином, то для отримання інформації щодо впливу останнього на фертильність зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження з вивчення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Пацієнтів необхідно поінформувати про можливість виникнення втомлюваності під час лікування із лікарським засобом Вімві.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком застосування лікарського засобу Вімві проведіть лабораторні та клінічне обстеження пацієнта щодо можливих ознак декомпенсації функції печінки (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Рекомендований спосіб застосування для дорослих

Лікарський засіб Вімві – це фіксована комбінація омбітасвіру, парітапревіру і ритонавіру в таблетках, що упаковані разом з таблетками дасабувіру.

Рекомендований спосіб призначення лікарського засобу Вімві: перорально по 2 таблетки омбітасвіру/парітапревіру/ритонавіру раз на добу (вранці) та по 1 таблетці дасабувіру 250 мг два рази на добу (вранці та ввечері). 12,5/75/50 мг один Для максимальної абсорбції Вімві слід приймати разом з їжею без урахування вмісту жиру або калорій.

Лікарський засіб Вімві використовується в комбінації рибавірином для деяких груп пацієнтів (див. таблицю 4). У разі призначення рибавірину в комбінації з Вімві, доза рибавірину залежить від маси тіла пацієнта: 1000 мг/добу, якщо маса тіла <75 кг, та 1200 мг/добу, якщо маса тіла ≥75 кг; добова доза рибавірину ділиться на 2 прийоми разом з їжею. Для отримання інформації щодо модифікації дози рибавірину зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

У таблиці 4 наведені рекомендовані схеми лікування та їх тривалість в залежності від популяції пацієнтів.

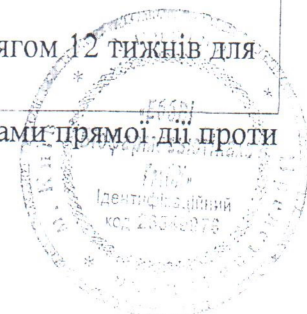
Таблиця 4. Схеми лікування та їх тривалість в залежності від популяції пацієнтів (тих, що раніше не отримували лікування, або тих, що отримували інтерферони)

Популяція пацієнтів	Схема лікування*	Тривалість
Генотип 1b, без цирозу	Вімві	12 тижнів
Генотип 1b, з компенсованим цирозом	Вімві + рибавірин	12 тижнів
Генотип 1a, без цирозу	Вімві + рибавірин	12 тижнів
Генотип 1a, з компенсованим цирозом	Вімві + рибавірин	24 тижні**

* Увага: дотримуйтеся рекомендацій для генотипу 1a, якщо пацієнт інфікований ВГС з неуточненим генотипом 1, або обома підтипами генотипу 1.

** Можна розглянути можливість призначення Вімві з рибавірином протягом 12 тижнів для деяких пацієнтів в залежності від відповіді на попереднє лікування.

Стосовно одночасного використання з іншими протівірусними препаратами прямої дії проти ВГС дивіться розділ «Особливі заходи безпеки».



Лікарський засіб Вімві слід приймати в рекомендованій дозі протягом призначеної тривалості без переривів або модифікації дози. Якщо Вімві використовується разом з рибавірином, то рибавірин призначається на той самий термін, що й Вімві.

Пропущені дози

У випадку пропуску прийому дози комбінації омбітасвір/парітапревір/ритонавір призначену дозу слід прийняти протягом 12 годин. У випадку пропуску прийому дози дасабувіру призначену дозу слід прийняти протягом 6 годин. Якщо пройшло більше 12 годин від звичайного часу прийому комбінації омбітасвір/парітапревір/ритонавір або більше 6 годин від звичайного часу прийому дасабувіру, то не слід приймати пропущену дозу – пацієнт має прийняти наступну дозу згідно зі звичайною схемою прийому. Слід поінформувати пацієнтів, що вони не повинні приймати подвійну дозу препарату для компенсації пропущеної дози.

Особливості дозування в деяких популяціях.

Коінфекція ВГС/ВІЛ-1

У пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 Слід дотримуватися рекомендацій щодо дозування, викладених в Таблиці 3. Для отримання рекомендацій щодо дозування супутніх противірусних препаратів проти ВІЛ-1, зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Коінфекція ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Вімві у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ не встановлено.

Реципієнти печінки

Реципієнтам печінки з нормальною функцією печінки та незначним фіброзом ($F \leq 2$ за METAVIR) рекомендовано призначати схему Вімві + рибавірин протягом 24 тижнів незалежно від підтипу генотипу 1 ВГС. Рибавірин може бути застосований в меншій дозі. У дослідженні серед пацієнтів після трансплантації печінки доза рибавірину була індивідуальною, і більшість пацієнтів отримувала від 600 до 800 мг рибавірину на добу. Якщо Вімві призначається одночасно з інгібіторами кальциневрину, то необхідна корекція дози інгібіторів кальциневрину (зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Застосування лікарського засобу Вімві протипоказане у пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функції печінки (класи В та С за Чайлд-П'ю) [див. розділи «Протипоказання», «Особливі заходи безпеки», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»].

Порушення функції нирок

У пацієнтів з легким, помірним чи тяжким порушенням функції нирок корекція дози лікарського засобу Вімві не потрібна.

Інші генотипи вірусу гепатиту С

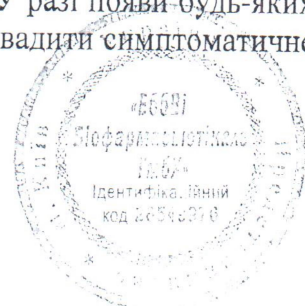
Ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Вімві не встановлено у пацієнтів з іншими, ніж перший, генотипами ВГС.

Діти. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Вімві у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлено. Дані відсутні.

Передозування.

Найвища задокументована разова доза, яку приймали здорові добровольці, становила 350 мг для омбітасвіру, 400 мг для парітапревіру (зі 100 мг ритонавіру), 200 мг для ритонавіру (зі 100 мг парітапревіру) та 200 мг для дасабувіру.

У випадку передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом. У разі появи будь-яких ознак чи симптомів небажаних реакцій або ефектів слід негайно запровадити симптоматичне лікування.



Побічні реакції.

Якщо лікарський засіб Вімві призначається разом з рибавірином, то зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавіріну для отримання інформації про побічних реакцій, пов'язаних з рибавірином.

Дані клінічних досліджень.

Зведені дані про безпеку базуються на сукупності результатів, отриманих з клінічних випробувань фази 2 і 3 за участю більше ніж 2 600 пацієнтах, які приймали лікарський засіб Вімві з рибавірином чи без нього.

Лікарський засіб Вімві з рибавірином (включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом печінки)

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Вімві з рибавірином, найбільш частими небажаними реакціями (більше ніж у 20% пацієнтів) були втомлюваність і нудота. Доля пацієнтів, які повністю припинили лікування через появу небажаних явищ, становила 1,2% (25/2044). 1,3% (27/2 044) пацієнтів тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ. 7,7% (158/2 044) пацієнтів знадобилося зниження дози рибавіріну через появу небажаних явищ.

Профіль безпеки схеми Вімві + рибавірин у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки був подібним до такого у пацієнтів без цирозу.

Лікарський засіб Вімві з рибавірином у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки.

Лікарський засіб Вімві в комбінації з рибавірином оцінювався у 380 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які лікувались протягом 12 (n=208) або 24 (n=172) тижнів (дослідження TURQUOISE-II). Вид та важкість побічних явищ у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки були подібними до таких у пацієнтів без цирозу в дослідженнях III фази. Втомлюваність, шкірні реакції та задишка відмічались принаймні на 5% частіше у пацієнтів, що лікувались протягом 24 тижнів. Більшість небажаних явищ виникала в перші 12 тижнів лікування в обох гілках дослідження. Більшість побічних реакцій були легкими або помірної важкості. Частота виникнення серйозних небажаних явищ в групах 12 та 24 тижнів лікування складала 6% та 5%, відповідно, та по 2% пацієнтів в кожній групі повністю припинили лікування через небажані явища.

Шкірні реакції

В дослідженнях PEARL-II, -III та -IV, 7% пацієнтів, що приймали лише Вімві, і 10% тих, що приймали Вімві+рибавірин, доповідали про різні висипання. В дослідженнях SAPHIRE-I та -II 16% пацієнтів, що приймали Вімві+рибавірин, та 9% тих, що приймали плацебо, доповідали про шкірні реакції. В дослідженні TURQUOISE-II, 18% та 24% пацієнтів, що приймали Вімві+рибавірин протягом 12 або 24 тижнів, доповідали про шкірні реакції. Більшість побічних реакцій були легкими. Не відмічалось серйозних небажаних явищ або тяжких шкірних реакцій, таких як синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиморфна еритема або DRESS-синдром (висип внаслідок прийомом препарату, що супроводжується еозинофілією або системними симптомами).

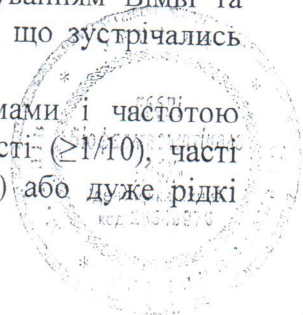
Лікарський засіб Вімві без рибавіріну.

Єдиним ідентифікованим небажаним явищем у пацієнтів, що отримували лікарський засіб Вімві без рибавіріну, був свербіж шкіри. Доля пацієнтів, які повністю припинили лікування через появу небажаних явищ, становила 0,3% (2/588). 0,5% (3/588) пацієнтів тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ.

Список небажаних реакцій у вигляді таблиці.

У таблиці 5 наведені небажані реакції, частота розвитку яких серед пацієнтів, що отримували лікарський засіб Вімві з рибавірином, була принаймні на 5% більшою ніж, в групі плацебо, незважаючи на те, чи було встановлено причинний зв'язок між застосуванням Вімві та появою небажаного явища. Також в таблиці 5 наведені небажані явища, що зустрічались серед пацієнтів, що отримували Вімві без рибавіріну.

Небажані реакції, що наведені нижче, згруповані за органами, системами і частотою виникнення. Частоту виникнення визначено наступним чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), рідкі ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) або дуже рідкі ($< 1/10\ 000$).



Таблиця 5. Небажані реакції на препарат, виявлені при застосуванні лікарського засобу Вімві в комбінації з рибавірином чи без нього

Частота виникнення	Вімві + рибавірин* N=2 044	Вімві N=588
<i>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</i>		
Часто	Анемія	–
<i>Психіатричні розлади</i>		
Дуже часто	Безсоння	–
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Дуже часто	Нудота	–
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
Дуже часто	Свербіж шкіри	–
Часто	–	Свербіж шкіри
<i>Загальні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування</i>		
Дуже часто	Астенія Втомлюваність	–

* Сукупні дані з усіх пацієнтів з інфекцією ВГС генотипу 1 у випробуваннях другої та третьої фази, включаючи пацієнтів з цирозом печінки.

Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 5, належала до 1 ступеня важкості у схемах із застосуванням лікарського засобу Вімві.

Профіль безпеки комбінації Вімві + рибавірин відповідав відомому профілю безпеки рибавірину.

Відхилення лабораторних параметрів.

В Таблиці 6 описані зміни обраних лабораторних параметрів. Дані з різних досліджень наведені поряд лише для спрощення представлення – не слід проводити прямих порівнянь між випробуваннями, що розрізняються за дизайном.

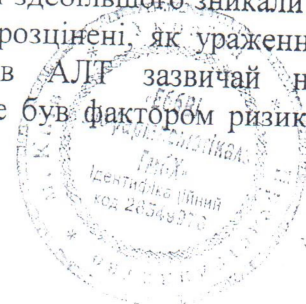


Таблиця 6. Обрані відхилення лабораторних параметрів, пов'язані з лікуванням

Лабораторні параметри	SAPPHIRE I і II		PEARL II, III і IV		TURQUOISE II (пацієнти з цирозом печінки)
	Вімві + РБВ [†] 12 тижнів N = 770 n (%)	Плацеб о 12 тижнів N = 255 n (%)	Вімві + РБВ 12 тижнів N = 401 n (%)	Вімві 12 тижнів N = 509 n (%)	Вімві + РБВ 12 або 24 тижні N = 380 n (%)
АЛТ					
>5-20 × ULN* (ступінь 3)	6/765 (0,8%)	10/254 (3,9%)	3/401 (0,7%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (ступінь 4)	3/765 (0,4%)	0	0	0	2/380 (0,5%)
Гемоглобін					
<100-80 г/л (ступінь 2)	41/765 (5,4%)	0	23/401 (5,7%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 г/л (ступінь 3)	1/765 (0,1%)	0	2/401 (0,5%)	0	3/380 (0,8%)
<65 г/л (ступінь 4)	0	0	0	0	1/380 (0,3%)
Загальний білірубін					
>3-10 × ULN (ступінь 3)	19/765 (2,5%)	0	23/401 (5,7%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (ступінь 4)	1/765 (0,1%)	0	0	0	0
* ULN – верхня межа норми (англ. upper limit of normal) † РБВ – рибавірин					

Підвищення рівнів АЛТ в сироватці крові

Приблизно у 1% пацієнтів, що приймали лікарський засіб Вімві, після початку лікування спостерігалось підвищення сироваткових рівнів АЛТ до значень, що більше ніж в 5 разів перевищували верхню межу норми. Частота таких підвищень сягала 25% (4/16) серед жінок, які одночасно приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол (див. розділи «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»). Частота клінічно значущих підйомів АЛТ серед жінок, що використовували інші типи естрогенів, таких як естрадіол і кон'юговані естрогени, що зазвичай застосовуються в замісній гормональній терапії, складала 3% (2/59). Підвищення АЛТ були в основному асимптоматичними, зазвичай виникали протягом перших 4 тижнів лікування (середній час 20 діб, діапазон 8–57 діб) і здебільшого зникали з продовженням терапії. Більшість випадків підвищення АЛТ були розцінені як ураження печінки, пов'язані з прийомом препарату. Підвищення рівнів АЛТ зазвичай не супроводжувались підвищенням рівнів білірубину. Цироз печінки не був фактором ризику підвищення рівня АЛТ (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).



Підвищення рівнів білірубину в сироватці крові

Підвищення сироваткових рівнів білірубину до значень, що в 2 та більше разів перевищували верхню межу норми, спостерігалось приблизно у 15% пацієнтів, що приймали лікарський засіб Вімві з рибавірином, порівняно до 2% серед тих, хто приймав лише Вімві. Такі підвищення білірубину відбувались головним чином за рахунок непрямой фракції, були пов'язані з інгібуванням транспортерів білірубину OATP1B1/1B3 парітапревіром та з рибавірин-індукованим гемолізом. Підвищення рівнів білірубину виникали після початку лікування, досягали піку на 1-ому тижні дослідження та зазвичай зникали в ході терапії. Підвищення білірубину не супроводжувались підйомом рівнів АЛТ.

Анемія / зниження рівнів гемоглобіну

В усіх дослідженнях III фази рівні гемоглобіну знижувались в середньому на 24 г/л у пацієнтів, що приймали лікарський засіб Вімві в комбінації з рибавірином, та на 5 г/л у тих, хто приймав лише Вімві. Рівні гемоглобіну починали знижуватись на ранніх етапах лікування (в перші 1–2 тижні) та продовжували знижуватись протягом третього тижня. Надалі цей показник залишався низьким протягом всього лікування, та повертався до початкового рівня до кінця 4-го тижня після завершення лікування. Менше ніж в 1% пацієнтів, що отримували Вімві з рибавірином, рівні гемоглобіну знижувались до значень, менших за 80 г/л. У 7% пацієнтів, що отримували Вімві з рибавірином, зменшували дозу рибавірину через зниження рівнів гемоглобіну; 3-м пацієнтам було проведено переливання крові та 5 отримували еритропоетин. Один пацієнт припинив лікування через анемію. В жодного з пацієнтів, що приймали лише Вімві, не спостерігалось знижень гемоглобіну до значень, менших за 100 г/л.

Пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1

Застосування лікарського засобу Вімві з рибавірином оцінювалось серед 63 пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1, які перебували на ефективній антиретровірусній терапії. Найбільш частими небажаними явищами, що спостерігались принаймні у 10% пацієнтів, були втомлюваність (48%), безсоння (19%), нудота (17%), головний біль (16%), свербіж шкіри (13%), кашель (11%), дратливість (10%) та жовтушність склер (10%).

Підвищення рівнів загального білірубину до значень, що більше ніж в 2 рази перевищували верхню межу норми (головним чином за рахунок непрямой фракції), відмічалось у 34 (54%) пацієнтів. З них, 15 осіб також отримували атазанавір на момент підйому білірубину, а в 9 осіб також спостерігались такі небажані явища, як жовтушність склер, жовтяниця або гіпербілірубінемія. В жодного з пацієнтів з гіпербілірубінемією не було одночасного підвищення рівнів амінотрансфераз. В жодного з пацієнтів не спостерігалось підйому рівнів АЛТ 3-го ступеня. В 7 осіб (11%) хоча б один раз після початку дослідження спостерігався рівень гемоглобіну менший за 100 г/л, і в 6 з них відбулася модифікація дози рибавірину. Жоден пацієнт з цієї невеликої когорти не потребував переливання крові або призначення еритропоетину.

Медіана зниження кількості CD4+ Т-клітин становила 47 кл/мм³ та 62 кл/мм³ наприкінці 12-го та 24-го тижня, відповідно, але в більшості випадків показник повернувся до початкового рівня після завершення лікування. В двох пацієнтів кількість CD4+ Т-клітин знизилась до рівня меншого за 200 кл/мм³ протягом лікування без зниження показника CD4%. В жодного з пацієнтів не розвилися СНІД-асоційовані опортуністичні інфекції.

Реципієнти печінки

Застосування лікарського засобу Вімві з рибавірином оцінювалось серед 34 пацієнтів, що перенесли трансплантацію печінки, та мали рекурентну ВГС-інфекцію. Небажаними явищами, що спостерігались більш ніж у 20% пацієнтів, були втомлюваність (50%), головний біль (44%), кашель (32%), діарея (26%), безсоння (26%), астенія (24%), нудота (24%), спазми м'язів (21) та висип на шкірі (21%). В 10 осіб (29%) хоча б один раз після початку дослідження спостерігався рівень гемоглобіну менший за 100 г/л. В 10 осіб відбулась модифікація дози рибавірину через зниження рівнів гемоглобіну, та в 3% (1/34) відбулось тимчасове переривання призначення рибавірину. 5 осіб отримували еритропоетин, з яких всі мали початкову дозу рибавірину 1000 – 1200 мг на добу. Жоден пацієнт не потребував переливання крові.

Постреєстраційні дані про небажані явища.

Небажані явища, наведені нижче, були ідентифіковані під час післяреєстраційного використання лікарського засобу Вімві. Оскільки рапортування таких випадків проводилось стихійно з популяції невідомого розміру, не є можливим точно оцінити частоту їх виникнення або встановити причинний зв'язок з прийомом препарату.

Розлади з боку імунної системи:

Реакції гіперчутливості (включаючи ангіонабряк)

Гепатобіліарні розлади:

декомпенсація функції печени, печіночная недостаточность (див. розділ «Особливі заходи безпеки»)

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

Комбінована упаковка:

Омбігасвір 12,5 мг / парітапревір 75 мг / ритонавір 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №56

1 картонна коробка для застосування протягом 4 тижнів містить 4 картонні коробки для тижневого застосування;

1 картонна коробка для тижневого застосування містить 7 блістерів по 2 таблетки в кожному.

Дасабувір 250 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №56

1 картонна коробка для застосування протягом 4 тижнів містить 4 картонні коробки для тижневого застосування;

1 картонна коробка для тижневого застосування містить 7 блістерів по 2 таблетки в кожному.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник/заявник.

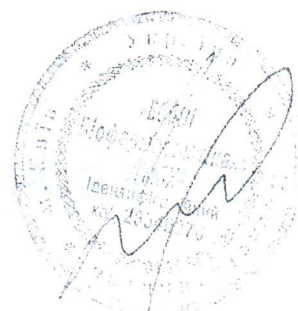
Виробник (відповідає за випуск серій):

Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина /
Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

Дата останнього перегляду.



Сорошникська У.Б.