

**ІНФОРМАЦІЯ**  
про застосування лікарського засобу

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

**Vyrelakir® 250 mg film-coated tablets**  
dasabuvir

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Vyrelakir<sup>1</sup> 250 mg film-coated tablets

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 250 mg of dasabuvir (as sodium monohydrate).

Excipient with known effect: each film-coated tablet contains 44.94 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet (tablet).

Beige, ovaloid, film-coated tablets with dimensions of 14.0 mm x 8.0 mm and debossed on one side with 'AV2'.

**4. CLINICAL PARTICULARS**

**4.1 Therapeutic indications**

Vyrelakir is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1.

**4.2 Posology and method of administration**

Treatment with Vyrelakir should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of chronic hepatitis C.

Posology

<sup>1</sup> In EU countries Exviera





No dose adjustment of Vyrelakir is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). Vyrelakir is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (see sections 4.4 and 4.8). Vyrelakir should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of dasabuvir in children less than 18 years of age have not been established. No data are available.

#### Method of administration

The film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole (i.e. patients should not chew, break or dissolve the tablet). To maximise absorption, Vyrelakir tablets should be taken with food, without regard to fat and calorie content (see section 5.2).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use of ethinylestradiol-containing medicinal products such as those contained in most combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings (see section 4.4 and 4.5).

Co-administration of Vyrelakir with medicinal products that are strong or moderate enzyme inducers is expected to decrease dasabuvir plasma concentrations and reduce its therapeutic effect (see section 4.5). Examples of contraindicated inducers are provided below.

Enzyme inducers:

- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapine, etravirine
- enzalutamide
- mitotane
- rifampicin
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Medicinal products that are strong CYP2C8 inhibitors may increase dasabuvir plasma concentrations and must not be co-administered with Vyrelakir (see section 4.5). Examples of contraindicated CYP2C8 inhibitors are provided below.

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

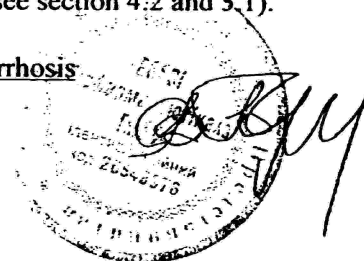
Vyrelakir is administered with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir. For contra-indications with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir refer to the Summary of Product Characteristics.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### General

Vyrelakir is not recommended for administration as monotherapy and must be used in combination with other medicinal products for the treatment of hepatitis C infection (see section 4.2 and 5.1).

#### Risk of Hepatic Decompensation and Hepatic Failure in Patients with Cirrhosis



Hepatic decompensation and hepatic failure, including liver transplantation or fatal outcomes, have been reported postmarketing in patients treated with Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with and without ribavirin. Most patients with these severe outcomes had evidence of advanced or decompensated cirrhosis prior to initiating therapy. Although causality is difficult to establish due to background advanced liver disease, a potential risk cannot be excluded.

Vyrelakir is not recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Vyrelakir should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

For patients with cirrhosis:

- Monitor for clinical signs and symptoms of hepatic decompensation (such as ascites, hepatic encephalopathy, variceal haemorrhage).
- Hepatic laboratory testing including direct bilirubin levels should be performed at baseline, during the first 4 weeks of starting treatment and as clinically indicated thereafter.
- Discontinue treatment in patients who develop evidence of hepatic decompensation.

#### ALT elevations

During clinical trials with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin, transient elevations of ALT to greater than 5 times the upper limit of normal occurred in approximately 1% of subjects (35 of 3,039). ALT elevations were asymptomatic and generally occurred during the first 4 weeks of treatment, without concomitant elevations of bilirubin, and declined within approximately two weeks of onset with continued dosing of dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin.

These ALT elevations were significantly more frequent in the subgroup of subjects who were using ethinylestradiol -containing medicinal products such as combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings (6 of 25 subjects); (see section 4.3). In contrast, the rate of ALT elevations in subjects using other types of estrogens as typically used in hormonal replacement therapy (i.e., oral and topical estradiol and conjugated estrogens) was similar to the rate observed in subjects who were not using estrogen-containing products (approximately 1% in each group).

Patients who are taking ethinylestradiol -containing medicinal products (i.e. most combined oral contraceptives or contraceptive vaginal rings) must switch to an alternative method of contraception (e.g., progestin only contraception or non-hormonal methods) prior to initiating Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir therapy (see sections 4.3 and 4.5).

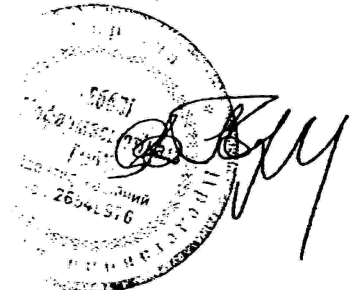
Although ALT elevations associated with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir have been asymptomatic, patients should be instructed to watch for early warning signs of liver inflammation, such as fatigue, weakness, lack of appetite, nausea and vomiting, as well as later signs such as jaundice and discoloured faeces, and to consult a doctor without delay if such symptoms occur. Routine monitoring of liver enzymes is not necessary in patients that do not have cirrhosis (for cirrhotics, see above). Early discontinuation may result in drug resistance, but implications for future therapy are not known.

#### Pregnancy and concomitant use with ribavirin

Also see section 4.6.

Extreme caution must be taken to avoid pregnancy in female patients and female partners of male patients when Vyrelakir is taken in combination with ribavirin, see section 4.6 and refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

#### Genotype-specific activity



Concerning recommended regimens with different HCV genotypes, see section 4.2. Concerning genotype-specific virological and clinical activity, see section 5.1.

The efficacy of dasabuvir has not been established in patients with HCV genotypes other than genotype 1; Vyrelakir should not be used for the treatment of patients infected with other genotypes than 1.

#### Co-administration with other direct-acting antivirals against HCV

Vyrelakir safety and efficacy have been established in combination with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir with or without ribavirin. Co-administration of Vyrelakir with other antivirals has not been studied and, therefore, cannot be recommended.

#### Retreatment

The efficacy of dasabuvir in patients previously exposed to dasabuvir, or to medicinal products anticipated to be cross-resistant, has not been demonstrated.

#### Use with statins

##### *Rosuvastatin*

Dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is expected to increase the exposure to rosuvastatin more than 3-fold. If rosuvastatin treatment is required during the treatment period, the maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.5, Table 2).

##### *Pitavastatin and fluvastatin*

The interactions with pitavastatin and fluvastatin have not been investigated. Theoretically, dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is expected to increase the exposure to pitavastatin and fluvastatin. A temporary suspension of pitavastatin/fluvastatin is recommended for the duration of treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. If statin treatment is required during the treatment period, a switch to a reduced dose of pravastatin/rosuvastatin is possible (see section 4.5, Table 2).

#### Treatment of patients with HIV co-infection

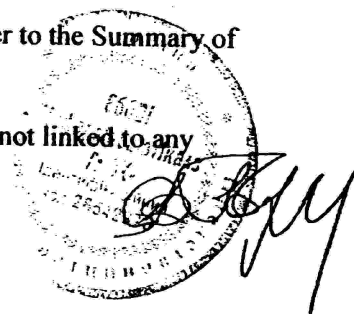
Vyrelakir is recommended in combination with paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, and ritonavir may select for PI resistance in HIV co-infected patients without ongoing antiretroviral therapy. HIV co-infected patients without suppressive antiretroviral therapy should not be treated with dasabuvir. Drug interactions need to be carefully taken into account in the setting of HIV co-infection (for details see section 4.5, Table 2).

Atazanavir can be used in combination with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir if administered at the same time. To be noted, atazanavir should be taken without ritonavir, since ritonavir 100 mg once daily is provided as part of the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fixed dose combination. The combination carries an increased risk for hyperbilirubinemia (including ocular icterus), in particular when ribavirin is part of the hepatitis C regimen.

Darunavir, dosed 800 mg once daily, if administered at the same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, can be used in the absence of extensive PI resistance (darunavir exposure lowered). To be noted, darunavir should be taken without ritonavir, since ritonavir 100 mg once daily is provided as part of the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fixed dose combination.

For the use of HIV protease inhibitors other than atazanavir and darunavir refer to the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.

Raltegravir exposure is substantially increased (2-fold). The combination was not linked to any particular safety issues in a limited set of patients treated for 12-24 weeks.



Rilpivirine exposure is substantially increased (3-fold) when rilpivirine is given in combination with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with a consequent potential for QT-prolongation. If an HIV protease inhibitor is added (atazanavir, darunavir), rilpivirine exposure may increase even further and is therefore not recommended. Rilpivirine should be used cautiously, in the setting of repeated ECG monitoring.

NNRTIs other than rilpivirine (efavirenz, etravirine, and nevirapine) are contraindicated (see section 4.3).

#### HCV/HBV (Hepatitis B Virus) co-infection

The safety and efficacy of dasabuvir have not been established in patients with HCV/HBV co-infection.

#### Paediatric population

The safety and efficacy of dasabuvir in children below 18 years have not been established. No data are available.

#### Lactose

Vyrelakir contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Dasabuvir must always be administered together with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. When co-administered they exert mutual effects on each other (see section 5.2). Therefore, the interaction profile of the compounds must be considered as a combination.

#### Pharmacodynamic interactions

Coadministration with enzyme inducers may lead to an increased risk of adverse reactions and ALT elevations (see Table 2).

Coadministration with ethinylestradiol may lead to increased risk of ALT elevations (see sections 4.3 and 4.4). Contraindicated enzyme inducers are provided in section 4.3.

#### Pharmacokinetic interactions

##### *Potential for Vyrelakir to affect the pharmacokinetics of other medicinal products*

*In vivo* drug interaction studies evaluated the net effect of the combination treatment, including ritonavir. The following section describes the specific transporters and metabolizing enzymes that are affected by dasabuvir when combined with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. See Table 2 for guidance regarding potential drug interactions and dosing recommendations for Vyrelakir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

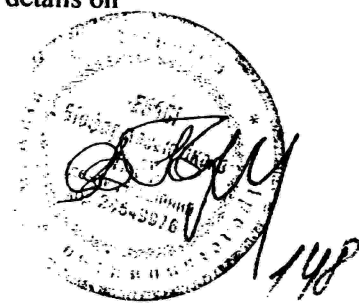
##### *Medicinal products metabolised by CYP3A4*

Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Summary of Product Characteristics for details. (see also Table 2).

##### *Medicinal products transported by the OATP family*

Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Summary of Product Characteristics for details on OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1 substrates (see also Table 2).

##### *Medicinal products transported by BCRP*



Dasabuvir is an inhibitor of BCRP *in vivo*. Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir together with medicinal products that are substrates of BCRP may increase plasma concentrations of these transporter substrates, potentially requiring dose adjustment/clinical monitoring. Such medicinal products include sulfasalazine, imatinib and some of the statins (see Table 2). See also Table 2 for specific advice on rosuvastatin which has been evaluated in a drug interaction study.

#### *Medicinal products transported by Pgp in the intestine*

While dasabuvir is an *in vitro* inhibitor of P-gp, no significant change was observed in the exposure of the P-gp substrate, digoxin, when administered with Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. It may not be excluded that the systemic exposure of dabigatran etexilate is increased by dasabuvir due to inhibition of P-gp in the intestine.

#### *Medicinal products metabolised by glucuronidation*

Dasabuvir is an inhibitor of UGT1A1 *in vivo*. Co-administration of dasabuvir with medicinal products that are primarily metabolized by UGT1A1 result in increased plasma concentrations of such medicinal products; routine clinical monitoring is recommended for narrow therapeutic index medicinal products (i.e. levothyroxine). See also Table 2 for specific advice on raltegravir and buprenorphine which have been evaluated in drug interaction studies. Dasabuvir has also been found to inhibit UGT1A4, 1A6 and intestinal UGT2B7 *in vitro* at *in vivo* relevant concentrations.

#### *Medicinal products metabolised by CYP2C19*

Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir can decrease exposures of medicinal products that are metabolized by CYP2C19 (e.g. lansoprazole, esomeprazole, s-mephenytoin), which may require dose adjustment/clinical monitoring. CYP2C19 substrates evaluated in drug interaction studies include omeprazole and escitalopram (Table 2).

#### *Medicinal products metabolised by CYP2C9*

Dasabuvir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir did not affect the exposures of the CYP2C9 substrate warfarin. Other CYP2C9 substrates (NSAIDs (e.g. ibuprofen), antidiabetics (e.g. glimepiride, glipizide) are not expected to require dose adjustments.

#### *Medicinal products metabolised by CYP2D6 or CYP1A2*

Dasabuvir administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir did not affect the exposures of the CYP2D6 /CYP1A2 substrate duloxetine. Other CYP1A2 substrates (e.g. ciprofloxacin, theophylline and caffeine) and CYP2D6 substrates (e.g. desipramine, metoprolol and dextromethorphan) are not expected to require dose adjustments.

#### *Medicinal products renally excreted via transport proteins*

Dasabuvir does not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* as shown by the lack of interaction with tenofovir (OAT1 substrate). *In vitro* studies show that dasabuvir is not an inhibitor of organic cation transporters (OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations.

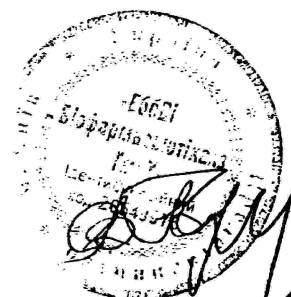
Therefore, dasabuvir is not expected to affect medicinal products which are primarily excreted by the renal route via these transporters (see section 5.2).

### Potential for other medicinal products to affect the pharmacokinetics of dasabuvir

#### *Medicinal products that inhibit CYP2C8*

Co-administration of dasabuvir with medicinal products that inhibit CYP2C8 (e.g. teriflunomide, deferasirox) may increase dasabuvir plasma concentrations. Strong CYP2C8 inhibitors are contraindicated with dasabuvir (see section 4.3 and Table 2).

#### *Enzyme inducers*



Co-administration of dasabuvir with medicinal products that are moderate or strong enzyme inducers is expected to decrease dasabuvir plasma concentrations and reduce its therapeutic effect. Contraindicated enzyme inducers are provided in section 4.3 and Table 2.

Dasabuvir is a substrate of P-gp and BCRP and its major metabolite M1 is a substrate of OCT1 *in vitro*. Inhibition of P-gp and BCRP is not expected to show clinically relevant increases in exposures of dasabuvir (Table 2).

Dasabuvir M1 metabolite was quantified in all the drug interaction studies. Changes in exposures of the metabolite were generally consistent with that observed with dasabuvir except for studies with CYP2C8 inhibitor, gemfibrozil, where the metabolite exposures decreased by up to 95% and CYP3A inducer, carbamazepine, where the metabolite exposures decreased by only up to 39%.

#### Drug interaction studies

Recommendations for co-administration of Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for a number of medicinal products are provided in Table 2.

If a patient is already taking medicinal product(s) or initiating a medicinal product while receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for which potential for drug interaction is expected, dose adjustment of the concomitant medicinal product(s) or appropriate clinical monitoring should be considered (Table 2).

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, doses should be re-adjusted after administration of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is completed.

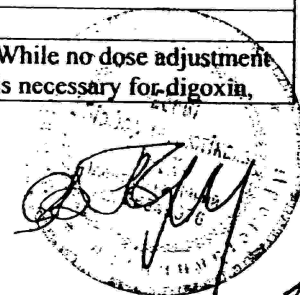
Table 2 provides the Least Squares Means Ratio (90% Confidence Interval) effect on concentration of dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and concomitant medicinal products.

The direction of the arrow indicates the direction of the change in exposures ( $C_{max}$ , and AUC) in the paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir and the co-administered medicinal product ( $\uparrow$  = increase more than 20%,  $\downarrow$  = decrease more than 20%,  $\leftrightarrow$  = no change or change less than 20%).

This is not an exclusive list. Vyrelakir is administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. For interactions with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir refer to the Summary of Product Characteristics.

**Table 2. Interactions between Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and other medicinal products**

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Clinical Comments
<b>AMINOSALICYLATE</b>						
Sulfasalazine  Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected:  $\uparrow$ sulfasalazine				Caution should be used when sulfasalazine is co-administered with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>ANTIARRHYTHMICS</b>						
Digoxin 0.5 mg single	Vyrelakir +	$\leftrightarrow$ digoxin	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	While no dose adjustment is necessary for digoxin,





Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
dose Mechanism: P-gp inhibition by dasabuvir, paritaprevir, and ritonavir.	ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ dasabuvir	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	appropriate monitoring of serum digoxin levels is recommended.
↔ ombitasvir		1.03 (0.97-1.10)	1.00 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)		
↔ paritaprevir		0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)		
<b>ANTICANCER AGENTS</b>						
Enzalutamide Mitotane Mechanism: CYP3A4 induction by enzalutamide or mitotane.	Vyrelakir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
Imatinib Mechanism: BCRP inhibition by paritaprevir, ritonavir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↑ imatinib				Clinical monitoring and lower doses of imatinib are recommended.
<b>ANTICOAGULANTS</b>						
Warfarin 5 mg single dose	Vyrelakir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ R-warfarin	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	While no dose adjustment is necessary for warfarin, appropriate monitoring of international normalised ratio (INR) is recommended.
↔ S-warfarin		0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)		
↔ dasabuvir		0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)		
↔ ombitasvir		0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)		
↔ paritaprevir		0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)		
Dabigatran etexilate Mechanism: Intestinal P-gp inhibition by paritaprevir and ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↑ dabigatran etexilate				Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir may increase the plasma concentrations of dabigatran etexilate. Use with caution.
<b>ANTICONVULSANTS</b>						
carbamazepine 200 mg once daily followed by 200 mg	Vyrelakir + ombitasvir /paritaprevir/ritonavir	↔ carbamazepine	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	Concomitant use is contraindicated (see section 4:3).
↓ carbamazepine 10, 11-epoxide		0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)		

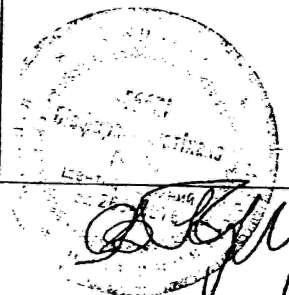
Handwritten signature and circular stamp, likely an official seal or approval mark.

Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
twice daily  Mechanism: CYP3A4 induction by carbamazepin e.	ir	↓ dasabuvir	0.45 (0.41-0.50)	0.30 (0.27-0.33)	NA	
		↓ ombitasvir	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	NA	
		↓ paritaprevir	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	NA	
Phenobarbital  Mechanism: CYP3A4 induction by phenobarbital.	Vyrelakir + ombitasvir /paritapre vir/ritonav ir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
Phenytoin  Mechanism: CYP3A4 induction by phenytoin.	Vyrelakir + ombitasvir /paritapre vir/ritonav ir	Not studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
S- mephenytoin  Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir /paritapre vir/ritonav ir	Not studied. Expected: ↓ S-mephenytoin				Clinical monitoring and dose adjustment maybe needed for s-mephenytoin.
<b>ANTIDEPRESSANTS</b>						
Escitalopram 10 mg single dose	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ es- citalopram	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	NA	No dose adjustment is necessary for escitalopram.
		↑ S- Desmethyl citalopram	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	NA	
		↔ dasabuvir	1.10 (0.95-1.27)	1.01 (0.93-1.10)	0.89 (0.79-1.00)	
		↔ ombitasvir	1.09 (1.01-1.18)	1.02 (1.00-1.05)	0.97 (0.92-1.02)	
		↔ paritaprevir	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)	
Duloxetine 60 mg single dose	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	NA	No dose adjustment is necessary for duloxetine.
		↔ dasabuvir	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir.
		↓ paritaprevir	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
<b>ANTIFUNGALS</b>						
Ketoconazole 400 mg once daily  Mechanism: CYP3A4/P- gp inhibition by ketoconazole	Vyrelakir + ombitasvi r/paritapre vir/ ritonavir	↑ keto- conazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	Concomitant use is contraindicated (see the Summary of Product Characteristics for ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir).
		↑ dasabuvir	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	NA	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	NA	
		↑ paritaprevir	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	NA	



152

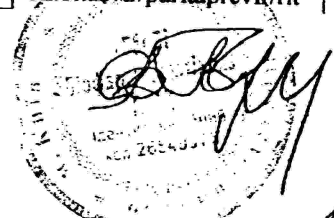
Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments	
and paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir							
<b>ANTIHYPERLIPIDAEMICS</b>							
Gemfibrozil 600 mg twice daily  Mechanism: Increase in dasabuvir exposure is due to CYP2C8 inhibition and increase in paritaprevir is possibly due to OATP1B1 inhibition by gemfibrozil.	Vyrelakir + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).	
		↑ paritaprevir	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA		
<b>ANTIMYCOBACTERIALS</b>							
Rifampicin  Mechanism: CYP3A4/CYP2C8 induction by rifampicin.	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Not Studied. Expected:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).	
<b>CALCIUM CHANNEL BLOCKERS</b>							
Amlodipine 5 mg single dose  Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipine	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	NA	Decrease in amlodipine dose by 50% and monitor patients for clinical effects.	
		↔ dasabuvir	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)		
		↔ ombitasvir	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)		
		↓ paritaprevir	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)		
<b>CONTRACEPTIVES</b>							
ethinylestradiol/ norgestimate 0.035/0.25 mg once daily  Mechanism: possibly due to UGT inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ ethinyl estradiol	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Ethinylestradiol containing oral contraceptives are contraindicated (see section 4.3).	
		Norgestimate metabolites:					
		↑ norgestrel	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)		
		↑ norelgestromin	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)		
		↓ dasabuvir	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30-0.95)		
		↔ ombitasvir	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88-1.12)		
		↓ paritaprevir	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)		



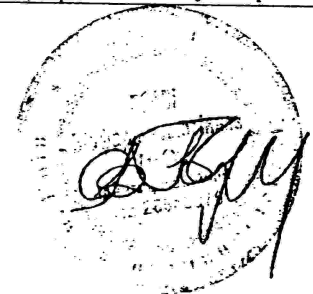
Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
nor-ethindrone (progestin only pill) 0.35 mg once daily	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ nor-ethindrone	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	No dose adjustment is necessary for norethindrone or Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ paritaprevir	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
<b>DIURETICS</b>						
Furosemide 20 mg single dose  Mechanism: possibly due to UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemide	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	NA	Monitor patients for clinical effects; a decrease in furosemide dose of up to 50% may be required.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
		↔ ombitasvir	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ paritaprevir	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
<b>HERBAL PRODUCTS</b>						
St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> )  Mechanism: CYP3A4 induction by St. John's Wort.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).
<b>HIV ANTIVIRALS: PROTEASE INHIBITORS</b>						
For a general comment on treatment of HIV co-infected patients, including a discussion on different antiretroviral regimens that may be used, please see section 4.4 (Treatment of HIV co-infected patients) and the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.						
Atazanavir 300 mg once daily (given at the same time)	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	The recommended dose of atazanavir is 300 mg, without ritonavir, in combination with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir must
		↔ dasabuvir	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	
		↓ ombitasvir	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	



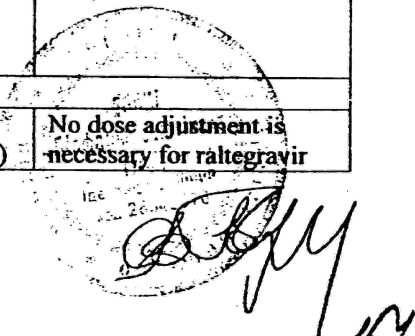
Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATPs by atazanavir.		↑ paritaprevir	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	be administered at the same time as Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ritonavir dose in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir will provide atazanavir pharmacokinetic enhancement.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.  The combination of atazanavir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir increase bilirubin levels, in particular when ribavirin is part of the hepatitis C regimen, see sections 4.4 and 4.8.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily  (administered in the evening)  Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of OATP1B1/B3 and CYP3A by atazanavir and CYP3A inhibition by the additional dose of ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔- atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
↔ dasabuvir		0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)		
↔ ombitasvir		0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)		
↑ paritaprevir		2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)		
Darunavir 800 mg once daily (given at the same	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	The recommended dose of darunavir is 800 mg once daily, without ritonavir, when administered at the same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
↔ dasabuvir		1.10 (0.88-1.37)	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)		
↔ ombitasvir		0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)		



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
time) Mechanism: Unknown		↑ paritaprevir	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	onavir + dasabuvir (ritonavir dose in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir will provide darunavir pharmacokinetic enhancement). This regimen can be used in the absence of extensive PI resistance (i.e. lack of darunavir associated RAMs), see also section 4.4.  Darunavir combined with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir is not recommended in patients with extensive PI resistance.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg twice daily  Mechanism: Unknown	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	
		↓ dasabuvir	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62-0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
		↓ ombitasvir	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg once daily (administered in the evening)  Mechanism: Unknown	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	
		↓ dasabuvir	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
		↔ ombitasvir	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	
lopinavir / ritonavir 400/100 mg twice daily	Vyrelakir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily or 800/200 mg once daily is contraindicated with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
		↔ ombitasvir	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
Mechanism: Increase in paritaprevir exposures may be due to inhibition of CYP3A/efflux transporters by lopinavir and higher dose of ritonavir.		↑ paritaprevir	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	onavir due to increase in paritaprevir exposures.(see Summary of Product Characteristics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
<b>HIV ANTIVIRALS: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS</b>						
Rilpivirine <sup>2</sup> 25 mg once daily administered in the morning, with food  Mechanism: CYP3A inhibition by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirine	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	Co-administration of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with rilpivirine once daily should only be considered in patients without known QT-prolongation, and without other QT-prolongation co-administered medicinal products. If the combination is used, repeated ECG-monitoring should be done, see section 4.4.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
		↔ ombitasvir	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ paritaprevir	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg once daily  Mechanism: possible enzyme induction by efavirenz.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Co-administration of efavirenz (enzyme inducer) based regimens with paritaprevir /ritonavir + dasabuvir resulted in ALT elevations and therefore, early discontinuation of the study.			Concomitant use with efavirenz containing regimens is contraindicated (see section 4.3).	
Nevirapine etravirine	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not Studied. Expected: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Concomitant use is contraindicated (see section 4.3).	
<b>HIV ANTIVIRALS: INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR</b>						
Raltegravir	Vyrelakir +	↑ raltegravir	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	No dose adjustment is necessary for raltegravir



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
400 mg twice daily  Mechanism: UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	No clinically relevant changes in dasabuvir, paritaprevir, and ombitasvir exposures (based on comparison with historical data) were observed during the co-administration.				or Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
<b>HIV ANTIVIRALS: NUCLEOSIDE INHIBITORS</b>						
Em-tricitabine/tenofovir 200 mg once daily/300 mg once daily	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ em-tricitabine	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	No dose adjustment is necessary for emtricitabine/tenofovir and Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ tenofovir	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ dasabuvir	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
		↔ ombitasvir	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
<b>HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR</b>						
Rosuvastatin 5 mg once daily  Mechanism: OATP1B inhibition by paritaprevir and BCRP inhibition by dasabuvir paritaprevir, and ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	The maximum daily dose of rosuvastatin should be 5 mg (see section 4.4).  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
		↔ ombitasvir	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ paritaprevir	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
Pravastatin 10 mg once daily  Mechanism: OATP1B1 inhibition by paritaprevir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)		Reduce pravastatin dose by 50%.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	
		↔ ombitasvir	0.95 (0.89-1.02)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-0.99)	
		↔ paritaprevir	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
Fluvastatin  Mechanism: OATP1B/BCRP inhibition by paritaprevir.  Pitavastatin  Mechanism: OATP1B inhibition by	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected:  ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Concomitant use with fluvastatin and pitavastatin is not recommended (see section 4.4).  A temporary suspension of fluvastatin and pitavastatin is recommended for the duration of treatment. If statin treatment is required during the treatment



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
paritaprevir.						period, a switch to dose reduced pravastatin or rosuvastatin is possible.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

**IMMUNOSUPPRESSANTS**

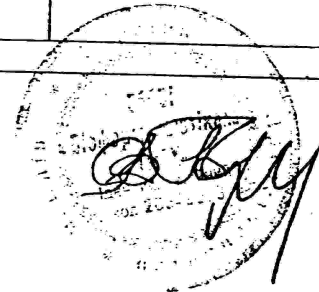
Ciclosporin 30 mg once daily single dose <sup>3</sup>  Mechanism: Effect on ciclosporin is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir and increase in paritaprevir exposures may be due to OATP/BCRP/P-gp inhibition by ciclosporin.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	When starting co-administration with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, give one fifth of the total daily dose of ciclosporin once daily with ombitasvir/paritaprevir /ritonavir. Monitor ciclosporin levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ dasabuvir	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
		↔ ombitasvir	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ paritaprevir	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	

Tacrolimus 2 mg single dose <sup>4</sup>  Mechanism: Effect on tacrolimus is due to CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ tacrolimus	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	When starting co-administration with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir administer 0.5 mg tacrolimus once every week. Monitor tacrolimus levels and adjust dose and/or dosing frequency as needed.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
		↔ ombitasvir	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	
		↓ paritaprevir	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	

**IRON CHELATORS**

Deferasirox	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected:  ↑ dasabuvir				Deferasirox may increase dasabuvir exposures and should be used with caution.
-------------	---	---	--	--	--	---

**MEDICINAL PRODUCTS USED IN MULTIPLE SCLEROSIS**



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
Teriflunomide	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ dasabuvir				Teriflunomide may increase dasabuvir exposures and should be used with caution.
<b>OPIOIDS</b>						
Methadone 20-120 mg once daily <sup>5</sup>	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-Methadone	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	No dose adjustment is necessary for methadone and Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-Methadone	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir and dasabuvir (based on the cross-study comparison)				
buprenorphine/naloxone 4-24 mg/1-6 mg once daily <sup>5</sup>  Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir and UGT inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorphine	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	No dose adjustment is necessary for buprenorphine/naloxone and Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorphine	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49-2.97)	
		↑ naloxone	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir and dasabuvir (based on the cross-study comparison)				
<b>PROTON PUMP INHIBITORS</b>						
Omeprazole 40 mg once daily  Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazole	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	If clinically indicated, higher doses of omeprazole should be used.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ paritaprevir	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
esomeprazole  Lansoprazole  Mechanism: CYP2C19 induction by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↓ esomeprazole, lansoprazole				If clinically indicated, higher doses of esomeprazole/lansoprazole may be needed.
<b>SEDATIVES / HYPNOTICS</b>						
Zolpidem 5 mg single dose	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ zolpidem	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	No dose adjustment is necessary for zolpidem.  No dose adjustment needed for Vyrelakir +
		↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
		↔ ombitasvir	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	



Medicinal Product/ Possible Mechanism of Interaction	GIVEN WITH	EFFECT	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Clinical Comments
		↓ paritaprevir	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Alprazolam 0.5 mg single dose  Mechanism: CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	Clinical monitoring of patients is recommended. A decrease in alprazolam dose can be considered based on clinical response.  No dose adjustment needed for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ paritaprevir	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	

#### THYROID HORMONES

Levothyroxine  Mechanism: UGT1A1 inhibition by paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Not studied. Expected: ↑ levothyroxine				Clinical monitoring and dose adjustment may be required for levothyroxine.
---	---	---	--	--	--	--

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (administered in the evening) was also administered with dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. The effect on C<sub>max</sub> and AUC of DAAs and lopinavir was similar to that observed when lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily was administered with dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Rilpivirine was also administered with food in the evening and 4 hours after dinner with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in the study. The effect on rilpivirine exposures was similar to that observed when rilpivirine was administered in the morning with food with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Ciclosporin 100 mg dosed alone and 30 mg administered with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized cyclosporine ratios are shown for interaction with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Tacrolimus 2 mg was dosed alone and 2 mg was administered with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dose normalized tacrolimus ratios are shown for interaction with Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- Dose normalised parameters reported for methadone, buprenorphine and naloxone.

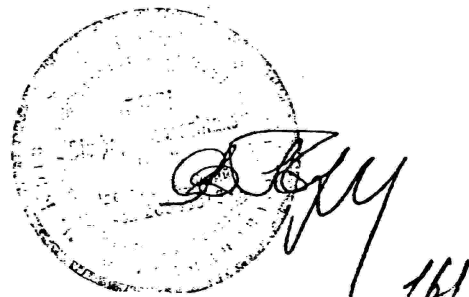
Note: Doses used for Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir were: ombitasvir 25 mg paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, once daily and dasabuvir 400 mg twice daily or 250 mg twice daily. The dasabuvir exposures obtained with the 400 mg formulation and the 250 mg tablet are similar. Vyrelakir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir was administered as multiple doses in all the drug interaction studies except the drug interaction studies with carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazole, rosuvastatin and pravastatin.

#### Paediatric population

Drug interaction studies have only been performed in adults.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Women of childbearing potential /contraception in males and females



Extreme caution must be taken to avoid pregnancy in female patients and female partners of male patients when Vyrelakir is used with ribavirin. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin; therefore, ribavirin is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant. Refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin for additional information.

*Female patients:* Women of childbearing potential should not receive ribavirin unless they are using an effective form of contraception during treatment with ribavirin and for 4 months after treatment.

*Male patients and their female partners:* Either male patients or their female partners of childbearing potential must use a form of effective contraception during treatment with ribavirin and for 7 months after treatment.

Ethinylestradiol is contraindicated in combination with Vyrelakir (see section 4.3). See additional information on specific hormonal contraceptives in sections 4.3 and 4.4.

### Pregnancy

There are very limited data from the use of Vyrelakir in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Vyrelakir during pregnancy.

If ribavirin is co-administered with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, the contraindications regarding use of ribavirin during pregnancy apply (see also the Summary of Product Characteristics of ribavirin).

### Breast-feeding

It is not-known whether dasabuvir and metabolites are excreted in human breast milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of dasabuvir and metabolites in milk (see section 5.3). Because of the potential for adverse reactions from the medicinal product in breastfed infants, a decision must be made whether to discontinue breastfeeding or discontinue treatment with Vyrelakir, taking into account the importance of the therapy to the mother. Patients receiving ribavirin should also refer to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

### Fertility

No human data on the effect of dasabuvir on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility (see section 5.3).

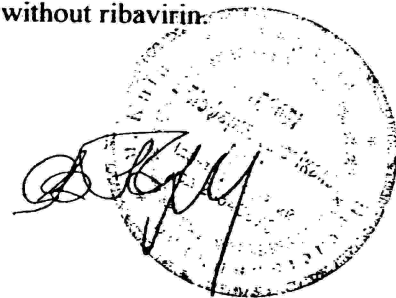
#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Patients should be informed that fatigue has been reported during treatment with Vyrelakir in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin (see section 4.8).

#### **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The safety summary is based on pooled data from phase 2 and 3 clinical trials in more than 2,600 subjects who received Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin.



In subjects receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin, the most commonly reported adverse reactions (greater than 20% of subjects) were fatigue and nausea. The proportion of subjects who permanently discontinued treatment due to adverse reactions was 0.2% (5/2,044) and 4.8% (99/2,044) of subjects had ribavirin dose reductions due to adverse reactions.

In subjects receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin, adverse events typically associated to ribavirin (e.g. nausea, insomnia, anaemia) were less frequent and no subjects (0/588) permanently discontinued treatment due to adverse reactions.

The safety profile of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir was similar in patients without cirrhosis, and with compensated cirrhosis, with exception of increased rates of transient hyperbilirubinemia when ribavirin was part of the regimen.

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 lists adverse reactions for which a causal relationship between dasabuvir, in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with or without ribavirin, and the adverse event is at least a reasonable possibility. The majority of adverse reactions presented in Table 3 were of grade 1 severity in Vyrelakir- and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-containing regimens.

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) or very rare ( $< 1/10,000$ ).

**Table 3. Adverse reactions identified with Vyrelakir in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin**

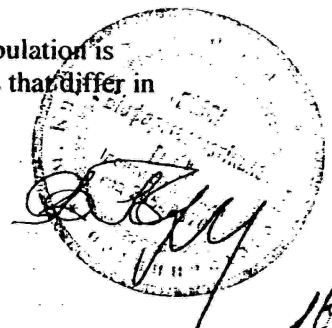
Frequency	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2,044	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		
Common	Anaemia	
<i>Psychiatric disorders</i>		
Very common	Insomnia	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		
Very common	Nausea	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		
Very common	Pruritus	
Common		Pruritus
<i>General disorders and administration and administration site conditions</i>		
Very common	Asthenia	
	Fatigue	

\*Data set includes all genotype 1-infected subjects in Phase 2 and 3 trials including subjects with cirrhosis. Note: For laboratory abnormalities refer to Table 4.

Description of selected adverse reactions

*Laboratory abnormalities*

Changes in selected laboratory parameters are described in Table 4. A side-by-side tabulation is provided to simplify presentation; direct comparisons should not be made across trials that differ in trial designs.



**Table 4. Selected treatment emergent laboratory abnormalities**

Laboratory parameters	SAPPHIRE I and H	PEARL II, III, and IV	TURQUOISE II (subjects with cirrhosis)
	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 weeks N = 770 n (%)	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir  12 weeks N = 509 n (%)	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin  12 or 24 weeks N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5-20 × ULN* (Grade 3)	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20 × ULN (Grade 4)	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
<b>Haemoglobin</b>			
<100-80 g/L (grade 2)	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
<80-65 g/L (grade 3)	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
<65 g/L (Grade 4)	0	0	1/380 (0.3%)
<b>Total bilirubin</b>			
>3-10 × ULN (grade 3)	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
>10 × ULN (grade 4)	1/765 (0.1%)	0	0

\*ULN: Upper Limit of Normal

Serum ALT elevations

In a pooled analysis of clinical trials with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with and without ribavirin, 1% of subjects experienced serum ALT levels greater than 5 times the upper limit of normal (ULN) after starting treatment. As the incidence of such elevations was 26% among women taking a concomitant ethinylestradiol-containing medicine, such medicinal products are contraindicated with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. No increase in incidence of ALT elevations was observed with other types of systemic estrogens commonly used for hormone replacement therapy (e.g., estradiol and conjugated estrogens). ALT elevations were typically asymptomatic, generally occurred during the first 4 weeks of treatment (mean time 20 days, range 8-57 days) and most resolved with ongoing therapy. Two patients discontinued Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir due to elevated ALT, including one on ethinylestradiol. Three interrupted Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for one to seven days, including one on ethinylestradiol. The majority of these ALT elevations were transient and assessed as related to Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Elevations in ALT were generally not associated with bilirubin elevations. Cirrhosis was not a risk factor for elevated ALT (see section 4.4).

Serum bilirubin elevations

Transient elevations in serum bilirubin (predominantly indirect) were observed in subjects receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin, related to the inhibition of the bilirubin transporters OATP1B1/1B3 by paritaprevir and ribavirin-induced haemolysis. Bilirubin elevations occurred after initiation of treatment, peaked by study Week 1, and generally resolved with ongoing therapy. Bilirubin elevations were not associated with aminotransferase elevations. The frequency of indirect bilirubin elevations was lower among subjects who did not receive ribavirin.

Liver transplant recipients

The overall safety profile in HCV-infected transplant recipients who were administered Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin (in addition to their immunosuppressant medicinal products) was similar to subjects treated with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin in phase 3 clinical trials, although some adverse reactions were increased in frequency. 10 subjects (29.4%) had at least one post baseline haemoglobin value of less than 10 g/dL. 10 of 34 subjects (29.4%) dose modified ribavirin due to decrease in haemoglobin and 2.9% (1/34) had an

interruption of ribavirin. Ribavirin dose modification did not impact SVR rates. 5 subjects required erythropoietin, all of whom initiated ribavirin at the starting dose of 1000 to 1200 mg daily. No subject received a blood transfusion.

#### HIV/HCV co-infected patients

The overall safety profile in HCV/HIV-1 co-infected subjects was similar to that observed in HCV mono-infected subjects. Transient elevations in total bilirubin  $>3 \times$  ULN (mostly indirect) occurred in 17 (27.0%) subjects; 15 of these subjects were receiving atazanavir. None of the subjects with hyperbilirubinemia had concomitant elevations of aminotransferases.

#### Post Marketing Adverse Reactions

*Hepatobiliary Disorders:* Hepatic decompensation, hepatic failure have been observed during treatment with Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with or without ribavirin (see section 4.4). The frequency of these events is unknown.

#### Paediatric population

The safety of Vyrelakir in children and adolescents aged  $< 18$  years has not yet been established. No data are available.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via ~~the national reporting system listed in Appendix V.~~

#### **4.9 Overdose**

The highest documented single dose of dasabuvir administered to healthy volunteers was 2 g. No study drug-related adverse reactions or clinically significant laboratory abnormalities were observed. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use; direct-acting antivirals, ATC code: J05AX16

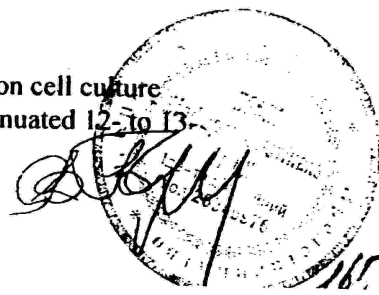
#### Mechanism of action

Dasabuvir is a non-nucleoside inhibitor of the HCV RNA-dependent RNA polymerase encoded by the NS5B gene, which is essential for replication of the viral genome.

Co-administration of dasabuvir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combines three direct-acting antiviral agents with distinct mechanisms of action and non-overlapping resistance profiles to target HCV at multiple steps in the viral lifecycle. Refer to the Summary of Product Characteristics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for its pharmacological properties.

#### Activity in cell culture and biochemical studies

The  $EC_{50}$  of dasabuvir against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays was 7.7 and 1.8 nM, respectively. The replicon activity of dasabuvir was attenuated 12- to 13-



fold in the presence of 40% human plasma. The mean  $EC_{50}$  of dasabuvir against replicons containing NS5B from a panel of treatment-naïve genotype 1a and 1b isolates in the HCV replicon cell culture assay was 0.77 nM (range 0.4 to 2.1 nM; n=11) and 0.46 nM (range 0.2 to 2 nM; n=10), respectively. In biochemical assays, dasabuvir inhibited a panel of genotype 1a and 1b polymerases with a mean  $IC_{50}$  value of 4.2 nM (range 2.2 to 10.7 nM; n=7).

The M1 metabolite of dasabuvir had  $EC_{50}$  values of 39 and 8 nM against genotype 1a-H77 and 1b-Con1 strains in HCV replicon cell culture assays, respectively, and the activity of the M1 metabolite was attenuated 3- to 4-fold in the presence of 40% human plasma. Dasabuvir had reduced activity in biochemical assays against NS5B polymerases from HCV genotypes 2a, 2b, 3a and 4a ( $IC_{50}$  values ranging from 900 nM to >20  $\mu$ M).

## Resistance

### *In cell culture*

Resistance to dasabuvir conferred by variants in NS5B selected in cell culture or identified in Phase 2b and 3 clinical trials were phenotypically characterised in the appropriate genotype 1a or 1b replicons.

In genotype 1a, substitutions C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, and Y561H in HCV NS5B reduced susceptibility to dasabuvir. In the genotype 1a replicon, the activity of dasabuvir was reduced 21- to 32-fold by the M414T, S556G or Y561H substitutions; 152- to 261-fold by the A553T, G554S or S556R substitutions; and 1472- and 975-fold by the C316Y and Y448H substitutions, respectively. G558R and D559G/N were observed as treatment-emergent substitutions but the activity of dasabuvir against these variants could not be evaluated due to poor replication capacity. In genotype 1b, substitutions C316N, C316Y, M414T, Y448H, and S556G in HCV NS5B reduced susceptibility to dasabuvir. The activity of dasabuvir was reduced by 5- and 11-fold by C316N and S556G, respectively; 46-fold by M414T or Y448H; and 1569-fold by the C316Y substitutions in the genotype 1b replicon. Dasabuvir retained full activity against replicons containing substitutions S282T in the nucleoside binding site, M423T in the lower thumb site, and P495A/S, P496S or V499A in the upper thumb site.

### *Effect of baseline HCV substitutions/polymorphisms on treatment response*

A pooled analysis of subjects with genotype 1 HCV infection, who were treated with dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir with or without ribavirin in Phase 2b and 3 clinical trials, was conducted to explore the association between baseline NS3/4A, NS5A or NS5B substitutions/polymorphisms and treatment outcome in these recommended regimens.

In the greater than 500 genotype 1a baseline samples in this analysis, the most frequently observed resistance-associated variants were M28V (7.4%) in NS5A and S556G (2.9%) in NS5B. Q80K, although a highly prevalent polymorphism in NS3 (41.2% of samples), confers minimal resistance to paritaprevir. Resistance-associated variants at amino acid positions R155 and D168 in NS3 were rarely observed (less than 1%) at baseline. In the greater than 200 genotype 1b baseline samples in this analysis, the most frequently observed resistance-associated variants observed were Y93H (7.5%) in NS5A, and C316N (17.0%) and S556G (15%) in NS5B. Given the low virologic failure rates observed with recommended treatment regimens for HCV genotype 1a- and 1b-infected subjects, the presence of baseline variants appears to have little impact on the likelihood of achieving SVR.

### *In clinical studies*

Of the 2,510 HCV genotype 1 infected subjects who were treated with regimens containing dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir with or without ribavirin (for 8, 12 or 24 weeks) in Phase 2b and 3 clinical trials, a total of 74 subjects (3%) experienced virologic failure (primarily post-treatment relapse). Treatment-emergent variants and their prevalence in these virologic failure populations are shown in Table 5. In the 67 genotype 1a infected subjects, NS3 variants were observed in 50 subjects, NS5A variants were observed in 46 subjects, NS5B variants were observed in 37 subjects, and treatment



emergent variants were seen in all 3 drug targets in 30 subjects. In the 7 genotype 1b infected subjects, treatment-emergent variants were observed in NS3 in 4 subjects, in NS5A in 2 subjects, and in both NS3 and NS5A in 1 subject. No genotype 1b infected subjects had treatment-emergent variants in all 3 drug targets.

**Table 5. Treatment-emergent amino acid substitutions in the pooled analysis of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, with and without RBV regimens in Phase 2b and Phase 3 clinical trials (N=2510)**

Target	Emergent amino acid substitutions <sup>a</sup>	Genotype 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotype 1b N=7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42.9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40.3 (27)	--
	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

- Observed in at least 2 subjects of the same subtype.
- N=66 for the NS5B target.
- Substitutions were observed in combination with other emergent substitutions at NS3 position R155 or D168.
- Observed in combination in genotype 1b-infected subjects.
- Observed in combination in 6% (4/67) of the subjects.

Note: The following variants were selected in cell culture but were not treatment-emergent: NS3 variants A156T in genotype 1a, and R155Q and D168H in genotype 1b; NS5A variants Y93C/H in genotype 1a, and L31F/V or Y93H in combination with L28M, L31F/V or P58S in genotype 1b; and NS5B variants Y448H in genotype 1a, and M414T and Y448H in genotype 1b.

#### Persistence of resistance-associated substitutions

The persistence of dasabuvir, ombitasvir and paritaprevir resistance-associated amino acid substitutions in NS5B, NS5A and NS3, respectively, was assessed in genotype 1a-infected subjects in Phase 2b trials. Dasabuvir treatment-emergent variants M414T, G554S, S556G, G558R or D559G/N in NS5B were observed in 34 subjects. Ombitasvir treatment-emergent variants M28T, M28V or Q30R in NS5A were observed in 32 subjects. Paritaprevir treatment-emergent variants V36A/M, R155K or D168V were observed in NS3 in 47 subjects.

NS3 variants V36A/M and R155K and NS5B variants M414T and S556G remained detectable at post-treatment Week 48, whereas NS3 variant D168V and all other NS5B variants were not observed at post-treatment Week 48. All treatment-emergent variants in NS5A remained detectable at post-treatment Week 48. Due to high SVR rates in genotype 1b, trends in persistence of treatment-emergent variants in this genotype could not be established.

The lack of detection of virus containing a resistance-associated substitution does not indicate that the resistant virus is no longer present at clinically significant levels. The long-term clinical impact of the emergence or persistence of virus containing Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir resistance-associated substitutions on future treatment is unknown.

A circular stamp with a signature inside, located in the bottom right corner of the page. The signature appears to be 'D. J. ...'.

164

## Cross-resistance

Cross-resistance is expected among NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, and non-nucleoside NS5B inhibitors by class. The impact of prior dasabuvir, ombitasvir, or paritaprevir treatment experience on the efficacy of other NS5A inhibitors, NS3/4A protease inhibitors, or NS5B inhibitors has not been studied.

## Clinical efficacy and safety

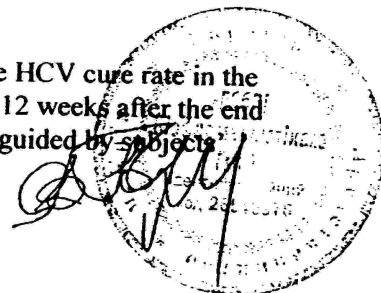
The efficacy and safety of Vyrelakir in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with and without ribavirin was evaluated in seven Phase 3 clinical trials, including two trials exclusively in subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A), in over 2,360 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C infection as summarised in Table 6.

**Table 6. Phase 3 global multicentre trials conducted with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin (RBV).**

Trial	Number of subjects treated	HCV genotype (GT)	Summary of study design
<b>Treatment-naïve, without cirrhosis</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Peginterferon+ribavirin-experienced, without cirrhosis</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (open-label)	179	GT1b	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Arm B: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Treatment-naïve and peginterferon+ribavirin-experienced, with compensated cirrhosis</b>			
TURQUOISE II (open-label)	380	GT1	Arm A: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 weeks) Arm B: Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 weeks)
TURQUOISE III (open-label)	60	GT1b	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 weeks)

In all seven trials, the Vyrelakir dose was 250 mg twice daily and the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dose was 25 mg/150 mg/100 mg once daily. For subjects who received ribavirin, the ribavirin dose was 1000 mg per day for subjects weighing less than 75 kg or 1200 mg per day for subjects weighing greater than or equal to 75 kg.

Sustained virologic response (SVR) was the primary endpoint to determine the HCV cure rate in the Phase 3 studies and was defined as unquantifiable or undetectable HCV RNA 12 weeks after the end of treatment (SVR12). Treatment duration was fixed in each trial and was not guided by subjects' response.



HCV RNA levels (no response guided algorithm). Plasma HCV RNA values were measured during the clinical trials using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System. The assay had a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU per mL.

*Clinical trials in treatment-naïve adults*

SAPPHIRE-I – genotype 1, treatment-naïve

SAPPHIRE-I was a randomised, global multicentre, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 631 treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir were given for 12 weeks of treatment in combination with ribavirin. Subjects randomised to the placebo arm received placebo for 12 weeks, after which they received open-label Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks.

Treated subjects (N=631) had a median age of 52 years (range: 18 to 70); 54.5% were male; 5.4% were Black; 16.2% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 15.2% had a history of depression or bipolar disorder; 69.3% had IL28B non-CC genotype; 79.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 15.4% had portal fibrosis (F2) and 8.7% had bridging fibrosis (F3); 67.7% had HCV genotype 1a infection; 32.3% had HCV genotype 1b infection.

Table 7 shows the SVR12 rates for genotype 1-infected, treatment-naïve subjects receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHIRE-I.

**Table 7. SVR12 for genotype 1-infected treatment-naïve subjects in SAPPHIRE-I**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV for 12 weeks		
	n/N	%	95% CI
<b>Overall SVR12</b>	456/473	96.4	94.7, 98.1
HCV genotype 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
HCV genotype 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>			
On-treatment VF <sup>a</sup>	1/473	0.2	
Relapse	7/463	1.5	
Other <sup>b</sup>	9/473	1.9	

- a. Confirmed HCV ≥ 25 IU/mL after HCV RNA < 25 IU/mL during treatment, confirmed 1 log<sub>10</sub> IU/mL increase in HCV RNA from nadir, or HCV RNA persistently ≥ 25 IU/mL with at least 6 weeks of treatment.
- b. Other includes early drug discontinuation not due to virologic failure and missing HCV RNA values in the SVR12 window.

No subjects with HCV genotype 1b infection experienced on-treatment virologic failure and one subject with HCV genotype 1b infection experienced relapse.

PEARL-III – genotype 1b, treatment-naïve

PEARL-III was a randomised, global multicentre, double-blind, controlled trial conducted in 419 treatment-naïve adults with genotype 1b chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=419) had a median age of 50 years (range: 19 to 70); 45.8% were male; 4.8% were Black; 16.5% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 9.3% had a history of depression or bipolar disorder; 79.0% had IL28B non-CC genotype; 73.3% had baseline HCV RNA of at least 800,000 IU/mL; 20.3% had portal fibrosis (F2) and 10.0% had bridging fibrosis (F3).

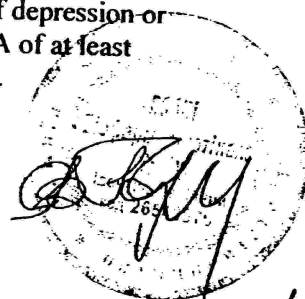


Table 8 shows the SVR12 rates for genotype 1b-infected, treatment-naïve subjects who received Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL III. In this study, Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin had similar SVR12 rates (100%) compared to Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (99.5%).

**Table 8. SVR12 for genotype 1b-infected treatment-naïve subjects in PEARL III**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Overall SVR12</b>	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>						
On-treatment VF	1/210	0.5		0/209	0	
Relapse	0/210	0		0/209	0	
Other	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotype 1a, treatment-naïve

PEARL-IV was a randomised, global multicentre, double-blind, controlled trial conducted in 305 treatment-naïve adults with genotype 1a chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. Subjects were randomised in a 1:2 ratio to receive Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=305) had a median age of 54 years (range: 19 to 70); 65.2% were male; 11.8% were Black; 19.7% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 20.7% had a history of depression or bipolar disorder; 69.2% had IL28B non-CC genotype; 86.6% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 18.4% had portal fibrosis (F2) and 17.7% had bridging fibrosis (F3).

Table 9 shows the SVR12 rates for genotype 1a-infected, treatment-naïve subjects who received Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL IV. Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin was not non-inferior to Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin.

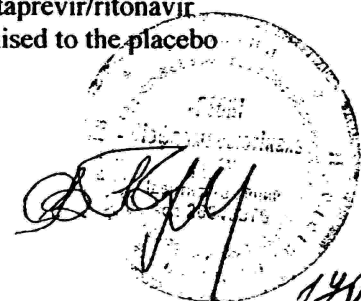
**Table 9. SVR12 for genotype 1a-infected treatment-naïve subjects in PEARL IV**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Overall SVR12</b>	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>						
On-treatment VF	1/100	1.0		6/205	2.9	
Relapse	1/98	1.0		10/194	5.2	
Other	1/100	1.0		4/205	2.0	

*Clinical trials in peginterferon+ribavirin-experienced adults*

SAPPHIRE-II – genotype 1, peginterferon+ribavirin-experienced

SAPPHIRE-II was a randomised, global multicentre, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 394 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis who did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin was given for 12 weeks of treatment. Subjects randomised to the placebo arm received placebo for 12 weeks, after which they received Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks.



Treated subjects (N=394) had a median age of 54 years (range: 19 to 71); 49.0% were prior pegIFN/RBV null responders; 21.8% were prior pegIFN/RBV partial responders; and 29.2% were prior pegIFN/RBV relapsers; 57.6% were male; 8.1% were Black; 19.8% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 20.6% had a history of depression or bipolar disorder; 89.6% had IL28B non-CC genotype; 87.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU per mL; 17.8% had portal fibrosis (F2) and 14.5% had bridging fibrosis (F3); 58.4% had HCV genotype 1a infection; 41.4% had HCV genotype 1b infection.

Table 10 shows the SVR12 rates for treatment-experienced subjects with genotype 1-infection receiving Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin for 12 weeks in SAPPHERE-II.

**Table 10. SVR12 for genotype 1-infected peginterferon+ribavirin-experienced subjects in SAPPHERE-II**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV for 12 weeks		
	n/N	%	95% CI
<b>Overall SVR12</b>	286/297	96.3	94.1, 98.4
<b>HCV genotype 1a</b>	166/173	96.0	93.0, 98.9
Prior pegIFN/RBV null responder	83/87	95.4	91.0, 99.8
Prior pegIFN/RBV partial responder	36/36	100	100.0, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	47/50	94.0	87.4, 100.0
<b>HCV genotype 1b</b>	119/123	96.7	93.6, 99.9
Prior pegIFN/RBV null responder	56/59	94.9	89.3, 100.0
Prior pegIFN/RBV partial responder	28/28	100	100.0, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	35/36	97.2	91.9, 100.0
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>			
On-treatment VF	0/297	0	
Relapse	7/293	2.4	
Other	4/297	1.3	

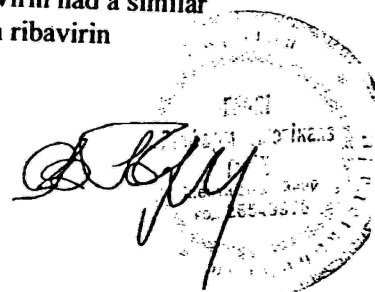
No subjects with HCV genotype 1b infection experienced on-treatment virologic failure and 2 subjects with HCV genotype 1b infection experienced relapse.

PEARL-II – genotype 1b, peginterferon+ribavirin-experienced

PEARL-II was a randomised, global multicentre, open-label trial conducted in 179 adults with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection without cirrhosis who did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks of treatment.

Treated subjects (N=179) had a median age of 57 years (range: 26 to 70); 35.2% were prior pegIFN/RBV null responders; 28.5% were prior pegIFN/RBV partial responders; and 36.3% were prior pegIFN/RBV relapsers; 54.2% were male; 3.9% were Black; 21.8% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 12.8% had a history of depression or bipolar disorder; 90.5% had IL28B non-CC genotype; 87.7% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 17.9% had portal fibrosis (F2) and 14.0% had bridging fibrosis (F3).

Table 11 shows the SVR12 rates for genotype 1b-infected, treatment-experienced subjects who received Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without ribavirin for 12 weeks in PEARL II. In this study, Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir without ribavirin had a similar SVR12 rate (100%) compared to Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin (97.7%).



**Table 11. SVR12 for genotype 1b-infected peginterferon+ribavirin-experienced subjects in PEARL II**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks					
	With RBV			Without RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Overall SVR12</b>	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
Prior pegIFN/RBV null responder	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
Prior pegIFN/RBV partial responder	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
Prior pegIFN/RBV relapser	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>						
On-treatment VF	0/88	0		0/91	0	
Relapse	0/88	0		0/91	0	
Other	2/88	2.3		0/91	0	

*Clinical trial in subjects with compensated cirrhosis*

TURQUOISE-II—genotype 1, treatment-naïve or peginterferon+ribavirin-experienced subjects with compensated cirrhosis

TURQUOISE-II was a randomised, global multicentre, open-label trial conducted exclusively in 380 genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) who were either treatment-naïve or did not achieve SVR with prior treatment with pegIFN/RBV. Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combination with ribavirin were administered for either 12 or 24 weeks of treatment.

Treated subjects (N=380) had a median age of 58 years (range: 21 to 71); 42.1% were treatment-naïve, 36.1% were prior pegIFN/RBV null responders; 8.2% were prior pegIFN/RBV partial responders, 13.7% were prior pegIFN/RBV relapsers; 70.3% were male; 3.2% were Black; 28.4% had a body mass index of at least 30 kg/m<sup>2</sup>; 14.7% had platelet counts of less than 90 x 10<sup>9</sup>/L; 49.7% had albumin less than 40 g/L; 86.1% had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL; 81.8% had IL28B non-CC genotype; 24.7% had a history of depression or bipolar disorder; 68.7% had HCV genotype 1a infection, 31.3% had HCV genotype 1b infection.

Table 12 shows the SVR12 rates for genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV.



**Table 12. SVR12 for genotype 1-infected subjects with compensated cirrhosis who were treatment-naïve or previously treated with pegIFN/RBV**

Treatment outcome	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV					
	12 weeks			24 weeks		
	n/N	%	CI*	n/N	%	CI*
<b>Overall SVR12</b>	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
<b>HCV genotype 1a</b>	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
Treatment naïve	59/64	92.2		53/56	94.6	
Prior pegIFN/RBV null responders	40/50	80.0		39/42	92.9	
Prior pegIFN/RBV partial responders	11/11	100		10/10	100	
Prior pegIFN/RBV Prior relapsers	14/15	93.3		13/13	100	
<b>HCV genotype 1b</b>	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
Treatment naïve	22/22	100		18/18	100	
Prior pegIFN/RBV null responders	25/25	100		20/20	100	
Prior pegIFN/RBV partial responders	6/7	85.7		3/3	100	
Prior pegIFN/RBV Prior relapsers	14/14	100		10/10	100	
<b>Outcome for subjects without SVR12</b>						
On-treatment VF	1/208	0.5		3/172	1.7	
Relapse	12/203	5.9		1/164	0.6	
Other	4/208	1.9		2/172	1.21	

a. 97.5% confidence intervals are used for the primary efficacy endpoints (overall SVR12 rate); 95% confidence intervals are used for additional efficacy endpoints (SVR12 rates in HCV genotype 1a and 1b-infected subjects).

Relapse rates in GT1a cirrhotic subjects by baseline laboratory values are presented in Table 13.

**Table 13. TURQUOISE-II: relapse rates by baseline laboratory values after 12 and 24 weeks of treatment in subjects with genotype 1a infection and compensated cirrhosis**

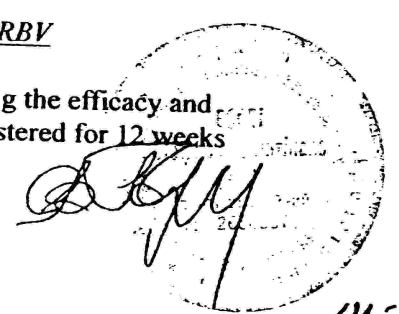
	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV 12-week arm	Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV 24-week arm
Number of Responders at the End of Treatment	135	113
AFP* < 20 ng/mL, platelets ≥ 90 x 10 <sup>9</sup> /L, AND albumin ≥ 35 g/L prior to treatment		
Yes (for all three parameters listed above)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
No (for any parameter listed above)	10/48 (21%)	1/45 (2%)

\*AFP= serum alpha fetoprotein

In subjects with all three favourable baseline laboratory values (AFP < 20 ng/mL, platelets ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/L, and albumin ≥ 35 g/L), relapse rates were similar in subjects treated for 12 or 24 weeks.

**TURQUOISE-III: Clinical Trial of GT1b-Infected Subjects with Cirrhosis without RBV**

TURQUOISE-III is a Phase 3b, open-label, single-arm, multicentre study evaluating the efficacy and safety of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (without ribavirin) administered for 12 weeks



in HCV GT1b-infected, treatment-naïve and pegIFN/RBV treatment-experienced adults with compensated cirrhosis.

60 patients were randomized and treated, and 60/60 (100%) achieved SVR12. Main characteristics are shown below.

**Table 14. Main demographics in TURQUOISE-III**

Characteristics	N = 60
Age, median (range) years	60.5 (26-78)
Male gender, n (%)	37 (61)
IL28B Non-CC genotype, n (%)	50 (83)
Prior HCV Treatment:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baseline albumin, median g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Baseline platelet count, median ( $\times 10^9/L$ )	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Pooled analyses of clinical trials

*Durability of response*

Overall, 660 subjects in Phase 2 and 3 clinical trials had HCV RNA results for both the SVR12 and SVR24 time points. Among these subjects, the positive predictive value of SVR12 on SVR24 was 99.8%.

*Pooled efficacy analysis*

In Phase 3 clinical trials, 1075 subjects (including 181 with compensated cirrhosis) received the recommended regimen (see section 4.2). Table 15 shows SVR rates for these subjects.

In subjects who received the recommended regimen, 97% achieved SVR overall (among which 181 subjects with compensated cirrhosis achieved 97% SVR), while 0.5% experienced virologic breakthrough and 1.2% experienced post-treatment relapse.

174



**Table 15. SVR12 rates for recommended treatment regimens by patient population**

Treatment duration	HCV Genotype 1b Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotype 1a Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with RBV	
	Without cirrhosis	With compensated cirrhosis	Without cirrhosis	With compensated cirrhosis
	12 weeks	12 weeks	12 weeks	24 weeks
Treatment-naïve	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN + RBV- experienced	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Prior relapse	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Prior partial response	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Prior null response	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Other pegIFN/RBV failures	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>100% (301/301)</b>	<b>100% (60/60)</b>	<b>96% (569/593)</b>	<b>95% (115/121)</b>

<sup>+</sup>Other types of pegIFN/RBV failure include less well documented non-response, relapse/breakthrough or other pegIFN failure.

*Impact of ribavirin dose adjustment on probability of SVR*

In Phase 3 clinical trials, 91.5% of subjects did not require ribavirin dose adjustments during therapy. In the 8.5% of subjects who had ribavirin dose adjustments during therapy, the SVR rate (98.5%) was comparable to subjects who maintained their starting ribavirin dose throughout treatment.

*Clinical Trial in subjects with HCV genotype 1 Infection/HIV-1 co-infection*

In an open-label clinical trial (TURQUOISE-I) the safety and efficacy of 12 or 24 weeks of treatment with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin was evaluated in 63 subjects with genotype 1 chronic hepatitis C co-infected with HIV-1. See section 4.2 for dosing recommendations in HCV/HIV-1 co-infected patients. Subjects were on a stable HIV-1 antiretroviral therapy (ART) regimen that included ritonavir-boosted atazanavir or raltegravir, co-administered with a backbone of tenofovir plus emtricitabine or lamivudine.

Treated subjects (N = 63) had a median age of 51 years (range: 31 to 69); 24% of subjects were Black; 81% of subjects had IL28B non-CC genotype; 19% of subjects had compensated cirrhosis; 67% of subjects were HCV treatment-naïve; 33% of subjects had failed prior treatment with pegIFN/RBV; 89% of subjects had HCV genotype 1a infection.

Table 16 shows the SVR12 rates for subjects with HCV genotype 1 infection and HIV-1 co-infection in TURQUOISE-I.



**Table 16. SVR12 for HIV-1 co-infected Subjects in TURQUOISE-I**

Endpoint	Arm A 12 Weeks N = 31	Arm B 24 Weeks N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Outcome for subjects not achieving SVR12		
On-treatment virologic failure <sup>a</sup>	0	1
Post-treatment relapse	1	2 <sup>a</sup>
Other	1	0

a. These virologic failures appear to have resulted from reinfection based on analyses of baseline and virologic failure samples

In TURQUOISE-I, the SVR12 rates in HCV/HIV-1 co-infected subjects were consistent with SVR12 rates in the phase 3 trials of HCV mono-infected subjects. 7 of 7 subjects with genotype 1b infection and 51 of 56 subjects with genotype 1a infection achieved SVR12. 5 of 6 subjects with compensated cirrhosis in each arm achieved SVR12.

#### *Clinical Trial in liver transplant recipients*

In the CORAL-1 study, the safety and efficacy of Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin for 24 weeks was studied in 34 HCV genotype 1-infected liver transplant recipients who were at least 12 months post-transplant at study enrolment. The dose of ribavirin was individualized at the discretion of the investigator, with most patients receiving 600 to 800 mg as a starting dose, and most patients also receiving 600 to 800 mg per day at the end of treatment.

34 subjects (29 with HCV genotype 1a infection and 5 with HCV genotype 1b infection) were enrolled who had not received treatment for HCV infection after transplantation and had a METAVIR fibrosis score of F2 or less. 33 out of the 34 subjects (97.1%) achieved SVR12 (96.6% in subjects with genotype 1a infection and 100% in subjects with genotype 1b infection). One subject with HCV genotype 1a infection relapsed post-treatment.

#### *Clinical Trial in patients receiving chronic opioid substitution therapy*

In a phase 2, multicentre, open-label, single arm study, 38 treatment-naïve or pegIFN/RBV treatment experienced, non-cirrhotic subjects with genotype 1 infection who were on stable doses of methadone (N=19) or buprenorphine with or without naloxone (N=19) received 12 weeks of Vyrelakir in combination with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin. Treated subjects had a median age of 51 years (range: 26 to 64); 65.8% were male and 5.3% were Black. A majority (86.8%) had baseline HCV RNA levels of at least 800,000 IU/mL and a majority (84.2%) had genotype 1a infection; 68.4% had IL28B non-CC genotype; 15.8% had portal fibrosis (F2) and 5.3% had bridging fibrosis (F3); and 94.7% were naïve to prior HCV treatment.

Overall, 37 (97.4%) of 38 subjects achieved SVR12. No subjects experienced on-treatment virologic failure or relapse.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in one or more subsets of the paediatric populations in the treatment of chronic hepatitis C (see section 4.2 for information on paediatric use).



## 5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of the combination of Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir have been evaluated in healthy adult subjects and in subjects with chronic hepatitis C. Table 17 shows mean  $C_{max}$  and AUC of Vyrelakir 250 mg twice daily with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily following multiple doses with food in healthy volunteers.

**Table 17. Geometric mean  $C_{max}$ , AUC of multiple doses of Vyrelakir 250 mg twice daily and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily with food in healthy volunteers**

	$C_{max}$ (ng/ml) (CV%)	AUC (ng*hr/ml) (CV%)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

### Absorption

Dasabuvir was absorbed after oral administration with mean  $T_{max}$  of approximately 4 to 5 hours. Dasabuvir exposures increased in a dose proportional manner and accumulation is minimal. Pharmacokinetic steady state for dasabuvir when coadministered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir is achieved after approximately 12 days of dosing.

### Effects of food

Dasabuvir should be administered with food. All clinical trials with dasabuvir have been conducted following administration with food.

Food increased the exposure (AUC) of dasabuvir by up to 30% relative to the fasting state. The increase in exposure was similar regardless of meal type (e.g., high-fat versus moderate-fat) or calorie content (approximately 600 kcal versus approximately 1000 kcal). To maximise absorption, Vyrelakir should be taken with food without regard to fat or calorie content.

### Distribution

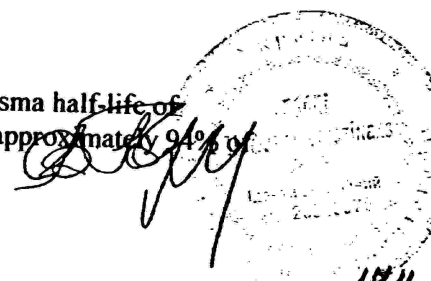
Dasabuvir is highly bound to plasma proteins. Plasma protein binding is not meaningfully altered in patients with renal or hepatic impairment. The blood to plasma concentration ratios in human ranged from 0.5 to 0.7 indicating that dasabuvir was preferentially distributed in the plasma compartment of whole blood. Dasabuvir was greater than 99.5%, and M1 major metabolite of dasabuvir was 94.5% bound to human plasma proteins over a concentration range of 0.05 to 5  $\mu\text{g/mL}$ . At steady-state the exposures ratio of M1 to dasabuvir is approximately 0.6. Taking into account the protein binding and *in vitro* activity of M1 against HCV genotype 1, its contribution to efficacy is expected to be similar to that of dasabuvir. In addition, M1 is a substrate of the hepatic uptake transporters OATP family and OCT1 and thus, the hepatocyte concentration and thereby contribution to efficacy, may be larger than dasabuvir.

### Biotransformation

Dasabuvir is predominantly metabolised by CYP2C8 and to a lesser extent by CYP3A. Following a 400 mg  $^{14}\text{C}$ -dasabuvir dose in humans, unchanged dasabuvir was the major component (approximately 60%) of drug related radioactivity in plasma. Seven metabolites were identified in plasma. The most abundant plasma metabolite was M1, which represented 21% of drug-related radioactivity (AUC) in circulation following single dose; it's formed via oxidative metabolism predominantly by CYP2C8.

### Elimination

Following dosing of dasabuvir with ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, mean plasma half-life of dasabuvir was approximately 6 hours. Following a 400 mg  $^{14}\text{C}$ -dasabuvir dose, approximately 94% of



the radioactivity was recovered in faeces with limited radioactivity (approximately 2%) in urine. Unchanged dasabuvir accounted for 26.2% and M1 for 31.5% of the total dose in faeces. M1 is mainly cleared through direct biliary excretion with the contribution of UGT-mediated glucuronidation and, to a small extent, oxidative metabolism.

Dasabuvir does not inhibit organic anion transporter (OAT1) *in vivo* and is not expected to inhibit organic cation transporters (OCT2), organic anion transporters (OAT3), or multidrug and toxin extrusion proteins (MATE1 and MATE2K) at clinically relevant concentrations; therefore, Vyrelakir does not affect medicinal product transport by these proteins.

### Special populations

#### *Elderly*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, a 10 year increase or decrease in age from 54 years (median age in the Phase 3 studies) would result in <10% change in dasabuvir exposures. There is no pharmacokinetic information in patients >75 years.

#### *Sex or body weight*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, female subjects would have approximately 14 to 30% higher dasabuvir exposures than male subjects. A 10 kg change in body weight from 76 kg (median weight in the Phase 3 studies) would result in <10% change in dasabuvir exposures.

#### *Race or ethnicity*

Based on population pharmacokinetic analysis of data from Phase 3 clinical studies, Asian subjects had 29% to 39% higher dasabuvir exposures than non-Asian subjects.

#### *Renal impairment*

Pharmacokinetics of the combination of ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, and ritonavir 100 mg, with dasabuvir 400 mg were evaluated in subjects with mild (CrCl: 60 to 89 ml/min), moderate (CrCl: 30 to 59 ml/min) and severe (CrCl: 15 to 29 ml/min) renal impairment, relative to subjects with normal renal function.

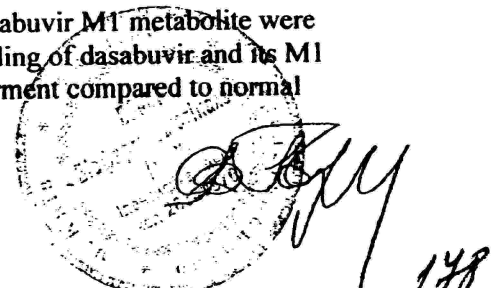
In subjects with mild, moderate and severe renal impairment, dasabuvir mean AUC values were 21% higher, 37% higher and 50% higher, respectively. Dasabuvir M1 AUC values were 6% lower, 10% lower, and 13% lower, respectively.

The changes in dasabuvir exposures in subjects with mild, moderate and severe renal impairment are not considered to be clinically significant. Vyrelakir has not been studied in patients on dialysis (see section 4.2).

#### *Hepatic impairment*

Pharmacokinetics of the combination of dasabuvir 400 mg, with ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, and ritonavir 100 mg were evaluated in subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, relative to subjects with normal hepatic function.

In subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment, dasabuvir AUC values were 17% higher, 16% lower and 325% higher, respectively. The AUC values of dasabuvir M1 metabolite were unchanged, 57% lower, and 77% higher, respectively. Plasma protein binding of dasabuvir and its M1 metabolite were not meaningfully different in subjects with hepatic impairment compared to normal control subjects (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).



### *Paediatric population*

The pharmacokinetics of Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in paediatric patients has not been investigated (see section 4.2).

### **5.3 Preclinical safety data**

Dasabuvir was not genotoxic in a battery of *in vitro* or *in vivo* assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes and *in vivo* rat micronucleus assays.

Dasabuvir was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study up to the highest dosage tested (2 g/kg/day), resulting in dasabuvir AUC exposures approximately 19-fold higher than those in humans at the recommended dose of 500 mg (250 mg twice daily).

Similarly, dasabuvir was not carcinogenic in a 2-year rat study up to the highest dose tested (800 mg/kg/day), resulting in dasabuvir exposures approximately 19-fold higher than those in humans at 500 mg.

Dasabuvir had no effects on embryo-foetal viability or on fertility in rodents and were not teratogenic in two species. No adverse effects on behaviour, reproduction or development of offspring were reported. The highest dasabuvir dose tested produced exposures equal to 16 to 24-fold (rat) or 6-fold (rabbit) the exposures in humans at the maximum recommended clinical dose.

Dasabuvir was the predominant component observed in the milk of lactating rats, without effect on nursing pups. Elimination half-life in rat milk was slightly shorter than in plasma, AUC was about 2 fold of that in plasma. Since dasabuvir is a BCRP substrate, distribution to the milk may change if this transporter is inhibited or induced by co-administration of other medicinal products. Dasabuvir-derived material was minimally transferred through the placenta in pregnant rats.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460(i))

Lactose monohydrate

Copovidone

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica (E551)

Magnesium stearate (E470b)

#### Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Polyethylene glycol 3350

Talc (E553b)

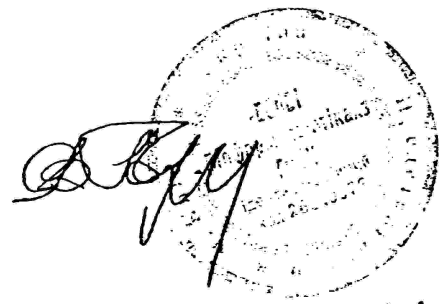
Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.



**6.3 Shelf life**

2 years

**6.4 Special precautions for storage**

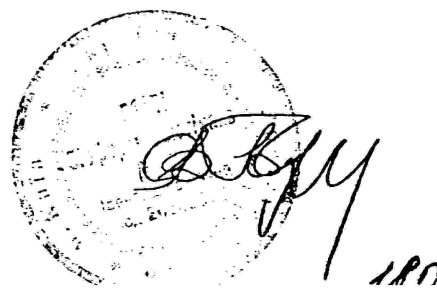
This medicinal product does not require any special storage conditions.

**6.5 Nature and contents of container**

Vyrelakir film-coated tablets are supplied in PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister packs.  
56 tablets (multipack carton containing 4 inner cartons of 14 tablets each).

**6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.



**ІНФОРМАЦІЯ**  
про застосування лікарського засобу

**Package leaflet: Information for the patient**

**Vyrelakir® 250 mg film-coated tablets**  
dasabuvir

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**

1. What Vyrelakir is and what it is used for
2. What you need to know before you take Vyrelakir
3. How to take Vyrelakir
4. Possible side effects
5. How to store Vyrelakir
6. Contents of the pack and other information

**1. What Vyrelakir is and what it is used for**

Vyrelakir is an antiviral medicine used to treat adults with chronic (long-term) hepatitis C (an infectious disease that affects the liver, caused by the hepatitis C virus). It contains the active substance dasabuvir.

Vyrelakir works by stopping the hepatitis C virus from multiplying and infecting new cells, thus clearing the virus from your blood over a period of time.

Vyrelakir tablets do not work on their own. They are always taken with another antiviral medicine containing ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Some patients may also take an antiviral medicine called ribavirin. Your doctor will talk with you about which of these medicines to take with Vyrelakir.

It is very important that you also read the package leaflets for the other antiviral medicines that you take with Vyrelakir. If you have any questions about your medicines, please ask your doctor or pharmacist.

**2. What you need to know before you take Vyrelakir**

**Do not take Vyrelakir:**

- If you are allergic to dasabuvir or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 4)
- If you have severe liver problems other than hepatitis C.



- If you are taking any of the medicines listed in the following table. This is because serious or life-threatening effects can occur when Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir are taken with these medicines. These medicines can affect the way Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir work and Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir can affect the way these other medicines work.

Medicines you must not take with Vyrelakir	
Medicine or active substance	Purpose of the medicine
carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	for epilepsy
efavirenz, etravirine, nevirapine	for HIV infection
enzalutamide	for prostate cancer
ethinylestradiol containing medicines such as those contained in most contraceptive pills and vaginal rings used for contraception	for contraception
gemfibrozil	to lower cholesterol and other fats in the blood
mitotane	for some tumours of the adrenal glands
rifampicin	for bacterial infections
St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> )	a herbal medicine for anxiety and mild depression. This medicine is available without a prescription

Do not take Vyrelakir if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Vyrelakir.

#### Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Vyrelakir if you have liver disease other than hepatitis C.

When taking Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, tell your doctor if you have the following symptoms as they may be a sign of worsening liver problems:

- Feel sick (nauseous), are sick (vomit) or lose your appetite.
- Notice yellowing of your skin or eyes.
- Your urine is darker than normal.
- Confusion
- Notice swelling of your stomach area

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vyrelakir.

#### Blood tests

Your doctor will test your blood before, during and after your treatment with Vyrelakir. This is so that your doctor can:

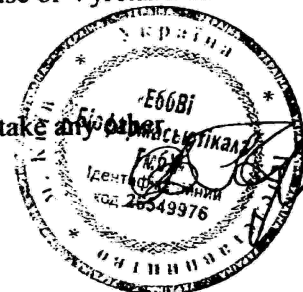
- Decide what other medicines you should take with Vyrelakir and for how long.
- Confirm if your treatment has worked and if you are free of the hepatitis C virus.
- Check for side effects of Vyrelakir or other antiviral medicines your doctor has prescribed for you to use with Vyrelakir (such as "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" and "ribavirin").

#### Children and adolescents

Do not give Vyrelakir to children and adolescents under 18 years of age. The use of Vyrelakir in children and adolescents has not yet been studied.

#### Other medicines and Vyrelakir

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.



18d.



There are some medicines you **must not take** with Vyrelakir - see the previous table "Medicines you must not take with Vyrelakir".

**Tell your doctor or pharmacist** before taking Vyrelakir, if you are taking any of the medicines in the table below. The doctor may need to change your dose of these medicines. Tell your doctor or pharmacist before taking Vyrelakir if you are also using hormonal contraceptives. See the section on contraception below.

<b>Medicines you must tell your doctor about before taking Vyrelakir</b>	
<b>Medicine or active substance</b>	<b>Purpose of the medicine</b>
alprazolam	for anxiety, panic attacks and trouble sleeping
ciclosporin, tacrolimus	to suppress the immune system
dabigatran, warfarin	to thin the blood
deferasirox	to help reduce iron levels in the blood
digoxin, amlodipine	for heart problems or high blood pressure
furosemide	for the build-up of too much fluid in the body
imatinib	for the treatment of some cancers of the blood
levothyroxine	for thyroid problems
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirine	for HIV infection
omeprazole, lansoprazole, esomeprazole	for stomach ulcers and other stomach problems
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	to lower blood cholesterol
s-mephenytoin	for epilepsy
teriflunomide	for multiple sclerosis
sulfasalazine	to treat and manage inflammatory bowel disease or to treat rheumatoid arthritis

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking Vyrelakir.

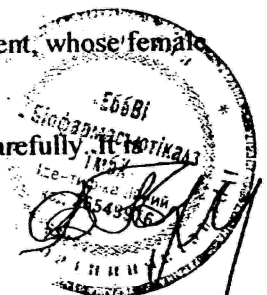
### **Pregnancy and contraception**

The effects of Vyrelakir during pregnancy are not known. Vyrelakir should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception.

- You or your partner must use an effective method of contraception during treatment. Contraceptive medicines that contains ethinylestradiol cannot be used in combination with Vyrelakir. Ask your doctor about the best contraception for you.

Extra precautions are needed if Vyrelakir is taken together with ribavirin. Ribavirin may cause severe birth defects. Ribavirin stays for a long time in the body after treatment is stopped, and effective contraception is therefore needed both during treatment and for some time afterwards.

- There is a risk for birth defects when ribavirin is given to a female patient that becomes pregnant.
- There may also be a risk for birth defects if ribavirin is taken by a male patient, whose female partner becomes pregnant.
- Read the "Contraception" section of the package leaflet for ribavirin very carefully. It is important that both men and women read the information.



- If you or your partner becomes pregnant during treatment with Vyrelakir and ribavirin or in the months that follow, you must contact your doctor immediately.

### **Breastfeeding**

You should not breastfeed during treatment with Vyrelakir. It is not known whether the active substance in Vyrelakir (dasabuvir), passes into breast milk.

### **Driving and using machines**

Some patients have reported feeling very tired when taking Vyrelakir with other medicines for their hepatitis C infection. If you feel tired, do not drive or use any machines.

### **Vyrelakir contains lactose**

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

## **3. How to take Vyrelakir**

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Vyrelakir tablets do not work on their own. They are always taken with other antiviral medicines such as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Your doctor may also give you an antiviral medicine called ribavirin.

### **How much to take**

The recommended dose is one tablet, twice a day. Take one tablet in the morning and one tablet in the evening.

### **How to take**

- Take the tablets with food. The type of food is not important.
- Swallow the tablets whole.
- Do not chew, crush or break the tablets as they may have a bitter taste.

### **How long to take Vyrelakir for**

You will take Vyrelakir for either 12 or 24 weeks. Your doctor will tell you how long your treatment will last. Do not stop taking Vyrelakir unless your doctor tells you to. It is very important that you complete the full course of treatment. This will give the medicines the best chance to clear the hepatitis C virus infection.

### **If you take more Vyrelakir than you should**

If you accidentally take more than the recommended dose, you should contact your doctor or go to the nearest hospital straight away. Keep the medicine pack with you so you can easily describe what you have taken.

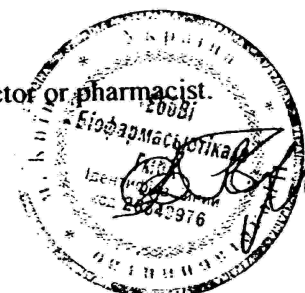
### **If you forget to take Vyrelakir**

It is important not to miss a dose of this medicine. If you do miss a dose and it is:

- **More than 6 hours** until your next dose - take the missed dose with food as soon as possible.
- **Less than 6 hours** until your next dose - do not take the missed dose, take your next dose as usual with food.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.



#### 4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

**Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:**

**Side effects when taking Vyrelakir with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:**

**Common:** may affect up to 1 in 10 people

- Itching.

**Side effects when taking Vyrelakir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin:**

**Very common:** may affect more than 1 in 10 people

- Feeling very tired (fatigue)
- Feeling sick (nausea)
- Itching
- Trouble sleeping (insomnia)
- Feeling weak or lack of energy (asthenia).

**Common:** may affect up to 1 in 10 people

- Anaemia (low number of red blood cells).

#### Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

#### 5. How to store Vyrelakir

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use the medicine after the expiry date which is stated on the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

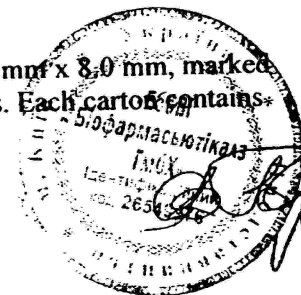
#### 6. Contents of the pack and other information

##### What Vyrelakir contains

- Each tablet contains 250 mg of dasabuvir (as sodium monohydrate).
- The other ingredients are:
  - Tablet core: microcrystalline cellulose (E460(i)), lactose monohydrate, copovidone, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica (E551), magnesium stearate (E470b).
  - Tablet film-coating: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol 3350, talc (E553b), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172) and iron oxide black (E172).

##### What Vyrelakir looks like and contents of the pack

Vyrelakir tablets are beige, ovaloid film-coated tablets, of dimensions of 14.0 mm x 8.0 mm, marked with "AV2". Vyrelakir tablets are packed into foil blisters containing 2 tablets. Each carton contains 56 tablets (multipack carton containing 4 inner cartons of 14 tablets).



**Manufacturer (batch release)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse,  
67061 Ludwigshafen  
Germany



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Гордієнко В.В.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення  
№ 14/1519/0/0 від 12.05.2016

**Вірелакір 250 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою**

## **КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

▼ Це лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко визначити нову інформацію з безпеки. Лікарей просять повідомляти про будь-які побічні реакції. Як повідомляти про побічні реакції, дивіться розділ 4.8.

### **1. НАЗВА МЕДИЧНОГО ПРОДУКТУ**

Вірелакір<sup>1</sup> 250 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою

### **2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД**

Кожна таблетка містить 250 мг дасабувіру (у формі моногідрату натрія).

Допоміжні речовини з відомим впливом: кожна таблетка містить 44.94 мг лактози (у вигляді моногідрату).

Для повного переліку допоміжних речовин, див. розділ 6.1.

### **3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА**

Таблетки вкриті плівковою оболонкою (таблетка).

Бежеві, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою 14.0 мм x 8.0 мм з нанесенням «AV2» на одній стороні.

### **4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

#### **4.1 Показання**

Лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дорослих в комбінації з іншими лікарськими засобами (див. розділ 4.2, 4.4, та 5.1).

Про генотип-специфічну активність вірусу гепатиту С див. у розділах 4.4 та 5.1.

#### **4.2 Спосіб застосування та дози**

Застосування лікарського засобу Вірелакір має призначати та контролювати лікар з досвідом лікування ХВГС.

#### Позологія

<sup>1</sup> В країнах ЄС Exviera



Рекомендована доза дасабувіру становить 250 мг (одна таблетка) двічі на добу (зранку і ввечері).

Лікарський засіб Вірелакір не повинен застосовуватись у вигляді монотерапії. Лікарський засіб Вірелакір слід використовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування ВГС (див. розділ 5.1). Зверніться до відповідних інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються в комбінації із лікарським засобом Вірелакір.

У таблиці 1 наведені рекомендовані схеми лікування та їх тривалість в залежності від популяції пацієнтів.

**Таблиця 1. 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 або з компенсованим цирозом	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	12 тижнів
Генотип 1a, без цирозу	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір + рибавірин*	12 тижнів
Генотип 1a, з компенсованим цирозом	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір + рибавірин*	24 тижні (див. розділ 5.1)

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

#### *Пропущені дози*

У випадку пропуску прийому дози лікарського засобу Вірелакір призначену дозу слід прийняти протягом наступних 6 годин. Якщо від звичайного часу прийому лікарського засобу Вірелакір пройшло більше 6 годин, 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.

#### Особливості дозування в деяких популяціях.

##### *Коінфекція ВІЛ-1*

Слід дотримуватися рекомендацій щодо дозування, викладених в Таблиці 1. Для отримання рекомендацій щодо дозування супутніх протівірусних препаратів проти ВІЛ-1, зверніться до розділів 4.4 та 4.5. Для отримання додаткової інформації див. розділ 4.8 та 5.1.

##### *Реципієнти печінки*

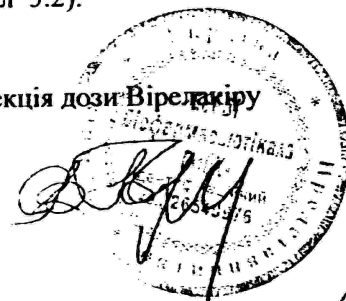
Реципієнтам печінки рекомендується приймати лікарський засіб Вірелакір та комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином протягом 24 тижнів. На початку лікування можна використовувати знижену дозу рибавірину. У дослідженні стану після трансплантації печінки доза рибавірину була індивідуальною, і більшість пацієнтів отримувала від 600 до 800 мг рибавірину на добу. (див. розділ 5.1). Для отримання рекомендацій щодо дозування інгібіторів кальциневрину, зверніться до розділу 4.5.

##### *Люди похилого віку*

У пацієнтів похилого віку корекція дози Вірелакіру не потрібна. (див. розділ 5.2).

##### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів з легким, помірним чи тяжким порушенням функції нирок корекція дози Вірелакіру не потрібна. (див. розділ 5.2).



### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з легким порушенням функції печінки (клас А за Чайлд-П'ю) корекція дози Вірелакіру не потрібна. Лікарський засіб Вірелакір не рекомендований до застосування пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлд-П'ю). (див. розділ 4.4 та 4.8). Лікарський засіб Вірелакір не повинен застосовуватись у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) (див. розділ 5.2).

### *Діти*

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

### Спосіб застосування

Таблетки, покриті плівковою оболонкою, призначені для перорального використання – їх слід ковтати цілими, не розжовувати, не розламувати, не подрібнювати та не розчиняти. З метою максимізації абсорбції таблетки Вірелакір слід приймати разом з їжею без урахування вмісту жиру або калорій. (див. розділ 5.2).

### **4.3 Протипоказання**

Підвищена чутливість до будь-якого активного або неактивного компонента препарату, наведеного у розділі 6.1.

Одночасне застосування з лікарськими засобами що містять етинілестрадіол, такими як більшість комбінованих оральних контрацептивів та контрацептивних вагінальних кілець. (див. розділ 4.4 та 4.5).

Одночасне застосування Вірелакір з лікарськими засобами, які є помірними або потужними індукторами ферментів, може знизити концентрацію дасабувіру в плазмі крові та призвести до зниження його терапевтичного ефекту (див. розділ 4.5). Приклад протипоказаних потужних або помірних індукторів ферментів наведено нижче.

Індуктори ферментів:

- карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал
- ефавіренз, невірапін, етравірин
- ензалутамід
- мітотан
- рифампіцин
- препарати рослинного походження, що містять звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*).

Одночасне застосування Вірелакіру з лікарськими засобами, які є потужними інгібіторами CYP2C8 і можуть призвести до підвищення концентрації дасабувіру у плазмі крові (див. розділ 4.5). Приклади потужних інгібіторів CYP2C8 наведено нижче.

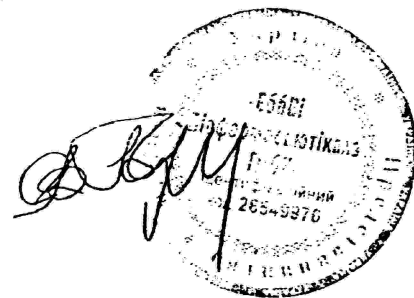
Інгібітори CYP2C8:

- гемфіброзил

Вірелакір застосовується у комбінації з омбітасвіром/ паритапревіром /ритонавіром. Щодо протипоказань до застосування омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру зверніться до короткої характеристики відповідного лікарського засобу.

### **4.4 Особливі заходи безпеки**

#### Загальні



Лікарський засіб Вірелакір не рекомендовано до застосування у якості монотерапії, він має призначатися у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування вірусного гепатиту С (див. розділ 4.2 та 5.1).

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

Післяреєстраційні дані про застосування лікарського засобу Вірелакір з омбітасвір/паритапревір/ритонавір або без нього та з рибавірином 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. Хоча й причинний зв'язок важко встановити через пізню стадію захворювання, потенційний ризик не може бути виключено.

Лікарський засіб Вірелакір не рекомендовано до застосування у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлд-П'ю). Лікарський засіб Вірелакір не повинен застосовуватись у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) (див. розділи 4.2, 4.8 та 5.2).

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.

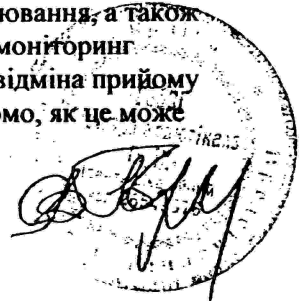
#### Підвищений ризик підйому рівня АЛТ

В ході клінічних досліджень застосування комбінації Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином або без нього, менше ніж у 1% пацієнтів (35/3039) 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, не супроводжувались підйомом рівнів білірубіну, та знижувались протягом 2 тижнів після появи на фоні продовження прийому схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином або без нього.

Такі підйоми рівнів АЛТ спостерігались достовірно частіше у пацієнтів, які використовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, наприклад, комбіновані пероральні контрацептиви, контрацептивні пластири або контрацептивні вагінальні кільця (6 з 25 пацієнтів). 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%).

Пацієнти, які використовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол (комбіновані пероральні контрацептиви або контрацептивні вагінальні кільця) повинні бути переведені на альтернативний метод контрацепції (наприклад прогестин або негормональні методи) до початку терапії схемою Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір (див. розділ 4.3 та 4.5).

Хоча й підвищення рівнів АЛТ, що спостерігались при застосуванні Вірелакіру з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, були безсимптомними, пацієнтів слід повідомити про необхідність негайно звернутися за консультацією лікаря у випадку появи ранніх ознак запалення печінки, таких як втома, слабкість, відсутність апетиту, нудоти і блювання, а також більш пізніх ознак, таких як жовтяниця або знебарвлення фекалій. Постійний моніторинг ферментів печінки не є необхідним для пацієнтів, які не мають цирозу. Рання відміна прийому лікарського засобу може призвести до резистентності до препарату, але невідомо, як це може вплинути на наступну терапію.





### Вагітність та супутнє застосування з рибавірином

Також див. розділ 4.6.

Слід дотримуватись особливої обережності, щоб уникнути вагітності у пацієнок і жінок-партнерів пацієнтів чоловічої статі, у випадку застосування Вірелакіру в комбінації з рибавірином (див. розділ 4.6). Для отримання детальної інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування рибавірину.

### Генотип-специфічна активність

Щодо рекомендованих режимів для різних генотипів ВГС, див. розділ 4.2. Щодо генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності див. розділ 5.1.

Ефективність дасабувіру не досліджувалась у пацієнтів з іншими генотипами ХВГС окрім генотипу 1. Вірелакір не повинен застосовуватися для лікування інших генотипів, окрім генотипу 1.

### Одночасне застосування іншими противірусними препаратами прямої дії проти ХВГС

Безпечність та ефективність застосування Вірелакіру було досліджено в комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром та/або рибавірином. Застосування з іншими противірусними засобами не досліджувалося, отже, не може бути рекомендованим.

### Повторне лікування

Ефективність лікування дасабувіром у пацієнтів, що раніше отримували дасабувір, або інші лікарські засоби, що можуть викликати перехресну резистентність, не вивчалась.

### Застосування зі статинами

#### *Застосування з розувастатином*

Очікується, що прийом Вірелакіру з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір збільшує експозицію розувастатину більш ніж у 3 рази. Якщо в період лікування виникає потреба у застосуванні розувастатину, максимальна добова доза розувастатину має складати 5 мг (див. розділ 4.5, Таб. 2).

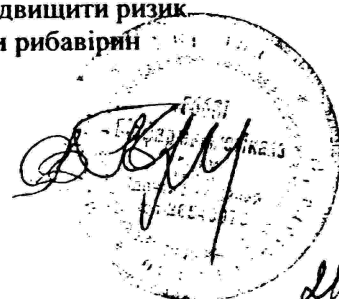
#### *Застосування з пітавастатином та флувастатином*

Взаємодія між пітавастатином та флувастатином та Вірелакіром не досліджувалась. Теоретично, одночасне застосування Вірелакіру з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір може збільшити експозицію пітавастатину та флувастатину. Тимчасове припинення терапії пітавастатином та флувастатином рекомендоване протягом лікування комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Якщо одночасна терапія статинами є необхідною під час лікування Вірелакіром з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, можливий перехід на зменшені дози правастатину/розувастатину. (див. розділ 4.5, Таб. 2).

### Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ

Вірелакір рекомендований до застосування разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, а ритонавір може сприяти відбору мутацій резистентності до інгібіторів протеази у коінфікованих ВГС/ВІЛ пацієнтів, якщо вони не перебувають на антиретровірусній терапії. Пацієнти з поєднаною інфекцією ВГС/ВІЛ, які не перебувають на супресивній антиретровірусній терапії, не повинні лікуватися Вірелакіром. У разі наявності коінфекції ВГС/ВІЛ слід уважно враховувати взаємодії між препаратами (для детальної інформації див. розділ 4.5, Таб. 2).

Атазанавір може застосовуватися у комбінації з Вірелакіром та омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром в один і той самий час. Атазанавір повинен застосовуватися без ритонавіру, оскільки 100 мг ритонавіру раз на добу входить до складу фіксованої комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Комбінація може підвищити ризик виникнення гіпербілірубінемії (в тому числі, очну жовтяницю), особливо коли рибавірін входить до режиму лікування ХВГС.



Дарунавір у дозі 800 мг 1 раз на добу може застосовуватися одночасно з Вірелакіром з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром, у випадку відсутності резистентності до інгібіторів протеази (через нижчу експозицію дарунавіру). Дарунавір повинен застосовуватися без ритонавіру, оскільки 100 мг ритонавіру раз на добу входить до складу фіксованої комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

Будь-які інші інгібітори протеази ВІЛ, окрім атазанавіру та дарунавіру (наприклад, індинавір, саквінавір, типранавір, лопінавір/ритонавір), протипоказані до одночасного застосування.

Експозиція ралтегравіру істотно збільшується (в 2 рази). Комбіноване застосування протягом 12-24 тижнів в обмеженій виборці пацієнтів не пов'язувалося з жодними проблемами безпеки.

Експозиція рилпівіріну істотно збільшується (в 3 рази) при одночасному застосуванні з Вірелакіром з дасабувіром, з потенційним збільшенням інтервалу QT. Додавання до схеми лікування інгібіторів протеази ВІЛ (атазанавіру, дарунавіру) може ще більше підвищити експозицію рилпівіріну, отже не рекомендоване. Рилпівірін слід застосовувати з обережністю, з повторним моніторингом ЕКГ.

Будь-які інші ННІЗТ окрім рилпівіріну (наприклад, ефавіренз, етравірін і невірапін) протипоказані. (див. розділ 4.3).

Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)  
Ефективність та безпеку Вірелакіру не досліджували у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ.

#### Діти

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

#### Лактоза

Вірелакір містить лактозу. Пацієнтам з спадковим порушенням толерантності до галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський препарат.

#### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дасабувір слід завжди застосовувати разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. У разі супутнього застосування вони мають взаємний вплив один на одного. (див. розділ 5.2). Отже, профіль взаємодії цих компонентів слід розглядати в комбінації.

#### Фармакодинамічна взаємодія.

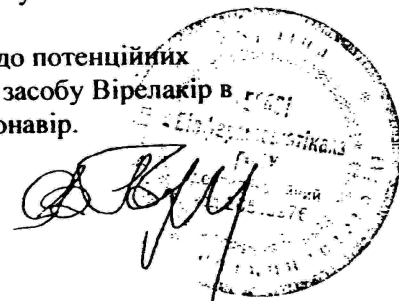
Супутнє застосування з індукторами ферментів може збільшувати ризик появи небажаних явищ та підвищення АЛТ (див. табл. 2).

Супутнє застосування з етинілестрадіолом може збільшувати ризик підвищення АЛТ. (див. розділ 4.3 та 4.4). Приклади індукторів ферментів, супутнє призначення яких протипоказане, наведені в розділі 4.3.

#### Фармакокінетична взаємодія.

*Потенційний вплив лікарського засобу Вірелакір на фармакокінетику інших лікарських засобів.* Дослідження взаємодії препаратів in vivo оцінювали сукупний ефект комбінованої терапії, що включала ритонавір. У наступному розділі описані деякі транспортні молекули та метаболічні ферменти, на які впливає дасабувір в поєднанні з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. У таблиці 2 наведені рекомендації щодо потенційних взаємодій з іншими лікарськими засобами та корекції доз для лікарського засобу Вірелакір в разі супутнього застосування з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

*Лікарські засоби, що метаболізується CYP3A4.*



208

За детальною інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Вірелакір (також див. табл. 2).

*Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою OATP.*

За детальною інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Вірелакір, щодо OATP1B1, OATP1B3 та OATP2B1 субстратів (також див. табл. 2).

*Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою BCRP.*

Дасабувір є інгібітором BCRP *in vivo*. Супутнє застосування дасабувіру з комбінацією омбігасвір/паритапревір/ритонавір разом з лікарськими засобами, які є субстратами BCRP, може підвищувати плазмові концентрації цих субстратів транспортеру, що потенційно потребує коригування дози/клінічного моніторингу. До таких лікарських засобів відносяться сульфасалазин, іматиніб і деякі статини. В таблиці 2 наведені окремі рекомендації щодо розувастатину, який вивчався у дослідженнях взаємодії між лікарськими засобами.

*Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою P-gr в кишківнику.*

Хоча дасабувір є інгібітором P-gr *in vitro*, не було відзначено суттєвої зміни в експозиції субстрату P-gr дигоксину у разі його застосування одночасно з лікарським засобом Вірелакір разом з комбінацією омбігасвір/паритапревір/ритонавір. Не можна виключити, що системна експозиція дабігатрану етексилату підвищується через інгібування дасабувіром P-gr у кишківнику.

*Лікарські засоби, що метаболізується шляхом глюкуронідації.*

Дасабувір є інгібітором UGT1A1 *in vivo*. Супутнє застосування дасабувіру з лікарськими засобами, які метаболізуються головним чином за допомогою UGT1A1, призводить до підвищення плазмових концентрацій таких лікарських засобів; для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, левотироксин) рекомендується рутинний клінічний моніторинг. Див. також Таблицю 2 для отримання конкретних рекомендацій щодо ралтегравіру та бупренорфіну, які оцінювались у дослідженнях взаємодії препаратів. Було також виявлено, що дасабувір інгібує UGT1A4, 1A6 та кишковий UGT2B7 *in vitro* у концентраціях, що відповідні таким *in vivo*.

*Лікарські засоби, що метаболізується за допомогою CYP2C19.*

Супутнє застосування дасабувіру разом з комбінацією омбігасвір/паритапревір/ритонавір може знизити експозицію лікарських засобів, що метаболізуються CYP2C19 (наприклад, лансопразол, езомепразол, S-мефенітоїн), що може потребувати коригування дози/клінічного моніторингу. Субстрати CYP2C19, які були оцінені у дослідженнях взаємодії препаратів, включають омепразол і есциталопрам (Таблиця 2).

*Лікарські засоби, що метаболізується за допомогою CYP2C9.*

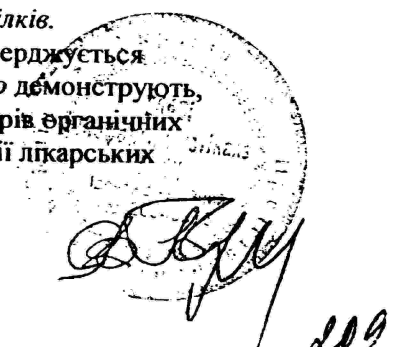
Дасабувір, що застосовувався разом з комбінацією омбігасвір/паритапревір/ритонавір, не впливав на експозицію субстрату CYP2C9 варфарину. Очікується, що інші субстрати CYP2C9, такі як НПЗП (наприклад, ібупрофен), протидіабетичні засоби (наприклад, гліметірид, гліпізид), не потребують коригування дози.

*Лікарські засоби, що метаболізується за допомогою CYP2D6 або CYP1A2.*

Дасабувір, що застосовувався разом з комбінацією омбігасвір/паритапревір/ритонавір, не впливав на експозицію субстрату CYP2D6/CYP1A2 дулоксетину. Очікується, що інші субстрати CYP1A2 (наприклад, ципрофлоксацин, теofilін і кофеїн) та субстрати CYP2D6 (наприклад, дезипрамін, метопролол і декстрометорфан) не потребують коригування дози.

*Лікарські засоби, що екскретується нирками за допомогою транспортних білків.*

Дасабувір не інгібує транспортер органічних аніонів (OAT1) *in vivo*, що підтверджується відсутністю взаємодії з тенофовіром (субстратом OAT1). Дослідження *in vitro* демонструють, що дасабувір у клінічно значущих концентраціях не є інгібітором транспортерів органічних катіонів (OCT2), транспортерів органічних аніонів (OAT3) або білків екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1 та MATE2K).



Handwritten signature and circular stamp, likely a company or official seal, located in the bottom right corner of the page.

Таким чином, очікується, що дасабувір не має впливу на препарати, які екскретуються головним чином нирками за допомогою цих транспортерів. (див. розділ 5.2).

#### Потенційний вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику дасабувіру.

##### *Лікарські засоби, що інгібують CYP2C8.*

Супутнє застосування дасабувіру з лікарськими засобами, що інгібують CYP2C8 (наприклад, теріфлуномідом, деферасіроксом), може підвищувати плазмові концентрації дасабувіру. Потужні інгібітори CYP2C8 протипоказані до застосування з дасабувіром (див. розділ 4.3 та Таблицю 2).

##### *Лікарські засоби - індуктори ферментів*

Вважається, що супутнє застосування дасабувіру з лікарськими засобами, які є помірними чи потужними індукторами ферментів призводить до зниження плазмових концентрацій дасабувіру та зменшення його терапевтичного ефекту. Протипоказані індуктори ферментів представлені в розділі 4.3 та в Таблиці 2.

Дасабувір є субстратом P-gp та BCRP, а його основний метаболіт M1 є субстратом OCT1 *in vitro*. Вважається, що інгібування P-gp та BCRP не призводить до клінічно значущого підвищення експозиції дасабувіру (Таблиця 2).

Метаболіт дасабувіру M1 визначався кількісно в усіх дослідженнях взаємодії препаратів. Зміни експозиції метаболіту зазвичай співпадали з тими, що спостерігалися для дасабувіру, окрім досліджень інгібітору CYP2C8 гемфіброзилу, в яких експозиція метаболіту знижувалась на  $\leq 95\%$ , та індуктора CYP3A карбамазепіну, в яких експозиція метаболіту знижувалась тільки на  $\leq 39\%$ .

#### Дослідження взаємодії лікарських препаратів.

Рекомендації щодо супутнього застосування лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір для ряду лікарських засобів наведені в Таблиці 2.

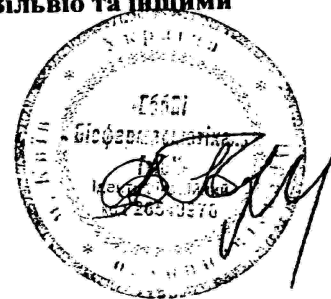
Якщо на фоні прийому лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір пацієнт вже приймає або починає приймати інший лікарський засіб (засоби), для якого очікується потенційна взаємодія препаратів, слід розглянути можливість коригування дози супутнього лікарського засобу (засобів) або відповідного клінічного моніторингу (Таблиця 2).

Якщо коригування дози супутнього лікарського засобу (засобів) обумовлено лікуванням із застосуванням лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, слід провести повторне коригування дози після завершення прийому лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

В таблиці 2 наведені дані про вплив на концентрації дасабувіра, комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір та супутніх лікарських засобів. Направлення стрілок вказують на направлення змін показників експозиції ( $C_{max}$  та AUC) лікарських засобів ( $\uparrow$  = збільшуються більш ніж на 20%;  $\downarrow$  = зменшуються більш ніж на 20%;  $\leftrightarrow$  = не змінюються, або змінюються менш ніж на 20%).

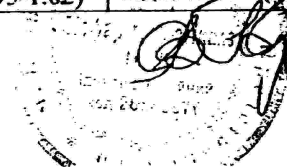
Це не виключний перелік. Лікарський засіб Вірелакір застосовується разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Для отримання інформації про взаємодії з комбінацією омбітасвір/ паритапревір /ритонавір зверніться до відповідних Інструкції для медичного застосування.

#### **Таблиця 2. Взаємодії між комбінацією лікарських засобів Вірелакір + Вільвіо та іншими лікарськими засобами**

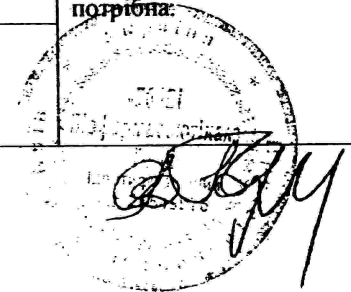


210

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
<b>АМІНОСАЛІЦИЛАТИ</b>						
Сульфасалазин  Механізм: інгібування BCRP паритапревіром, ритонавіром та дасабувіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ сульфасалазин				Слід бути дуже уважними в разі супутнього застосування сульфасалазину з комбінацією Вірелакір + Вільвіо.
<b>ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ</b>						
Дигоксин 0.5 мг разова доза  Механізм: інгібування P-gp дасабувіром, паритапревіром та ритонавіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ дигоксин	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	Для дигоксину коригування дози не потрібне, рекомендований відповідний моніторинг сироваткових рівнів дигоксину
		↔ дасабувір	0.99 (0.92-1.07)	0.97 (0.91-1.02)	0.99 (0.92-1.07)	
		↔ омбітасвір	1.03 (0.97-1.10)	1.00 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	
		↔ паритапревір	0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)	
<b>ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ</b>						
Ензалутамід Мітотан  Механізм: індукування CYP3A4 ензалутамідом або мітотаном	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір				Супутнє застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
Іматиніб  Механізм: інгібування BCRP паритапревіром, ритонавіром та дасабувіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ іматиніб				Рекомендований клінічний моніторинг і нижчі дози іматинібу
<b>АНТИКОАГУЛЯНТИ</b>						
Варфарин 5 мг разова доза	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ R-варфарин	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	Для варфарину коригування дози не потрібне, рекомендований відповідний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
		↔ S-варфарин	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ дасабувір	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.91-1.06)	1.03 (0.94-1.13)	
		↔ омбітасвір	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	

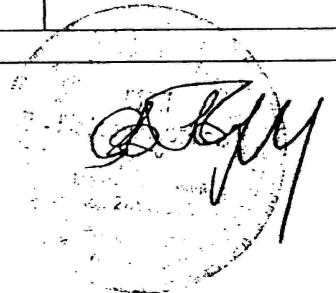


Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
		↔ паритапревір	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
Дабігатрану етексилат  Механізм: інгібування кишкового P-gp паритапревіром та ритонавіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дабігатрану етексилат				Комбінація Вірелакір + Вільвіо може підвищувати плазмові концентрації дабігатрану етексилату. Застосовувати з обережністю.
<b>ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ</b>						
Карбамазепін  200 мг раз на день з подальшим застосуванням 200 мг два рази на день  Механізм: індукування CYP3A4 карбамазепіном	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ карбамазепін	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3).
		↓ карбамазепін- 10, 11-епоксид	0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)	
		↓ омбітасвір	0.69 (0.61-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	NA	
		↓ паритапревір	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	NA	
		↓ дасабувір	0.45 (0.41-0.50)	0.30 (0.28-0.33)	NA	
Фенобарбітал  Механізм: індукування CYP3A4 фенобарбіталом.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір				Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
Фенітоїн  Механізм: індукування CYP3A4 фенітоїну.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір				Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
S-мефенітоїн  Механізм: індукування CYP2C19 ритонавіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ S-мефенітоїн				Для S-мефенітоїну можуть знадобитись клінічний моніторинг і корекція дози.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>						
Есциталопрам  10 мг разова доза	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ есциталопрам	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	NA	Для есциталопраму корекція дози не потрібна.
		↑ S-Десметилциталопрам	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	NA	



212

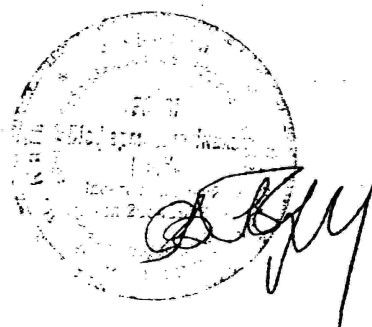
Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
		↔ омбітасвір	1.09 (1.01-1.18)	1.02 (1.00-1.05)	0.97 (0.92-1.02)	
		↔ паритапревір	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)	
		↔ дасабувір	1.10 (0.95-1.27)	1.01 (0.93-1.10)	0.89 (0.79-1.00)	
Дулоксетин	Вірелакір + омбітасвір / паритапревір / ритонавір	↓ дулоксетин	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	NA	Для дулоксетину корекція дози не потрібна.
60 мг разова доза		↔ омбітасвір	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.95-1.06)	1.01 (0.96-1.06)	Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
		↓ паритапревір	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)	
		↔ дасабувір	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.81-1.04)	0.88 (0.76-1.01)	
<b>ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ</b>						
Кетоконазол 400 мг раз на день	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ кетоконазол	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	NA	Одночасне застосування протипоказане (див коротку характеристику омбітасвір/паритапревір/ритонавір).
Механізм: інгібування СУР3А4/P-gp		↔ омбітасвір	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	NA	
кетоконазолом та паритапревіром/омбітасвіром/ритонавіром		↑ паритапревір	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	NA	
		↑ дасабувір	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	NA	
<b>АНТИГІПЕРЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ</b>						
Гемфіброзил 600 мг два рази на день	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ дасабувір	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	NA	Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
Механізм: підвищення рівня дасабувіру через інгібування СУР2С8 та підвищення рівня паритапревіру через інгібування ОАТРІВІ гемфібазолилом.		↑ паритапревір	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	NA	
<b>АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ</b>						



Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі	
Рифампіцин Механізм: індукування CYP3A4/CYP2C8 рифампіцином.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір				Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)	
<b>БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ</b>							
Амлодипін 5 мг разова доза Механізм: інгібування CYP3A ритонавіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ амлодипін	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	NA	Зменшити дозу амлодипіну на 50% та спостерігати за клінічним станом хворого.	
		↔ омбітасвір	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)		
		↓ паритапревір	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)		
		↔ дасабувір	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)		
<b>КОНТРАЦЕПТИВИ</b>							
етинілестріадіол/норгестімат 0.035/0.25 мг раз на день Механізм: інгібування UGT паритапревіром, омбітасвіром та дасабувіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ етинілестріадіол	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Застосування пероральних контрацептивів, що містять етинілестріадіол протипоказане (див. розділ 4.3)	
		Метаболіти норгестимату:					
		↑ норгестрел	2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)		
		↑ норелгестромін	2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)		
		↔ омбітасвір	1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88-1.12)		
		↓ паритапревір	0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)		
		↓ дасабувір	0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30-0.95)		
Норетиндрон (пігулка, що містить лише прогестин) 0.35 мг раз в день	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ норетиндрон	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	Корекція дози не потрібна	
		↔ омбітасвір	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)		
		↑ паритапревір	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)		
		↔ дасабувір	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)		
<b>ДІУРЕТИКИ</b>							
Фуросемід 20 мг разова доза Механізм:	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ фуросемід	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	NA	Слід спостерігати за клінічним станом хворого; може знадобитись зниження дози фуросеміду до 50%. Для Вірелакір +	
		↔ омбітасвір	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)		
		↔ паритапревір	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)		



Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
можливо через інгібування UGT1A1 паритапревіром, омбітасвіром та дасабувіром		↔ дасабувір	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
<b>РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ</b>						
Звіробій продірявлений ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Механізм: індукування CYP3A4 звіробієм продірявленим	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір				Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ</b>						
Для отримання загальної інформації щодо лікування хворих з ко-інфекцією ВІЛ, включаючи обговорення різних схем антиретровірусної терапії, які можуть бути використані, будь ласка, дивіться розділ 4.4 (Лікування хворих з коінфекцією ВІЛ) та коротку характеристику на омбітасвір/паритапревір/ритонавір.						
Атазанавір 300 мг один раз на добу (одночасно з Вірелакіром)  Механізм:	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ атазанавір	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	Рекомендована доза атазанавіру становить 300 мг, без ритонавіру, разом із комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Атазанавір
		↓ омбітасвір	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)	
		↑ паритапревір	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)	



Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
збільшення рівня паритапревіру через інгібування ОАТР атазанавіром		↔ дасабувір	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)	слід приймати в той самий час, що і комбінацію Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Доза ритонавіру в складі лікарського засобу Вірелакір забезпечує покращення фармакокінетики атазанавіру.  Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.  Поєднання атазанавіру і комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір підвищує рівні білірубину, особливо коли в схему лікування гепатиту С включено рибавірин (див. розділ 4.4 та 4.8).
Атазанавір/ритонавір 300/100 мг один раз на добу (за 12 годин після Вірелакіру)  Механізм: збільшення рівня паритапревіру через інгібування ОАТР ІВ1/В3 та СУР3А атазанавіром і СУР3А додатковою дозою ритонавіру.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ атазанавір	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	
		↔ омбітасвір	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
		↑ паритапревір	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
		↔ дасабувір	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
Дарунавір 800 мг один раз на добу (одночасно з Вірелакіром + омбітасвір/па	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↓ дарунавір	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	Рекомендована доза дарунавіру становить 800 мг раз на добу, без ритонавіру, разом з комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір (доза
		↔ омбітасвір	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)	
		↑ паритапревір	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)	

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
ритапревір/рритонавір)  Механізм: невідомий		↔ дасабувір	1.10 (0.88-1.37)	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)	ритонавіру у складі омбітасвір/паритапревір/ритонавір забезпечує покращення фармакокінетики дарунавіру). Ця схема може використовуватись за відсутності високої резистентності до ІП (тобто, дарунавір-асоційованих мутацій резистентності) (див. розділ 4.4).  Застосування дарунавіру разом з комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір не рекомендується у пацієнтів з високою резистентністю до ІП.  Для комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
Дарунавір/ритонавір 600/100 мг двічі на добу  Механізм: невідомий	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ дарунавір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір ↓ дасабувір	0.87 (0.79-0.96) 0.76 (0.65-0.88) 0.70 (0.43-1.12) 0.84 (0.67-1.05)	0.80 (0.74-0.86) 0.73 (0.66-0.80) 0.59 (0.44-0.79) 0.73 (0.62-0.86)	0.57 (0.48-0.67) 0.73 (0.64-0.83) 0.83 (0.69-1.01) 0.54 (0.49-0.61)	
Дарунавір/ритонавір 800/100 мг один раз на добу (за 12 годин після Вірелакір+омбітасвір/паритапревір/рритонавір)  Механізм: невідомий	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ дарунавір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір ↓ дасабувір	0.79 (0.70-0.90) 0.87 (0.82-0.93) 0.70 (0.50-0.99) 0.75 (0.64-0.88)	1.34 (1.25-1.43) 0.87 (0.81-0.93) 0.81 (0.60-1.09) 0.72 (0.64-0.82)	0.54 (0.48-0.62) 0.87 (0.80-0.95) 1.59 (1.23-2.05) 0.65 (0.58-0.72)	
Лопінавір / ритонавір 400/100 мг двічі на добу	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ лопінавір ↔ омбітасвір	0.87 (0.76-0.99) 1.14 (1.01-1.28)	0.94 (0.81-1.10) 1.17 (1.07-1.28)	1.15 (0.93-1.42) 1.24 (1.14-1.34)	Застосування лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг двічі на добу або 800/200 мг раз на

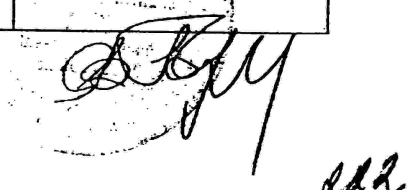
Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
Механізм: Збільшення рівню паритапревіру у через інгібування СУРЗА/ефлюкс транспортері в лопінавіром та збільшеною дозою ритонавіру	ревір/ритонавір	↑ паритапревір	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	добу протипоказане з комбінацією Вірелакір + Вільвіо через підвищення експозиції паритапревіру (див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Вільвіо).
		↔ дасабувір	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НЕНУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ</b>						
Рілпівірін <sup>2</sup>  25 мг раз в день зранку з їжею  Механізм: інгібування СУРЗА ритонавіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ рілпівірін	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	Супутнє застосування комбінації Вірелакір + Вільвіо з рілпівірином раз на добу слід розглядати тільки у пацієнтів без відомого подовження інтервалу QT, та якщо не приймаються інші препарати, що подовжують інтервал QT. Якщо така комбінація використовується, слід регулярно проводити моніторинг ЕКГ, див. розділ 4.4.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
		↔ омбітасвір	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ паритапревір	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
		↔ дасабувір	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
Ефавіренз/емтрицітабін / тенофовіру дизопроксил у фумарат 600/300/200 мг раз на день  Механізм: можливе індукування ферментів ефавірензом	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Супутнє застосування режимів на основі ефавірензу (індуктора ферментів) разом з Вірелакіру та омбітасвіри/паритапревіру/ритонавіру призводило до підвищення АЛТ і, відповідно, до передчасного припинення дослідження.			Одночасне застосування з ефавірензом протипоказане (див. розділ 4.3)	

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
Невірапін етравірин	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір				Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ</b>						
Ралтегравір 400 мг два рази на день  Механізм: інгібування UGT1A1 паритапревіром, омбітасвіром та дасабувіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ ралтегравір	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	Для ралтегравіру або комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Під час супутнього застосування дасабувіру, паритапревіру і омбітасвіру (на підставі порівняння з історичними даними) не було відзначено клінічно значущих змін експозицій.						
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної ТРАНСКРИПТАЗИ</b>						
Емтрицитабін/ тенофовір  200 мг × 1 раз/добу / 300 мг × 1 раз/добу	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ емтрицитабін	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	Для емтрицитабіну/тенофовіру та комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
		↔ тенофовір	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)	
		↔ омбітасвір	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	
		↓ паритапревір	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)	
		↔ дасабувір	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)	
<b>ІНГІБІТОРИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ</b>						
Розувастатин 5 раз на день  Механізм: інгібування ОАТР1В паритапревіром та інгібування BCRP паритапревіром, ритонавіром або дасабувіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ розувастатин	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	Максимальна добова доза розувастатину – 5 мг. )див. розділ 4.4)
		↔ омбітасвір	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ паритапревір	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
		↔ дасабувір	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
Правастатин 10 мг один раз на добу  Механізм: інгібування ОАТР1В1	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ правастатин	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)	NA	Зменшити дозу правастатину на 50%.
		↔ омбітасвір	0.95 (0.89-1.02)	0.89 (0.83-0.95)	0.94 (0.89-0.99)	Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
		↔	1.00	0.96	1.03	

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
паритапревіром		дасабувір	(0.87-1.14)	(0.85-1.09)	(0.91-1.15)	ритонавір корекція дози не потрібна..
		↔ паритапревір	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
<p>Флувастатин</p> <p>Механізм: інгібування ОАТР1В/BCRP паритапревіром</p> <p>Пітавастатин</p> <p>Механізм: інгібування ОАТР1В паритапревіром</p>	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ флувастатин ↑ пітавастатин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір				<p>Одночасне застосування з флувастатином і пітавастатином не рекомендовано. (див. розділ 4.4)</p> <p>В період лікування рекомендоване тимчасове призупинення прийому пітавастатину та флувастатину. Якщо в період лікування виникає потреба у застосуванні статинів, можливий перехід на знижені дози правастатину або розувастатину.</p> <p>Для комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір коригування дози не потрібне</p>
<b>ІМУНОДЕПРЕСАНТИ</b>						
Циклоспорин 30 мг разова доза один раз на день <sup>3</sup>	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ циклоспорин	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73-7.14)	15.8 (13.8-18.09)	Починаючи супутнє застосування із Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір, призначайте одну п'яту сукупної добової дози циклоспорину один раз на добу одночасно з Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Моніторуйте рівні циклоспорину та коригуйте дозу або частоту прийому за необхідності.
		↔ омбітасвір	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	
		↑ паритапревір	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	
		↓ дасабувір	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	
Механізм: вплив на циклоспорин через інгібування СУР3А4 ритонавіром та підвищення рівню паритапревіру через інгібування ОАТР/BCRP/Р-гр циклоспорином.						Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
Такролімус	Вірелакір +	↑ такролімус	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	Починаючи супутнє застосування з Вірелакір

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
2 мг разова доза <sup>4</sup>  Механізм:  Вплив на рівень такролімуса через інгібування CYP3A ритонавіром.	омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ омбітасвір	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	+ омбітасвір/паритапревір/ритонавір, призначайте 0,5 мг такролімусу 1 раз на тиждень. Моніторуйте рівні такролімусу та коригуйте дозу або частоту прийому за необхідності.  Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
		↓ паритапревір	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
		↔ дасабувір	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
<b>ХЕЛАТОРИ ЗАЛІЗА</b>						
Деферасірокс	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дасабувір				Деферасірокс може підвищувати експозиції дасабувіру, отже його слід застосовувати з обережністю.
<b>ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ</b>						
Теріфлуномід	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дасабувір				Теріфлуномід може підвищувати експозиції дасабувіру, отже його слід застосовувати з обережністю.
<b>ОПІОЇДИ</b>						
Метадон  20-120 мг раз на день <sup>5</sup>	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ R-метадон	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	Для метадону та комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір коригування дози не потрібне.
		↔ S-метадон	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)	
		↔ омбітасвір/паритапревір і дасабувір (на підставі порівняння між дослідженнями)				
Бупренорфін/налуксон  4-24 мг/1-6 мг раз на день <sup>5</sup>  Механізм:  інгібування CYP3A ритонавіром та інгібування UGT паритапревіром, омбітасвіром та дасабувіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ бупренорфін	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	Для бупренорфіну/налуксону та комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір коригування дози не потрібне.
		↑ норбупренорфін	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49-2.97)	
		↑ налуксон	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	NA	
		↔ омбітасвір/паритапревір і дасабувір (на підставі порівняння між дослідженнями)				

Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клінічні коментарі
<b>ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ</b>						
Омепразол 40 мг один раз на добу Механізм: індукування CYP2C19 ритонавіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↓ омепразол	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	NA	У разі клінічної необхідності слід підвищити дозу омепразолу.
		↔ омбітасвір	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ паритапревір	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	Для Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір корекція дози не потрібна.
		↔ дасабувір	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
Езомепразол Лансопразол Механізм: індукування CYP2C19 ритонавіром.	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↓ езомепразол, лансопразол			У разі клінічної необхідності слід підвищити дозу езомепразолу/лансопразолу.	
<b>СЕДАТИВНІ / СНОДІЙНІ ЗАСОБИ</b>						
Золпідем 5 мг разова доза	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↔ золпідем	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)	NA	Для золпідему та комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір коригування дози не потрібне.
		↔ омбітасвір	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ паритапревір	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	
		↔ дасабувір	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
Алпрозолам 0.5 мг разова доза Механізм: інгібування CYP3A ритонавіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	↑ алпрозолам	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)	NA	Рекомендоване клінічне спостереження за пацієнтом. У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість зменшення дози алпрозоламу.
		↔ омбітасвір	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ паритапревір	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	Для комбінації Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір коригування дози не потрібне.
		↔ дасабувір	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
<b>ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ</b>						
Левотироксин Механізм: інгібування UGT1A1 паритапревіром, омбітасвіром та дасабувіром	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Не досліджувалося. Очікування: ↑ левотироксин			Для левотироксину можуть знадобитися клінічний моніторинг і коригування дози.	





Лікарські засоби/Можливі механізми взаємодії	Застосування	ВПЛИВ	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Клінічні коментарі
<p>1. Лопінавір/ритонавір 800/200 мг раз на добу (вечірній прийом) також застосовувався з дасабувіром разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Вплив на <math>C_{max}</math> і AUC протівірусних препаратів прямої дії та лопінавіру був подібним до такого, що спостерігався при застосуванні лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг двічі на добу з комбінацією Вірелакір + омбітасвір / паритапревір/ритонавір.</p> <p>2. В дослідженні із супутнім призначенням рилпівіріну та комбінації Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір зміни експозиції рилпівіріну були подібними як при його застосуванні вранці разом з їжею, так і при вечірньому прийомі разом або за 4 години після їжі.</p> <p>3. Циклоспорин приймався самостійно в дозі 100 мг, або в дозі 30 мг разом з комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Рівні циклоспорину, нормалізовані за дозою, наведені для взаємодії з комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір.</p> <p>4. Такролімус приймався самостійно в дозі 2 мг, або в дозі 2 мг комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Рівні такролімусу, нормалізовані за дозою, наведені для взаємодії з комбінацією Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір.</p> <p>5. Показники нормалізовані за дозою наведені для метадону бупренорфіну та налоксону.</p> <p>Примітка: Дози, що використовувалися для комбінації Вірелакір + Вільвіо становили: омбітасвір 25 мг, паритапревір 150 мг, ритонавір 100 мг один раз на добу і дасабувір 400 мг двічі на добу або 250 мг двічі на добу. Показники експозиції для дасабувіру, отримані для форми випуску 400 мг і таблетки 250 мг, подібні. Комбінація Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір призначалась в повторних дозах в усіх дослідженнях взаємодії препаратів за винятком досліджень взаємодії з препаратами карбамазепін, гемфіброзил, кетоконазол, розувастатин та правастатин.</p>						

## Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише для дорослих.

## 4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

### Жінки дітородного віку / контрацепції у чоловіків і жінок

Необхідно ужити всіх можливих заходів для запобігання вагітності у жінок-пацієнтів та жінок, що є партнерами чоловіків-пацієнтів, коли лікарський засіб Вірелакір 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. За додатковою інформацією зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавіріну.

**Жінки:** Жінки дітородного віку не повинні приймати рибавірин, якщо лише вони не використовують ефективну форму контрацепції протягом періоду лікування та після завершення лікування: протягом ще 4 місяців

**Пацієнти чоловіки та їх партнерки:** Пацієнти чоловічої статі або їх партнерки дітородного віку повинні використовувати ефективну форму контрацепції під час лікування з рибавірином і протягом 7 місяців після лікування.

Етинилестрадіол протипоказаний до застосування з Вірелакіром (див. розділ 4.3). Див. додаткову інформацію щодо окремих гормональних контрацептивів у розділі 4.3 та 4.4.

## Вагітність

Існують дуже обмежені дані щодо використання лікарського засобу Вірелакір у вагітних жінок. У дослідженнях на тваринах омбітасвір і паритапревір/ритонавір призводили до вад розвитку (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини невідомий. Лікарський засіб Вірелакір не слід

використовувати під час вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують ефективну контрацепцію.

Якщо рибавірин приймають разом з засобом Вірелакір, слід враховувати протипоказання стосовно використання рибавірину під час вагітності (зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину).

#### Годування груддю

Невідомо, чи паритапревір/ритонавір або омбітасвір та їхні метаболіти екскретуються в материнське молоко. У фармакокінетичних дослідженнях на тваринах було продемонстровано екскрецію активних речовин і метаболітів у молоко (див. розділ 5.3). Через можливість розвитку небажаних реакцій засобу у немовлят, яких годують груддю під час застосування лікарського засобу, слід прийняти рішення, чи треба припинити грудне вигодовування або припинити лікування із застосуванням Вірелакіру, беручи до уваги важливість терапії для матері. Якщо пацієнти отримують рибавірин, зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

#### Фертильність

Дані щодо впливу засобу Вірелакір на фертильність відсутні. Дослідження на тваринах не вказували на шкідливі ефекти на фертильність. (див. розділ 5.3).

#### **4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

Пацієнтів необхідно проінформувати про можливість виникнення втомлюваності під час використання Вірелакіру у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром та рибавірином (див. розділ 4.8).

#### **4.8 Побічні реакції**

##### Загальні дані

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 Вірелакір у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром з рибавірином чи без нього.

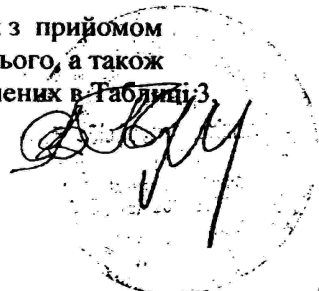
У пацієнтів, які отримували Вірелакір у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром з рибавірином, найбільш частими небажаними реакціями (більше ніж у 20% пацієнтів) були втомлюваність і нудота. Доля пацієнтів, які тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ становила 0.2% (5/2,044) та 4.8% (99/2,044) пацієнтів знадобилося зниження дози рибавірину через появу небажаних явищ.

У пацієнтів, які отримували Вірелакір у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром без рибавірину, побічні реакції як правило були асоційовані з рибавірином (на приклад нудота, безсоння, анемія) були не частими і жоден з пацієнтів (0/588) не припинили лікування через побічні реакції.

Профіль безпеки Вірелакіру у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром був схожим для хворих без цирозу та з компенсованим цирозом за винятком збільшення частоти скороминущої гіпербілірубінемії, коли рибавірин був частиною схеми

#### Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці.

У таблиці 3 наведені побічні реакції, для яких встановлено причинний зв'язок з прийомом схеми дасабувір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином або без нього, а також потенційно можливі побічні реакції. Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 3



належала до 1 ступеня важкості у схемах із застосуванням Вірелакіру та комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

Небажані реакції, що наведено 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 ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідкі ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) або дуже рідкі ( $< 1/10000$ ).

**Таблиця 3. Небажані реакції на препарат, виявлені при застосуванні лікарського засобу Вірелакір у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром або з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром та рибавірином**

Частота виникнення	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір + рибавірин*	Вірелакір + омбітасвір/паритапревір/ритонавір
	N = 2,044	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.

Увага: дані про відхилення у лабораторних показниках – див. Таб.4

#### Опис деяких побічних реакцій

##### *Відхилення лабораторних параметрів*

В Таблиці 4 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.

Handwritten signature and circular stamp, likely an official seal or signature of a representative.

**Таблиця 4. 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)
	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір + рибавірин  12 тижнів N = 770 n (%)	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір  12 тижнів N = 509 n (%)	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір + рибавірин  12 або 24 тижні N = 380 n (%)
<b>АЛТ</b>			
>5-20 × ULN* (ступінь 3)	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20 × ULN (ступінь 4)	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
<b>Гемоглобін</b>			
<100-80 g/L (ступінь 2)	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
<80-65 g/L (ступінь 3)	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
<65 g/L (ступінь 4)	0	0	1/380 (0.3%)
<b>Загальний білірубін</b>			
>3-10 × ULN (ступінь 3)	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
>10 × ULN (ступінь 4)	1/765 (0.1%)	0	0

\*ULN: верхня межа норми (англ. upper limit of normal)

Підвищення рівнів АЛТ в сироватці крові

Згідно з аналізом сукупних даних клінічних досліджень схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір 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. Оскільки частота таких підвищень становила 26% серед жінок, які одночасно приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі лікарські засоби протипоказані для застосування із засобом Вірелакір і комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. При використанні інших типів системних естрогенів, що зазвичай застосовуються в замісній гормональній терапії (наприклад, естрадіол і кон'юговані естрогени), не спостерігалось збільшення частоти підвищення АЛТ. Підвищення АЛТ були в основному асимптоматичними, зазвичай виникали протягом перших 4 тижнів лікування (середній час 20 діб, діапазон 8–57 діб) і в більшості випадків зникали з продовженням терапії. Два пацієнти припинили прийом лікарського засобу Вірелакір і комбінації омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір через підвищення рівнів АЛТ, включаючи одного пацієнта на етинілестрадіолі. Троє пацієнтів переривали прийом лікарського засобу Вірелакір і комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір на період від 1 до 7 діб, включаючи одного пацієнта на етинілестрадіолі. Більшість таких підвищень АЛТ була транзиторною і вважалась пов'язаною із прийомом засобу Вірелакір і комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Підвищення рівнів АЛТ зазвичай не супроводжувались підвищенням рівнів білірубину. Цироз печінки не був фактором ризику для підвищення рівня АЛТ (див. розділ 4.4).

Підвищення рівнів білірубину в сироватці крові

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Вірелакір і комбінацію омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір разом з рибавірином, спостерігалися тимчасові підвищення рівнів білірубину (головним чином непрямого), пов'язані з інгібуванням транспортерів білірубину OATP1B1/1B3 паритапревіром та з рибавірин-індукованим гемолізом. Підвищення рівнів білірубину виникали після початку лікування, сягали піку на 1-ому тижні дослідження та зазвичай зникали в ході

терапії. Підвищення білірубіну не було асоційоване з підвищенням амінотрансфераз. Серед пацієнтів, які не отримували рибавірин, частота підвищень непрямого білірубіну була нижчою.

#### Реципієнти печінки

Загальний профіль безпеки у ВГС-інфікованих реципієнтів печінки, які приймали лікарський засіб Вірелакір і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір та рибавірин (на додаток до імунодепресантів), був подібним до такого у пацієнтів, що приймали Вірелакір і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір та рибавірин в ході клінічних досліджень третьої фази, хоча частота деяких побічних реакцій була вищою. В 10 осіб (29,4%) хоча б один раз після початку дослідження спостерігався рівень гемоглобіну менший за 100 г/л. В 10 з 34 осіб (29,4%) знадобилась модифікація дози рибавірину через зниження рівнів гемоглобіну, та в 2,9% (1/34) відбулось тимчасове переривання призначення рибавірину. Модифікація дози рибавірину не вплинула на частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). 5 осіб отримували еритропоетин, з яких всі мали початкову дозу рибавірину 1000 – 1200 мг на добу. Жоден пацієнт не потребував переливання крові.

#### Пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ВГС

Загальний профіль безпеки у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 був подібним до такого, що спостерігався у пацієнтів з моноінфекцією ВГС. Тимчасові підвищення загального білірубіну (головним чином за рахунок непрямого) до рівнів, що в 3 та більше разів перевищують верхню межу норми, спостерігалися у 17 (27,0%) пацієнтів; 15 з цих пацієнтів отримували атазанавір. В жодного з пацієнтів з гіпербілірубінемією не відмічалось супутнього підвищення амінотрансфераз.

#### Постреєстраційні дані про небажані явища

*Гепатобілярні розлади:* Декомпенсація функції печінки, печінкова недостатність спостерігалися протягом лікування Вірелакіром у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром з рибавірином чи без нього (див. розділ 4.4). Частота виникнення реакції не відома.

#### Діти

Безпека застосування лікарського засобу Вірелакір у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлено. Дані відсутні.

#### Повідомлення про можливі побічні реакції

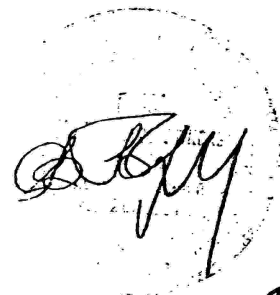
Повідомлення про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користь / ризик лікарського засобу. Лікарів просять повідомляти про будь-які можливі побічні реакції через національну систему звітності, наведених в Додатку V.

### **4.9 Передозування**

Найвища задокументована разова доза дасабувіру, яку приймали здорові добровольці, становила 2 г. Не спостерігалось жодних небажаних реакцій або клінічно значущих відхилень лабораторних параметрів, пов'язаних із застосуванням препарату. У випадку передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом. У разі появи будь-яких ознак чи симптомів небажаних реакцій або ефектів слід негайно запровадити симптоматичне лікування.

## **5. Фармакологічні властивості**

### **5.1 Фармакодинамічні властивості**



Фармакотерапевтична група: Протівірусні засоби для системного застосування, протівірусні засоби прямої дії, Код АТХ: J05AX16

### Механізм дії

Дасабувір є нуклеозидним інгібітором РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С, що кодується геном NS5B та грає ключову роль у реплікації вірусного геному. Одночасне призначення дасабувіру і омбітасвіру/паритапревіру/рритонавіру поєднує три протівірусних засоби прямої дії з різними механізмами дії і профілями резистентності, які не перекриваються, для забезпечення спрямованої багатоступінчастої дії на різних етапах життєвого циклу ВГС. Інформацію про фармакологічні властивості комбінації омбітасвір/ паритапревір/ рритонавір дивіться у Короткій характеристиці цього лікарського засобу.

### Активність у культурі клітин і біохімічних дослідженнях

Напівефективна концентрація  $EC_{50}$  дасабувіру для штамів 1a-H77 і 1b-Con1 в дослідженнях в клітинній культурі реплікону ВГС складала 7,7 і 1,8 нмоль/л відповідно. Активність омбітасвіру ослаблювалася в 12-13 разів у присутності 40% плазми крові людини. Середня напівефективна концентрація  $EC_{50}$  дасабувіру для репліконів, що містять NS5B з вибірки ізолятів вірусу генотипів 1a і 1b від пацієнтів, лікування яких раніше не проводилося, в дослідженнях в культурі клітин реплікону ВГС складала 0,77 нмоль/л (діапазон: 0,4 - 2,1 нмоль/л; n=11) і 0,46 нмоль/л (діапазон: 0,2-2 нмоль/л; n=10) відповідно. У біохімічних дослідженнях дасабувір пригнічував активність полімераз генотипів 1a і 1b із середнім значенням напівінгібуючої концентрації  $IC_{50}$  4,2 нмоль/л (діапазон: 2,2 – 10,7 нмоль/л; n=7).

Метаболіт дасабувіру M1 мав значення напівефективної концентрації  $EC_{50}$  39 і 8 нмоль/л для штамів 1a-H77 і 1b-Con1 в дослідженнях в клітинній культурі реплікону ВГС відповідно. Активність метаболіту M1 ослаблювалася у 3-4 рази у присутності 40% плазми крові людини. У біохімічних дослідженнях дасабувір мав знижену активність по відношенню до полімераз NS5B із ВГС генотипів 2a, 2b, 3a і 4a (значення напівінгібуючої концентрації  $IC_{50}$  коливалися в діапазоні від 900 нмоль/л до >20 мкмоль/л).

### Резистентність

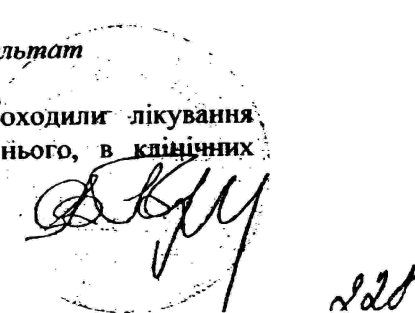
#### *В культурі клітин*

Резистентність до дасабувіру, яка обумовлена варіантами NS5B, відібраними в культурі клітин або ідентифікованими у клінічних дослідженнях Фази 2b і 3, була фенотипічно охарактеризована у відповідних репліконах генотипу 1a або 1b.

У випадку з генотипом 1a заміни C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R і Y561H в білку NS5B ВГС знижували сприйнятливості до дасабувіру. У випадку з репліконом генотипу 1a активність дасабувіру знижувалася в 21-32 рази замінами M414T, S556G або Y561H; у 152-261 раз замінами A553T, G554S або S556R; і в 1472-975 разів замінами C316Y і Y448H відповідно. Заміни G558R і D559G/N спостерігалися як заміни, що виникли після початку лікування, але дію дасабувіру, спрямовану проти цих варіантів, було неможливо оцінити через погану реплікативну здатність. У випадку з генотипом 1b заміни C316N, C316Y, M414T, Y448H і S556G у білку NS5B ВГС знижували сприйнятливості до дасабувіру. Активність дасабувіру знижувалася в 5-11 разів під дією C316N і S556G відповідно; в 46 разів – під дією M414T або Y448H; і в 1569 разів під дією заміни C316Y в репліконі генотипу 1b. Дасабувір зберігав повну активність проти репліконів, які містять заміни S282T на ділянці зв'язування нуклеозидів, M423T на ділянці нижнього виступу і P495A/S, P496S або V499A на ділянці верхнього виступу.

#### *Вплив наявності замін/поліморфізму ВГС до початку лікування на його результат*

Об'єднаний аналіз пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, які проходили лікування дасабувіром, омбітасвіром і паритапревіром, з рибавирином або без нього, в клінічних

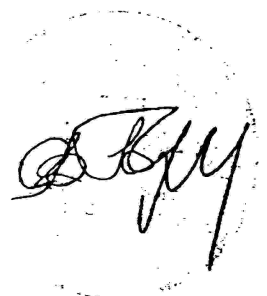


дослідженнях фази 2b і 3, проводився з метою вивчення зв'язку між замінами/поліморфізмами NS3/4A, NS5A або NS5B і результатом лікування з застосуванням рекомендованих режимів.

У більш ніж 500 зразках вірусу генотипу 1a, відібраних до початку лікування для використання в цьому аналізі, найчастіше спостерігались резистентність-асоційовані варіанти M28V (7,4%) в NS5A і S556G (2,9%) в NS5B. Q80K, хоча і є превалюючим поліморфізмом в NS3 (41,2% зразків), спричиняє мінімальну резистентність до паритапревіру. Резистентність-асоційовані варіанти в амінокислотних позиціях R155 і D168 в NS3 до початку лікування спостерігалися рідко (менше ніж 1%). У більше ніж 200 зразках вірусу генотипу 1b, відібраних до початку лікування для використання в цьому аналізі, найчастіше спостерігались резистентність-асоційовані варіанти Y93H (7,5%) у NS5A, C316N (17,0%) і S556G (15%) в NS5B. З урахуванням низьких показників вірусологічної неефективності, які спостерігалися при застосуванні рекомендованих режимів лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1a і 1b, здається, що наявність резистентність-асоційованих варіантів мало впливає на ймовірність досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

#### *У клінічних дослідженнях*

З 2510 пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, які отримували лікування за режимами, що передбачають застосування дасабувіру, омбітасвіру і паритапревіру, з рибавірином або без нього, (протягом 8, 12 або 24 тижнів) в клінічних дослідженнях фази 2b і 3, в цілому у 74 пацієнтів (3%) мала місце вірусологічна неефективність лікування (переважно рецидив після лікування). Варіанти, що виникають за час лікування, і рівень їх поширення в цих категоріях пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування показані в Таблиці 5. З 67 пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1a, варіанти NS3 спостерігалися у 50 пацієнтів, варіанти NS5A спостерігалися у 46 пацієнтів, варіанти NS5B спостерігалися у 37 пацієнтів, а варіанти, що виникли після початку лікування, спостерігалися в усіх 3 об'єктах дії лікарських засобів у 30 пацієнтів. З 7 пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1b, варіанти, що виникли після початку лікування, спостерігалися в NS3 у 4 пацієнтів, в NS5A у 2 пацієнтів, і одночасно в NS3 та в NS5A – у 1 пацієнта. У жодного пацієнта, інфікованого вірусом генотипу 1b, не спостерігалось ніяких варіантів, що виникають після початку лікування, в будь-якому з 3-х білків, на які націлені препарати.

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The signature appears to be 'S. K. M.' or similar. The stamp is mostly illegible but seems to contain some text around the perimeter.

**Таблиця 5. Заміни амінокислот, що виникли за час лікування, в об'єднаному аналізі Вірелакіра і омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру, які застосовувалися за режимами, що передбачають і не передбачають введення РБВ, в клінічних дослідженнях фази 2b і фази 3 (N=2510)**

Об'єкт	Заміни амінокислот, що виникають <sup>a</sup>	Генотип 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Генотип 1b N=7 % (n)
NS3	V551 <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

- Спостерігалася щонайменше у 2 пацієнтів з одним і тим же підтипом.
- N=66 для NS5B.
- Заміни спостерігалися у поєднанні з іншими замінами, що виникають, в позиції NS3 R155 або D168.
- Спостерігалася в комбінації у пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1b.
- Спостерігалася в комбінації у 6% (4/67) пацієнтів.

Примітка: перелічені далі варіанти були відібрані в культурі клітин, а не виникли в процесі лікування: варіанти NS3 A156T в генотипі 1a, а також R155Q і D168H в генотипі 1b; варіанти NS5A Y93C/H в генотипі 1a, а також L31F/V або Y93H у поєднанні з L28M, L31F/V або P58S в генотипі 1b; і варіанти NS5B Y448H в генотипі 1a, а також M414T і Y448H в генотипі 1b.

#### Персистенція резистентність-асоційованих замін

Персистенція пов'язаних з резистентністю до дасабувіру, омбітасвіру і паритапревіру замін амінокислот в білках NS5B, NS5A і NS3 відповідно оцінювалася у пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1a, в дослідженнях фази 2b. Варіанти M414T, G554S, S556G, G558R або D559G/N в білку NS5B, що виникають під час лікування дасабувіром, спостерігалися у 34 пацієнтів. Варіанти M28T, M28V або Q30R в білку NS5A, що виникають під час лікування омбітасвіром, спостерігалися у 32 пацієнтів. Варіанти V36A/M, R155K або D168V, що виникають під час лікування паритапревіром у білку NS3, спостерігалися у 47 пацієнтів.

Варіанти V36A/M і R155K в білку NS3, а також варіанти M414T і S556G в білку NS5B все ще виявлялися на Тижні 48 після лікування, при тому, що варіант D168V в білку NS3 та всі інші варіанти NS5B на Тижні 48 після лікування не спостерігалися. Всі варіанти в NS5A, що виникають під час лікування, все ще виявлялися на Тижні 48 після лікування. Через високу частоту СБВ (стійкої вірусологічної відповіді) при лікуванні вірусу генотипу 1b визначити тенденції в персистенції варіантів, що виникають під час лікування, було неможливо.

Невиявлення вірусу, що містить заміну, пов'язану з резистентністю, не свідчить про те, що резистентний вірус більше не присутній на клінічно значущих рівнях. Довгостроковий клінічний вплив виникнення або персистенції вірусу, що містить заміни, пов'язані з резистентністю до Вірелакіра та омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру, на майбутнє лікування невідомий.

236



## Перехресна резистентність

Утворення перехресної резистентності очікується всередині класів препаратів: NS5A, інгібіторів протеази NS3/4A і нуклеозидних інгібіторів NS5B. Вплив попереднього лікування дасабувіром, омбітасвіром або паритапревіром на ефективність інших інгібіторів NS5A, інгібіторів протеази NS3/4A або інгібіторів NS5B не вивчався.

## Клінічна ефективність і безпека

Ефективність і безпека Вірелакіра в комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром, при застосуванні і без застосування рибавіріну, оцінювалася в семи клінічних дослідженнях Фази 3, в тому числі у двох дослідженнях, які проводилися винятково у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у більше ніж 2360 пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1, як показано в Таблиці 6.

**Таблиця 6. Міжнародні багаточентрові дослідження Фази 3, які проводилися із застосуванням Вірелакіру та омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру з рибавірином (РБВ) чи без нього.**

Дослідження	Кількість пацієнтів, які отримали лікування	Генотип ВГС (ГТ)	Короткий опис дизайну дослідження
<b>Пацієнти без цирозу печінки, які раніше не проходили лікування</b>			
SAPPHIRE I	631	ГТ1	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ Група В: плацебо
PEARL III	419	ГТ1b	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ Група В: Вільвіо і Вірелакір
PEARL IV	305	ГТ1a	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ Група В: Вільвіо і Вірелакір
<b>Пацієнти без цирозу печінки, які проходили лікування комбінацією пегінтерферон+рибавірин</b>			
SAPPHIRE II	394	ГТ1	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ Група В: плацебо
PEARL II (відкрите)	179	ГТ1b	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ Група В: Вільвіо і Вірелакір
<b>Пацієнти з компенсованим цирозом печінки, які раніше не проходили лікування, і пацієнти які проходили лікування комбінацією пегінтерферон+рибавірин</b>			
TURQUOISE II (відкрите)	380	ГТ1	Група А: Вільвіо і Вірелакір + РБВ (12 тижнів) Група В: Вільвіо і Вірелакір + РБВ (24 тижні)
TURQUOISE III (відкрите)	60	ГТ1b	Вірелакір і Вільвіо (12 тижнів)

В усіх семи дослідженнях доза Вірелакіру складала 250 мг двічі на добу, а доза омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру складала 25 мг/150 мг/100 мг один раз на добу. У пацієнтів, які приймали рибавірин, доза рибавіріну складала 1000 мг на добу для пацієнтів з масою тіла менше 75 кг або 1200 мг на добу для пацієнтів з масою тіла 75 кг і більше.

Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) була первинною кінцевою точкою для встановлення рівня вилікування від ВГС у дослідженнях Фази 3 і визначалася як рівень РНК ВГС, який не піддається кількісному визначенню або не виявляється через 12 тижнів після завершення лікування (СВВ12). Тривалість лікування була фіксованою в кожному дослідженні і не залежала від рівнів РНК ВГС у пацієнтів (без застосування алгоритму терапії, яка модифікується залежно від відповіді). Показники рівня РНК ВГС у плазмі крові визначалися під час клінічних досліджень із застосуванням методу ВГС - COBAS TaqMan (версія 2.0) та системи High Pure System. Цей аналіз мав нижню межу кількісного визначення (НМКВ), яка складала 25 МО/мл.

*Клінічні дослідження у пацієнтів, які раніше не отримували лікування*

***SAPPHIRE-I – генотип 1, пацієнти, які раніше не проходили лікування***

SAPPHIRE-I було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, яке проводилося за участю 631 дорослого пацієнта з хронічним гепатитом С генотипу 1, які не мають цирозу печінки і раніше не проходили лікування. Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір призначались протягом 12 тижнів лікування в комбінації з рибавірином. Пацієнти, розподілені до групи застосування плацебо, приймали плацебо протягом 12 тижнів, після чого вони приймали незамасковані Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір в комбінації з рибавірином протягом 12 тижнів.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=631), становив 52 роки (діапазон: 18-70 років); 54,5% були чоловіками; 5,4% були негроїдної раси; 16,2% мали індекс маси тіла мінімум 30 кг/м<sup>2</sup>; 15,2% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 69,3% мали IL28B, який не належить до генотипу CC; 79,1% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО/мл; 15,4% мали портальний фіброз (F2) і 8,7% мали мостоподібний фіброз (F3); 67,7% мали ВГС генотипу 1a; 32,3% мали ВГС генотипу 1b.

У Таблиці 7 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1, які не проходили лікування раніше і які приймають Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір в комбінації з рибавірином протягом 12 тижнів у межах дослідження SAPPHIRE-I.

**Таблиця 7. СВВ12 у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, які раніше не проходили лікування, у дослідженні SAPPHIRE-I**

Результат лікування	Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір з РБВ протягом 12 тижнів		
	n/N	%	95% ДІ
Загальна СВВ12	456/473	96.4	94.7, 98.1
ВГС генотипу 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
ВГС генотипу 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>			
Вірусологічна невдача під час лікування <sup>a</sup>	1/473	0.2	
Рецидив	7/463	1.5	
Інше <sup>b</sup>	9/473	1.9	

а) Підтверджений рівень ВГС  $\geq 25$  МО/мл після того, як під час лікування рівень РНК ВГС становив  $<25$  МО/мл, підтвержене підвищення рівня РНК ВГС на 1 log<sub>10</sub> МО/мл в порівнянні з мінімальним рівнем або збереження стабільного рівня РНК ВГС  $\geq 25$  МО/мл протягом щонайменше 6 тижнів лікування.

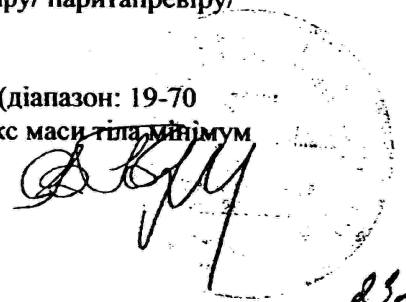
б) Категорія «Інше» включає дострокове припинення застосування лікарського засобу не через вірусологічну неефективність та відсутність даних про рівень РНК ВГС у період СВВ12.

У жодного з пацієнтів з ВГС генотипу 1b не спостерігалось вірусологічної неефективності під час лікування, і в одного пацієнта з ВГС генотипу 1b виник рецидив.

***PEARL-III – генотип 1b, пацієнти, які раніше не отримували лікування***

PEARL-III було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, подвійним сліпим, контрольованим дослідженням, яке проводилося за участю 419 дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1b без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому Вірелакіру і омбітасвіру/ паритапревіру/ ритонавіру, з рибавірином або без нього, протягом 12 тижнів лікування.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=419), складав 50 років (діапазон: 19-70 років), 45,8% були чоловіками; 4,8% були негроїдної раси; 16,5% мали індекс маси тіла мінімум



30 кг/м<sup>2</sup>; 9,3% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 79,0% мали IL28B, який не належить до генотипу CC; 73,3% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО/мл; 20,3% мали портальний фіброз (F2) і 10,0% мали мостоподібний фіброз (F3).

У Таблиці 8 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1b, які не отримували/проходили лікування раніше, в групах що приймали Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином або приймали Вірелакір і Вільвіо без рибавірину протягом 12 тижнів у межах дослідження PEARL III. В цьому дослідженні Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір без рибавірину забезпечували аналогічну частоту СВВ12 (100%) у порівнянні з цією частотою при застосуванні Вірелакіру і омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру з рибавірином (99,5%).

**Таблиця 8. СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1b, які раніше не проходили лікування, у дослідженні PEARL III**

Результат лікування	Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір протягом 12 тижнів					
	З РБВ			Без РБВ		
	n/N	%	95% ДІ	n/N	%	95% ДІ
Загальна СВВ12	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>						
Вірусологічна невдача під час лікування	1/210	0.5		0/209	0	
Рецидив	0/210	0		0/209	0	
Інше	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – генотип 1a, пацієнти, які раніше не отримували лікування

PEARL-IV було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, подвійним сліпим, контрольованим дослідженням, яке проводилося за участю 305 дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1a без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:2 для прийому схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір, з рибавірином або без нього, протягом 12 тижнів лікування.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=305), складав 54 роки (діапазон: 19-70 років); 65,2% були чоловіками; 11,8% були негроїдної раси; 19,7% мали індекс маси тіла мінімум 30 кг/м<sup>2</sup>; 20,7% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 69,2% мали IL28B, який не належить до генотипу CC; 86,6% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО/мл; 18,4% мали портальний фіброз (F2) і 17,7% мали мостоподібний фіброз (F3).

У Таблиці 9 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1a, які не отримували лікування раніше, що приймали Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином або без нього, протягом 12 тижнів у дослідженні PEARL IV. Схема Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір без рибавірину мала не меншу ефективність у порівнянні зі схемою Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір при її застосуванні з рибавірином.

**Таблиця 9. СВВ12 у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1a, які раніше не отримували лікування, у дослідженні PEARL IV**



Результат лікування	Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір протягом 12 тижнів					
	З РБВ			Без РБВ		
	n/N	%	95% ДІ	n/N	%	95% ДІ
<b>Загальна СВВ12</b>	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>						
Вірусологічна невдача під час лікування	1/100	1.0		6/205	2.9	
Рецидив	1/98	1.0		10/194	5.2	
Інше	1/100	1.0		4/205	2.0	

*Клінічні дослідження у дорослих, які отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином*

*SAPPHIRE-II – генотип 1, пацієнти, які отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином*

SAPPHIRE-II було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, яке проводилося за участю 394 пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1 без цирозу печінки, у яких СВВ не була досягнута при попередньому лікуванні пегІФН/РБВ. Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір в комбінації з рибавірином призначались протягом 12 тижнів. Пацієнти, рандомізовані до групи прийому плацебо, приймали плацебо протягом 12 тижнів, після чого вони приймали Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір в комбінації з рибавірином протягом 12 тижнів.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=394), становив 54 роки (діапазон 19-71 рік); у 49,0% була нульова відповідь на попереднє лікування пегІФН/РБВ; у 21,8% була часткова відповідь на попереднє лікування пегІФН/РБВ, а у 29,2% попереднього лікування пегІФН/РБВ виник рецидив; 57,6% були чоловіками; 8,1% були негроїдної раси; 19,8% мали індекс маси тіла мінімум 30 кг/м<sup>2</sup>; 20,6% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 89,6% мали ІL28В, який не належить до генотипу СС; 87,1% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО на мл; 17,8% мали портальний фіброз (F2), а 14,5% мали мостоподібний фіброз (F3); 58,4% мали ВГС генотипу 1a; 41,4% мали ВГС генотипу 1b.

У Таблиці 10 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1, які отримували лікування раніше і які приймали Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір в комбінації з рибавірином протягом 12 тижнів у дослідженні SAPPHIRE-II.

**Таблиця 10. СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1, які раніше отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином, у дослідженні SAPPHIRE-II**

Результат лікування	Вірелакір і омбітасвір/паритапревір/ритонавір з РБВ протягом 12 тижнів		
	n/N	%	95% ДІ
<b>Загальна СВВ12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>ВГС генотипу 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Нульова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	83/87	95,4	91,0, 99,8
Часткова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	36/36	100	100,0, 100,0
Рецидив після лікування пегІФН/РБВ	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>ВГС генотипу 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Нульова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	56/59	94,9	89,3, 100,0
Часткова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	28/28	100	100,0, 100,0
Рецидив після лікування пегІФН/РБВ	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>			
Вірусологічна невдача під час лікування	0/297	0	
Рецидив	7/293	2,4	
Інше	4/297	1,3	

У жодного пацієнта з ВГС генотипу 1b не спостерігалась вірусологічна неефективність, а у 2 пацієнтів з ВГС генотипу 1b виник рецидив.

**PEARL-II – генотип 1b, пацієнти, які раніше отримували пегінтерферон+рибавірин**

PEARL-II було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, відкритим дослідженням, яке проводилося у 179 дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1b без цирозу печінки, у яких не була досягнута СВВ при попередньому лікуванні пегІФН/РБВ. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір, з рибавірином або без нього, протягом 12 тижнів лікування.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=179), становив 57 років (діапазон: 26-70 років); у 35,2% була нульова відповідь на лікування пегІФН/РБВ в минулому; у 28,5% була часткова відповідь на лікування пегІФН/РБВ в минулому, а у 36,3% був рецидив після проведеного в минулому лікування пегІФН/РБВ; 54,2% були чоловіками; 3,9% були негроїдної раси; 21,8% мали індекс маси тіла мінімум 30 кг/м<sup>2</sup>; 12,8% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 90,5% мали ІL28В, який не належить до генотипу СС; 87,7% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800,000 МО/мл; 17,9% мали порталний фіброз (F2) і 14,0% мали мостоподібний фіброз (F3).

У Таблиці 11 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1b, які отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином раніше і які приймали Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір, з рибавірином або без нього, протягом 12 тижнів у дослідженні PEARL II. У цьому дослідженні при застосуванні схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір без рибавірину частота СВВ12 була аналогічною (100%) цій частоті при застосуванні схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином (97,7%).

**Таблиця 11. СВВ12 у пацієнтів з вірусом генотипу 1b, які раніше отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином у дослідженні PEARL II**

Результат лікування	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір протягом 12 тижнів					
	З РБВ			Без РБВ		
	n/N	%	95% ДІ	n/N	%	95% ДІ
<b>Загальна СВВ12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Нульова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Часткова відповідь на пегІФН/РБВ в минулому	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Рецидив після лікування пегІФН/РБВ	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>						
Вірусологічна невдача під час лікування	0/88	0		0/91	0	
Рецидив	0/88	0		0/91	0	
Інше	2/88	2,3		0/91	0	

*Клінічні дослідження у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки*

**TURQUOISE-II – генотип 1, пацієнти з компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували лікування або отримували лікування пегінтерфероном+рибавірином**

TURQUOISE-II було рандомізованим, міжнародним, багатоцентровим, відкритим дослідженням, яке проводилося винятково за участю 380 інфікованих ВГС генотипу 1 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлд-П'ю), які раніше не отримували лікування або у яких не було досягнуто СВВ при попередньому лікуванні пегІФН/РБВ. Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір у комбінації з рибавірином приймалися протягом 12 або 24 тижнів лікування.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N=380), становив 58 років (діапазон: 21-71 рік); 42,1% раніше не отримували лікування, у 36,1% була нульова відповідь на лікування

pegIFN/РБВ в минулому; у 8,2% була часткова відповідь на лікування pegIFN/РБВ в минулому, у 13,7% виник рецидив після проведеного в минулому лікування pegIFN/РБВ; 70,3% були чоловіками; 3,2% були негроїдної раси; 28,4% мали індекс маси тіла мінімум 30 кг/м<sup>2</sup>; у 14,7% кількість тромбоцитів була меншою за 90 × 10<sup>9</sup>/л; у 49,7% рівень альбуміну був нижчим за 40 г/л; 86,1% на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО/мл; 81,8% мали IL28В, який не належить до генотипу СС; 24,7% мали в анамнезі депресію або біполярний розлад; 68,7% мали ВГС генотипу 1а, 31,3% мали ВГС генотипу 1b.

У Таблиці 12 показано частоту СВВ 12 у інфікованих ВГС генотипу 1 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували лікування або які раніше лікувалися pegIFN/РБВ.

**Таблиця 12. СВВ12 у інфікованих ВГС генотипу 1 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували лікування або які раніше лікувалися pegIFN/РБВ**

Результат лікування	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з РБВ					
	12 тижнів			24 тижні		
	n/N	%	ДІ*	n/N	%	ДІ*
<b>Загальна СВВ12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>ВГС генотипу 1а</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Пацієнти, які раніше не отримували лікування	59/64	92,2		53/56	94,6	
Нульова відповідь на pegIFN/РБВ в минулому	40/50	80,0		39/42	92,9	
Часткова відповідь на pegIFN/РБВ в минулому	11/11	100		10/10	100	
Рецидив після лікування pegIFN/РБВ	14/15	93,3		13/13	100	
<b>ВГС генотипу 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Пацієнти, які раніше не отримували лікування	22/22	100		18/18	100	
Нульова відповідь на pegIFN/РБВ в минулому	25/25	100		20/20	100	
Часткова відповідь на pegIFN/РБВ в минулому	6/7	85,7		3/3	100	
Рецидив після лікування pegIFN/РБВ	14/14	100		10/10	100	
<b>Варіанти недосягнення СВВ12</b>						
Вірусологічна невдача під час лікування	1/208	0,5		3/172	1,7	
Рецидив	12/203	5,9		1/164	0,6	
Інше	4/208	1,9		2/172	1,21	

а) 97,5% довірчі інтервали використовуються для основних кінцевих точок (загальна частота СВВ12); 95% довірчі інтервали використовуються для додаткових кінцевих точок (частота СВВ12 у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1а і генотипу 1b).

Дані про частоту рецидивів у інфікованих ВГС ГТ1а пацієнтів з цирозом печінки за вихідними лабораторними показниками представлено у Таблиці 13.

**Таблиця 13. TURQUOISE-II: частота рецидивів за вихідними по лабораторними показниками через 12 і 24 тижні лікування у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1а, з компенсованим цирозом печінки**

	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з РБВ, група 12-тижневого лікування	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з РБВ, група 24-тижневого лікування
Кількість пацієнтів з відповіддю в кінці лікування	135	133
АФП* < 20 нг/мл, тромбоцити ≥ 90 × 10 <sup>9</sup> /л і альбумін ≥ 35 г/л до лікування		
Так (для всіх трьох перелічених вище параметрів)	1/87 (1%)	0/68 (0%)

*Handwritten signature and date 23*

Ні (для будь-якого з перелічених вище параметрів)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*АФП= альфа-фетопротеїн сироватки крові		

У пацієнтів з усіма трьома сприятливими лабораторними показниками перед початком лікування (АФП < 20 нг/мл, тромбоцити  $\geq 90 \times 10^9/\text{л}$  і альбумін  $\geq 35$  г/л) частота рецидивів була подібною в обох групах: 12 або 24 тижнів.

TURQUOISE-III: клінічне дослідження у інфікованих ВГС ГТ1b пацієнтів з цирозом печінки, без застосування РБВ

TURQUOISE-III – це відкрите, багатоцентрове дослідження Фази 3b без контрольної групи для оцінки ефективності та безпеки схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір (без рибавіріну), яка призначалась протягом 12 тижнів інфікованим ВГС ГТ1b дорослим з компенсованим цирозом печінки, які раніше не отримували лікування або які раніше лікувалися пегІФН/РБВ.

60 пацієнтів були рандомізовані й отримували лікування, і у 60/60 (100%) було досягнуто СВВ12. Основні характеристики показано нижче.

Таблиця 14. Основні демографічні дані у дослідженні TURQUOISE-III

Характеристики	N = 60
Вік, середня (діапазон) кількість років	60,5 (26-78)
Чоловіча стать, n (%)	37 (61)
IL28B, що не належить до генотипу CC, n (%)	50 (83)
Попереднє лікування з приводу ВГС:	
не отримували, n (%)	27 (45)
Пег-ІФН + РБВ, n (%)	33 (55)
Альбумін на вихідному рівні, середній показник у г/л	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Кількість тромбоцитів на вихідному рівні, середній показник ( $\times 10^9/\text{л}$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

#### Сукупний аналіз клінічних досліджень

##### *Стійкість відповіді*

В цілому 660 пацієнтів в клінічних дослідженнях фаз 2 і 3 мали результати визначення рівнів РНК ВГС як на момент часу для визначення СВВ12, так і на момент часу для визначення СВВ24. Серед цих пацієнтів позитивне прогностичне значення СВВ12 для СВВ24 склало 99,8%.

##### *Об'єднаний аналіз ефективності*

У клінічних дослідженнях фази 3 лікування за рекомендованим режимом отримували 1075 пацієнтів (в тому числі 181 пацієнт з компенсованим цирозом печінки), інфікованих ВГС генотипу 1 (дивіться розділ 4.2). У Таблиці 15 показано частоту СВВ у цих пацієнтів.

З пацієнтів, які отримували лікування за рекомендованим режимом, 97% досягли СВВ взагалі (в тому числі з 181 пацієнта з компенсованим цирозом печінки досягнули СВВ 97%), в той час як у 0,5% виник вірусологічний прорив, а у 1,2% виник рецидив після лікування.

**Таблиця 15. Частота СВВ12 при лікуванні за рекомендованими режимами в залежності від категорії пацієнтів**

Тривалість лікування	ВГС генотипу 1b Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір		ВГС генотипу 1a Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з РБВ	
	Без цирозу печінки	З компенсованим цирозом печінки	Без цирозу печінки	З компенсованим цирозом печінки
	12 тижнів	12 тижнів	12 тижнів	24 тижні
Пацієнти, які раніше не отримували лікування	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Пацієнти, які раніше лікувалися пегІФН + РБВ	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Рецидив у минулому	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Часткова відповідь у минулому	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Нульова відповідь у минулому	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Інший варіант невдачі лікування пегІФН/РБВ	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>РАЗОМ</b>	<b>100% (301/301)</b>	<b>100% (60/60)</b>	<b>96% (569/593)</b>	<b>95% (115/121)</b>

<sup>+</sup> До інших видів неефективності лікування пегІФН/РБВ належить неналежним чином задокументована відсутність відповіді, рецидив/прорив або інша неефективність пегІФН.

*Вплив корекції дози рибавіріну на ймовірність досягнення СВВ*

У клінічних дослідженнях фази 3 для 91,5% пацієнтів корекція дози рибавіріну під час лікування не була потрібною. У 8,5% пацієнтів, для яких під час лікування доза рибавіріну коригувалася, частота СВВ (98,5%) була аналогічною цій частоті у пацієнтів, для яких початкова доза рибавіріну зберігалася протягом всього періоду лікування.

*Клінічне дослідження у пацієнтів з коінфекцією ВГС генотипу 1/ ВІЛ-1*

У відкритому клінічному дослідженні (TURQUOISE-1) оцінювалися безпека й ефективність 12- або 24-тижневого лікування схемою Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином у 63 пацієнтів з хронічним гепатитом С генотипу 1 коінфікованих ВІЛ-1. Рекомендації стосовно дозування для пацієнтів з коінфекцією ВГС/ ВІЛ-1 дивіться у розділі 4.2. Пацієнти перебували на стабільній антиретровірусній терапії (АРТ) з приводу ВІЛ-1, яка включала застосування атазанавіру, бустованого ритонавіром, або ралтегравіру, які призначались разом з НІЗТ-основою у вигляді тенофовіру в комбінації з емтрицитабіном або ламівудином.

Середній вік пацієнтів, які отримували лікування (N = 63), становив 51 рік (діапазон: 31-69 років); 24% пацієнтів були негроїдної раси; 81% пацієнтів мали ІL28В, який не належить до генотипу СС; 19% пацієнтів мали компенсований цироз печінки; 67% пацієнтів раніше не отримували лікування з приводу ВГС; для 33% пацієнтів проведене раніше лікування пегІФН/РБВ виявилось неефективним; 89% пацієнтів мали ВГС генотипу 1a.

У Таблиці 16 показано частоту СВВ12 у пацієнтів з коінфекцією ВГС генотипу 1 та ВІЛ-1 у дослідженні TURQUOISE-1.

**Таблиця 16. СВВ12 у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1 у дослідженні TURQUOISE-1**

Кінцева точка	Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір та РБВ	
	Група А 12 тижнів	Група В 24 тижні



	N = 31	N = 32
СВВ12, n/N (%) [95% ДІ]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
<b>Результат у пацієнтів, у яких не було досягнуто СВВ12</b>		
Вірусологічна неефективність під час лікування	0	1
Рецидив після лікування	1	2*
Інше	1	0

а) Ці випадки вірусологічної неефективності виявилися результатом реінфікування, що було встановлено на основі аналізу зразків до лікування і після виявлення вірусологічної неефективності.

У дослідженні TURQUOISE-I частота СВВ12 у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 відповідала частоті СВВ12 у дослідженнях фази 3 у пацієнтів, інфікованих тільки ВГС. СВВ12 було досягнуто у 7 з 7 пацієнтів з вірусом генотипу 1b і у 51 з 56 пацієнтів з вірусом генотипу 1a. СВВ12 було досягнуто у 5 з 6 пацієнтів з компенсованим цирозом печінки в кожній групі.

#### *Клінічне дослідження у реципієнтів трансплантатів печінки*

У дослідженні CORAL-I безпека й ефективність схеми Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином протягом 24 тижнів досліджувалася у 34 реципієнтів трансплантатів печінки, інфікованих ВГС генотипу 1, які перенесли трансплантацію щонайменше за 12 місяців до моменту їх включення в дослідження. Доза рибавірину була залишена на розсуд дослідника, більшість пацієнтів отримувала початкову дозу 600 - 800 мг на добу, і більшість пацієнтів отримувала також дозу 600 - 800 мг на добу в кінці лікування.

У дослідження було включено 34 пацієнта (29 з ВГС генотипу 1a і 5 з ВГС генотипу 1b), які після трансплантації не отримували лікування з приводу ВГС і мали ступінь фіброзу F2 або менше за шкалою METAVIR. У 33 з 34 пацієнтів (97,1%) було досягнуто СВВ12 (96,6% у пацієнтів з ГТ1a і у 100% пацієнтів з ГТ 1b). У одного пацієнта з ВГС генотипу 1a після лікування виник рецидив.

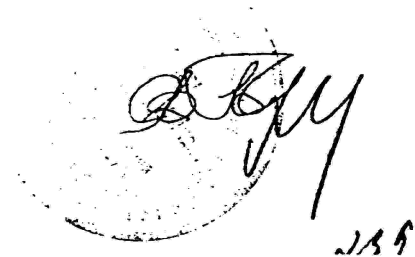
#### *Клінічне дослідження у пацієнтів, які отримують опіоїдну замісну терапію*

У багатоцентровому, відкритому дослідженні фази 2 без контрольної групи 38 інфікованих ВГС генотипу 1 пацієнтів без цирозу печінки, які раніше не отримували лікування або які раніше отримували лікування пегІФН/РБВ, і які приймали стабільні дози метадону (N=19) або бупренорфіну +/- налоксону (N=19), отримували протягом 12 тижнів Вірелакір + омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір з рибавірином. Середній вік пацієнтів, які отримували лікування, становив 51 рік (діапазон: 26-64 роки); 65,8% були чоловіками і 5,3% були негроїдної раси. Більшість (86,8%) на вихідному етапі мали рівні РНК ВГС, які становили щонайменше 800 000 МО/мл, і більшість (84,2%) мали інфекцію генотипу 1a; 68,4% мали ІL28В, який не належить до генотипу СС; 15,8% мали портальний фіброз (F2) і 5,3% мали мостоподібний фіброз (F3); і 94,7% раніше не отримували лікування з приводу ВГС.

В цілому СВВ12 було досягнуто у 37 (97,4%) з 38 пацієнтів. У жодного пацієнта не спостерігалось вірусологічної неефективності під час лікування, а також не виникало рецидиву.

#### Категорія пацієнтів дитячого віку

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів відстрочило виконання обов'язку представляти результати досліджень із застосуванням Вірелакіру і омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру в одній або більше підгрупах пацієнтів дитячого віку для лікуванні хронічного гепатиту С (інформацію про застосування у пацієнтів дитячого віку дивіться у розділі 4.2).



Handwritten signature and circular stamp, likely a signature of a representative of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

## 5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні властивості комбінації лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір оцінювали у здорових дорослих та у пацієнтів з хронічним гепатитом С. В Таблиці 17 наведено середні значення  $C_{max}$  і AUC лікарського засобу Вірелакір 250 мг двічі на добу разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір 25 мг/150 мг/100 мг один раз на добу після декількох доз разом з їжею у здорових добровольців.

Таблиця 17. Середні геометричні значення  $C_{max}$  та AUC після декількох доз лікарського засобу Вірелакір 250 мг двічі на добу та комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір 25 мг/150 мг/100 мг один раз на добу разом з їжею у здорових добровольців

	$C_{max}$ (нг/мл) (CV%)	AUC (нг*год/мл) (CV%)
Дасабувір	1030 (31)	6840 (32)

### Абсорбція

Дасабувір абсорбувався після перорального прийому з середнім значенням  $T_{max}$  приблизно 4-5 годин. Показники експозиції дасабувіру підвищувалися пропорційно дозі, а накопичення було мінімальним. Фармакокінетичний рівноважний стан для дасабувіру досягається приблизно через 12 днів прийому.

### Вплив їжі на абсорбцію

Дасабувір слід приймати разом з їжею. В усіх клінічних випробуваннях дасабувір приймався разом з їжею.

Їжа підвищувала експозицію (AUC) дасабувіру до 30% відносно прийому натще. Підвищення експозиції були подібними незалежно від типу їжі (наприклад, з високим вмістом жиру у порівнянні з середнім вмістом жиру) чи вмісту калорій (приблизно 600 ккал у порівнянні з приблизно 1000 ккал).

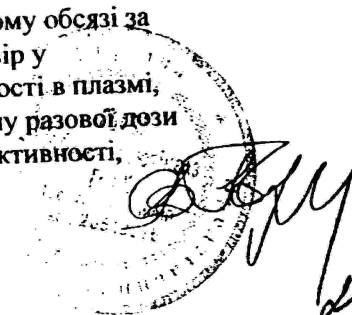
З метою максимізації абсорбції лікарський засіб Вірелакір слід приймати разом з їжею без урахування вмісту жиру або калорій.

### Розподіл

Дасабувір в значній мірі зв'язується з білками плазми. Зв'язування з білками плазми не зазнає суттєвої зміни у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки. Співвідношення концентрацій у крові та плазмі у людей становили 0,5-0,7, вказуючи на переважний розподіл дасабувіру в плазмі цільної крові. Дасабувір більше ніж на 99,5%, а основний метаболіт дасабувіру M1 на 94,5%, зв'язувався з білками плазми у діапазоні концентрацій від 0,05 до 5 мкг/мл. В рівноважному стані співвідношення експозицій M1 і дасабувіру становить приблизно 0,6. Враховуючи зв'язування з білками та активність M1 проти ВГС генотипу 1 *in vitro*, очікується, що його внесок у ефективність майже дорівнює внеску дасабувіру. Крім того, M1 є субстратом печінкових транспортерів захоплення сімейства OATP та OCT1, отже його концентрація в гепатоцитах і, відповідно, внесок у ефективність можуть бути більшим ніж у дасабувіру.

### Біотрансформація

Дасабувір метаболізується, головним чином, за допомогою CYP2C8 та у меншому обсязі за допомогою 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 активним метаболітом в плазмі був M1, що обумовлював 21% радіоактивності,



пов'язаної з препаратом (AUC) в кровообігу; він утворюється шляхом окислювального метаболізму, головним чином, за допомогою CYP2C8.

### Виведення

Після прийому дасабувіру разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, середній період напіввиведення дасабувіру становив приблизно 6 годин. Після прийому дози 400 мг <sup>14</sup>C-дасабувіру приблизно 94% радіоактивної речовини виводилося з калом та обмежена кількість (приблизно 2%) – з сечою. Дасабувір у незміненому вигляді обумовлював 26,2%, а M1 — 31,5% сукупної дози в калі. M1 виводився, головним чином, шляхом прямої екскреції з жовчю за участі УГТ-опосередкованої глюкуронідації та у меншому обсязі за допомогою окислювального метаболізму.

Дасабувір не інгібує транспортер органічних аніонів (OAT1) *in vivo*. Очікується, що в клінічно значущих концентраціях він також не інгібує транспортери органічних катіонів (OCT2), транспортери органічних аніонів (OAT3) або білки екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1 та MATE2K); отже, дасабувір не впливає на транспорт інших лікарських засобів за допомогою цих білків.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Люди похилого віку*

На підставі популяційного аналізу фармакокінетичних даних, отриманих з клінічних досліджень третьої фази, було виявлено, що збільшення або зменшення віку на 10 років відносно 54 років (медіани віку у дослідженнях третьої фази) призводить менш ніж до 10%-вої зміни показників експозиції дасабувіру. Інформація стосовно фармакокінетики у пацієнтів віком >75 років відсутня.

#### *Стать або маса тіла*

На підставі популяційного аналізу фармакокінетичних даних, отриманих з клінічних досліджень третьої фази, було виявлено, що у пацієнтів жіночої статі показники експозиції дасабувіру були приблизно на 14-30% вище, ніж у пацієнтів чоловічої статі. Зміна маси тіла на 10 кг від 76 кг (медіана ваги у дослідженнях третьої фази) призводить менш ніж до 10%-вої зміни показників експозиції дасабувіру.

#### *Расова або етнічна приналежність*

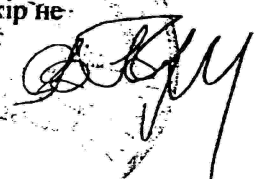
На підставі популяційного аналізу фармакокінетичних даних, отриманих з клінічних досліджень третьої фази, було виявлено, що пацієнти азійської раси мали на 29-39% вищі показники експозиції дасабувіру.

#### *Порушення функції нирок*

Фармакокінетику комбінації омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 150 мг і ритонавіру 100 мг з дасабувіром 400 мг оцінювали у пацієнтів з легким (кліренс креатиніну 60-89 мл/хв), помірним (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв) і тяжким (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) порушенням функції нирок у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів з легким, помірним чи важким порушенням функції нирок середні значення AUC дасабувіру були відповідно на 21%, 37% та 50% вищими. Значення AUC метаболіту дасабувіру M1 були відповідно на 6%, 10% та 13% нижчими.

Зміни експозиції дасабувіру в пацієнтів з легким, помірним чи важким порушенням функції нирок не вважаються клінічно значущими. Застосування лікарського засобу Вірелакір не досліджувалося у пацієнтів, які перебувають на діалізі. (див. розділ 4.2).



211

## Порушення функції печінки

Фармакокінетику комбінації дасабувіру 400 мг, омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 200 мг і ритонавіру 100 мг з оцінювали у пацієнтів з легким (клас А за Чайлд-П'ю), помірним (клас В за Чайлд-П'ю) і тяжким (клас С за Чайлд-П'ю) порушенням функції печінки у порівнянні з пацієнтами з нормальною печінковою функцією.

У пацієнтів з легким, помірним і тяжким порушенням функції печінки середні значення AUC дасабувіру були відповідно на 17% вищими, на 16% нижчими та на 325% вищими. Значення AUC метаболіту дасабувіру M1 були незмінними на 57% нижчими та на 77% вищими відповідно. Зв'язування дасабувіру і метаболіту M1 з білками плазми у пацієнтів з порушенням функції печінки і у пацієнтів з нормальною печінковою функцією відрізнялось незначно. (див. розділи 4.2, 4.4 та 4.8).

## Діти

Фармакокінетика лікарського засобу Вірелакір разом з комбінацією омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір у дітей не досліджувалась. (див. розділ 4.2).

### 5.3 Доклінічні дані про безпеку

Дасабувір не був генотоксичним у низці аналізів *in vitro* або *in vivo*, у тому числі в аналізах бактеріальної мутагенності, хромосомної аберації з використанням лімфоцитів периферичної крові людини і в мікроядерних тестах на мишах *in vivo*.

Дасабувір не був канцерогенним в 6-місячному дослідженні на трансгенних мишах до найвищої тестованої дози (2 г/кг/добу), при якій експозиція дасабувіру (AUC), була приблизно в 19 разів вищою за експозицію цього препарату у людини в рекомендованій дозі 500 мг (250 мг двічі на добу).

Подібно до цього, дасабувір не був канцерогенним у 2-річному дослідженні до найвищої тестованої дози (800 мг/кг/добу), при якій експозиція дасабувіру була приблизно в 19 разів вищою за експозицію у людини в дозі 500 мг.

Дасабувір не впливав на життєздатність ембріонів і плодів або на фертильність у гризунів і не був тератогенним у двох видів. Про побічну дію на поведінку, репродуктивну функцію або розвиток потомства не повідомлялося. Найвища тестована доза дасабувіру давала експозицію, що в 16-24 рази (у щурів) або у 6 разів (у кроликів) перевищує експозицію після максимальної рекомендованої клінічної дози для людини.

Дасабувір був основним компонентом, наявність якого спостерігалася у молоці щурів у період лактації, але який не впливав на дитинчат, що годувалися таким молоком. Період напіввиведення з молока щурів був трохи коротшим за період напіввиведення з плазми крові, показник AUC був приблизно у 2 рази більшим за цей показник у плазмі крові. Оскільки дасабувір є субстратом BCRP (білка резистентності раку молочної залози), розподіл у молоці може змінюватися, якщо активність цього переносника інгібується або індукується при одночасному введенні інших лікарських засобів. Похідні дасабувіру мінімальною мірою проникали через плацентарний бар'єр у вагітних щурів.

## 6. Фармацевтична частина

### 6.1 Перелік допоміжних речовин

#### Ядро таблетки

Целюлоза мікрокристалічна (E460(i))



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Гордієнко В.В.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення  
№ 44/529/0/0 від 18.05.2016

## ІНСТРУКЦІЯ В УПАКОВЦІ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Вірелакір 250 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою  
дасабувір

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко визначити нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, повідомляючи про будь-які побічні реакції, які можуть виникнути у Вас. Як повідомляти про побічні реакції, дивіться розділ 4.

**Прочитайте уважно цю інструкцію перед застосуванням лікарського засобу, оскільки вона містить важливу інформацію.**

- Збережіть цю інструкцію. Можливо Вам знадобиться перечитати її.
- Якщо у Вас виникли питання, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб було призначено особисто Вам. Не передавайте його іншим пацієнтам. Це може нашкодити їм, навіть якщо у Вас схожі симптоми.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про це Вашого лікаря або фармацевта. Це відноситься також і до можливих побічних реакцій, які не зазначені в інструкції. Див. розділ 4.

**Яку інформацію містить ця інструкція**

1. Що таке Вірелакір і для чого він застосовується
2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням Вірелакір
3. Як застосовувати Вірелакір
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Вірелакір
6. Вміст ураковки та інша інформація

### 1. Що таке Вірелакір і для чого він застосовується

Вірелакір – це противірусний лікарський засіб, який застосовується для лікування дорослих, хворих на хронічний (довготривалий) гепатит С (інфекційне захворювання спричинене вірусом гепатиту С, яке уражує печінку). Він містить активний інгредієнт дасабувір.

Вірелакір зупиняє розмноження вірусу гепатиту С та інфікування нових клітин, таким чином поступово видаляючи вірус з крові.

Таблетки Вірелакір не застосовуються самостійно. Він завжди приймається з іншим противірусним лікарським засобом, який містить омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Деяким пацієнти можуть також одночасно призначити противірусний засіб, який називається рибавірин. Ваш лікар порадить Вам, який саме лікарський засіб Ви маєте приймати з Вірелакіром.

Дуже важливо прпочитати інструкцію тих лікарських засобів, які призначені до застосування разом з Вірелакіром. Якщо у Вас є питання щодо призначених лікарських засобів, зверніться до лікаря або фармацевта.

### 2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням Вірелакір



### Не застотуйте Вірелакір:

- якщо у Вас алергія на дасабувір або на будь який інгредієнт цього лікарського засобу (перелік у додатку б).
- якщо у Вас є інші серйозні проблеми з печінкою окрім гепатиту С.
- якщо Ви застосуєте будь-який з лікарських засобів, наведених у таблиці нижче. При застосуванні цих лікарських засобів одночасно з Вірелакіром можуть виникнути серйозні або небезпечні для життя наслідки. Ці лікарські засоби можуть впливати на дію Вірелакір та омбітасвір/паритапревір/ритонавір, а Вірелакір та омбітасвір/паритапревір/ритонавір можуть впливати на дію цих лікарських засобів.

Лікарські засоби, які не повинні застосовуватися з Вірелакір	
Лікарський засіб або діюча речовина	Мета застосування лікарського засобу
карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал	При епілепсії
ефавіренз, етравиринн, невірапін	Для лікування ВІЛ інфекцій
ензалутамід	Для лікування раку простати
Одночасне застосування з лікарськими засобами що містять етинілестрадіол, такими як більшість комбінованих оральних контрацептивів та контрацептивних вагінальних кілець	Для контрацепції
гемфіброзил	Для зменшення холестеролу та інших жирів в крові
мітотан	для лікування деяких пухлин надниркових залоз
рифампіцин	Для лікування бактеріальної інфекції
препарати рослинного походження, що містять звіробій продірявлений ( <i>Hypericum perforatum</i> )	трав'яні ліки для занепокоєння і легкої депресії. Ці ліки доступні без рецепта

Не приймайте Вірелакір, якщо Ви застосуєте один з вищезазначених лікарських засобів. Якщо Ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом стосовно застосування Вірелакіру.

### Попередження і запобіжні заходи

Скажіть Вашому лікарю або фармацевту перед застосуванням Вірелакіру про інші захворювання печінки (крім гепатиту С).

Під час прийому Вірелакіру з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром, повідомте свого лікаря, якщо у Вас є такі симптоми, оскільки вони можуть бути ознакою погіршення проблем з печінкою:

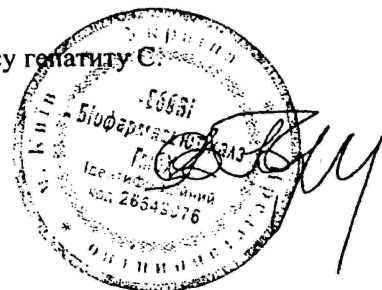
- Вам погано (в Вас нудота або блювота) або Ви втратили апетит
- Ви помітили пожовтіння шкіри або очей
- Ваша сеча темніше, ніж зазвичай
- Ви відчуваєте сплутаність
- Ви помітили збільшення області живота

Якщо у Вас є який-небудь з перерахованих вище симптомів (або Ви не впевнені), поговоріть з Вашим лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати Вірелакір.

### Аналізи крові

Ваш лікар перевірить Вашу кров до, під час і після лікування Вірелакіром. Це робиться для того, щоб Ваш лікар зміг:

- вирішити, які інші ліки Ви повинні приймати з Вірелакір і як довго.
- підтвердити, чи Ваше лікування спрацювало, і чи Ви вільні від вірусу гепатиту С.



198

• перевірити наявність побічних реакцій від застосування Вірелакіру або інших протівірусних препаратів, призначених лікарем для використання з Вірелакіром (наприклад, "омбітасвір/паритапревір/ритонавір" і "рибавірин").

#### Діти та підлітки

Не давайте Вірелакір дітям та підліткам віком до 18 років. Застосування Вірелакіру у дітей та підлітків не вивчалось.

#### Інші лікарські засоби та Вірелакір

Розкажіть Вашому лікарю або фармацевту про лікарські засоби, які Ви приймали раніше та приймаєте зараз.

Є деякі лікарські засоби які Ви **не повинні** застосовувати з Вірелакіром, дивіться попередню таблицю «Лікарські засоби які не повинні застосовуватися з Вірелакіром».

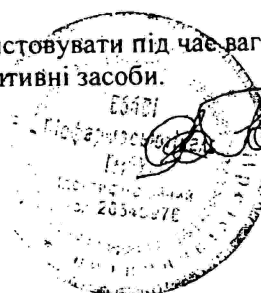
**Повідомте Вашого лікаря**, перед застосуванням Вірелакіру, якщо Ви приймаєте один з лікарських засобів з таблиці, що наведена нижче. Можливо, лікар повинен буде змінити дозування Вашого лікарського засобу. Повідомте Вашого лікаря або фармацевта, якщо Ви використовуєте гормональні контрацептиви. Дивіться розділ про контрацептиви нижче.

Лікарські засоби про які Ви маєте повідомити свого лікаря перед застосуванням Вірелакіру	
Лікарський засіб або діюча речовина	Мета застосування лікарського засобу
алпразолам	для лікування тривоги, приступів паніки і проблем зі сном
циклоспоорин, такролімус	для пригнічення імунної системи
дабігатран, варфарин	Для розріджування крові
деферасирокс	Проти зменшення рівня заліза в крові
дигоксин, амлодипін	Для лікування проблем з серцем або високим кров'яним тиском
фуросемід	Проти затримки рідини в організмі
левотироксин	Для лікування проблем зі щитовидною залозою
дарунавір/ритонавір, атазановір/ритонавір, рілпівірин	Для лікування ВІЛ інфекцій
омепразол, лансопразол, есомепразол	при виразковій хворобі шлунка і інших проблемах зі шлунком
імаїніб	Для лікування деяких видів раку крові
флувастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин	Для зниження холестеролу в крові
s-мефенітоїн	Для лікування епілепсії
терифлуномід	Для прогресуючого склерозу
сульфазалазин	для лікування запального захворювання кишечника

Якщо Ви приймаєте один з вищенаведених лікарських засобів, повідомте Вашого лікаря або фармацевта перед застосуванням Вірелакіру.

#### Вагітність та контрацепція

Вплив Вірелакіру на вагітність не відомий. Вірелакір не слід використовувати під час вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують ефективні контрацептивні засоби.



- Ви або Ваш партнер повинні використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування. Контрацептивні препарати, що містять етинілестрадіол, не можна використовувати у комбінації з Вірелакіром. Запитайте свого лікаря про кращий для Вас метод контрацепції.

Додаткові заходи безпеки необхідні, якщо Вірелакір застосовується з рибавірином. Рибавірин може викликати серйозні вроджені дефекти. Рибавірин залишається протягом тривалого часу в організмі після припинення лікування, і тому необхідна ефективна контрацепція як під час лікування, так і протягом деякого часу після цього.

- Існує ризик вроджених дефектів, якщо рибавірин дається пацієнці, яка завагітніла.
- Також існує ризик вроджених дефектів, якщо рибавірин приймає пацієнт чоловічої статі, чия партнерка завагітніла.
- Прочитайте розділ «Контрацептиви» інструкції рибавірину дуже уважно. Цю інформацію важливо прочитати і чоловікам, і жінкам.
- Якщо Ви або Ваша партнерка завагітніла під час лікування Вірелакіром з рибавірином або через декілька місяців після припинення лікування, негайно повідомте про це лікаря.

#### Годування груддю

Ви не повинні годувати груддю під час лікування Вірелакіром. Не відомо, чи вивільняється активна речовина Вірелакіру (дасабувір) у грудне молоко.

#### Керування транспортними засобами та використання механізмів

Деякі пацієнти повідомляли, що відчують себе дуже втомленими при прийомі Вірелакіру в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування гепатиту С. Якщо Ви відчуваєте втому, не сідайте за кермо та не використовуйте механізми, що рухаються.

#### Вірелакір містить лактозу

Якщо лікар Вам сказав, що у Вас непереносимість деяких цукрів, зверніться до свого лікаря перед застосуванням цього лікарського засобу.

### 3. Як приймати Вірелакір

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як призначив лікар. Якщо Ви не впевнені, перепитайте Вашого лікаря або фармацевта.

Вірелакір не застосовуються самостійно. Він завжди застосовується з іншим протівірусним лікарським засобом, таким як омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Лікар може призначити також інший протівірусний засіб, який називається рибавірин.

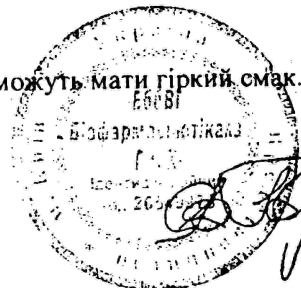
#### Яку кількість приймати

Рекомендована доза становить одну таблетку два рази на день. Приймайте одну таблетку зранку і одну таблетку ввечері.

#### Як приймати

- Приймайте таблетки з їжею. Тип їжі не важливий.
- Ковтайте таблетки цілими.
- Не треба жувати, розчавлювати або ламати таблетки, оскільки вони можуть мати гіркий смак.

#### Як довго приймати Вірелакір





Ви будете приймати Вірелакір 12 або 24 тижні. Ваш лікар скаже Вам, як довго буде тривати лікування. Не припиняйте застосування Вірелакіру до тих пір, поки лікар Вам цього не скаже. Дуже важливо завершити повний курс лікування. Це допоможе лікарському засобу як найкраще очистити кров від вірусу гепатиту С.

#### **Якщо Ви прийняли Вірелакір більше, ніж потрібно**

Якщо Ви випадково перевищили рекомендовану дозу, Ви повинні негайно повідомити лікаря або звернутися у найближчу лікарню. Візьміть з собою упаковку лікарського засобу – це допоможе Вам легко пояснити, що саме Ви прийняли.

#### **Якщо Ви забули прийняти Вірелакір**

Важливо не пропускати дози лікарського засобу. Якщо Ви пропустили дозу та:

- **ще є більше 6 годин** до наступної дози – прийміть пропущену дозу з їжею як можна скоріше.
- **залишилось менш 6 годин** до наступної дози – не приймайте пропущену дозу, прийміть наступну дозу у звичайний час, з їжею.

Не приймайте подвійну дозу замість пропущеної.

Якщо у Вас є питання про те, як застосовувати лікарський засіб, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.

#### **4. Можливі побічні реакції**

Як і всі лікарські засоби, цей лікарський засіб може викликати побічні реакції, однак вони бувають не у всіх.

**Зверніться до Вашого лікаря або фармацевта, якщо Ви помітили наступні побічні реакції.**

**Побічні реакції при застосуванні Вірелакіру з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром:**

**Часто:** може виникнути у 1 людини з 10

- свербіж шкіри.

**Побічні реакції при застосуванні Вірелакіру з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром та рибавірином:**

**Дуже часто:** може виникнути у більше ніж 1 людини з 10

- почуття сильної втоми (втомлюваність)
- нудота
- свербіж шкіри
- Проблеми зі сном (безсоння)
- Відчуття слабкості або брак енергії (астенія).

**Часто:** може виникнути у 1 людини з 10

- Анемія (низька кількість червоних клітин крові).

#### **Повідомлення про побічні реакції**

Якщо у Вас виникла якась побічна реакція, повідомте про це лікаря. Це відноситься також і до можливих побічних реакцій, які не зазначені в інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через національну систему звітності, про яку йдеться у Додатку V. Повідомлення про побічні реакції допоможе зібрати більше інформації щодо безпечності даного лікарського засобу

#### **5. Як зберігати Вірелакір**

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.



Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці після «Придатний до». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Не викидайте будь-які ліки через у каналізацію або з побутовими відходами. Запитайте Вашого лікаря, як викинути ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

### З чого складається Вірелакір

- Кожна таблетка містить 250 мг дасабувіру (у формі моногідрату натрія).
- Інші інгредієнти:
  - Ядро таблетки: мікрокристалічна целюлоза (E460(i)), лактози моногідрат, коповідон, кроскармелоза натрію, колоїдний безводний діоксид кремнію (E551), магнію стеарат (E470b).
  - Плівкова оболонка: спирт полівініловий (E1203), титану діоксид (E171), поліетиленгліколь 3350, тальк (E553b), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172) та заліза оксид чорний (E172).

### Як виглядає Вірелакір і що входить до складу упаковки

Таблетки Вірелакір бежеві, овальні вкриті плівковою оболонкою 14.0 мм × 8.0 мм, з маркуванням "AV2".  
Таблетки Вірелакір упаковані в блістери з фольги по 2 таблетки. Кожна картонна коробка містить 56 таблеток (мультиупаковка містить 4 внутрішні картонні коробки по 14 таблеток в кожній).

### Виробник (випуск серії)

ЕббВі Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ  
Кнольштрассе,  
67061 Людвігсхафен  
Німеччина

