ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
№ 267 від 28.03.2016
Реєстраційне посвідчення
UA/15051/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Вільвіо
(VYLVIO)

Склад:
діючі речовини: 1 таблетка містить омбітасвіру 12,5 мг; паритапревіру 75 мг; ритонавіру 50 мг;
допоміжні речовини: коповідон, вітамін Е поліетиленгліколь сукцинат, пропіленгліколю монолаурат, сорбітану монолаурат, колоїдний безводний діоксид кремнію (Е551), стеарилфумарат натрію, спирт полівініловий, макрогол 3350, тальк, титану діоксид (Е171), заліза оксид (Е172).

Лікарська форма.
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості.
Таблетки омбітасвір/паритапревір/ритонавір
Продовгуваті двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору з нанесенням «AV1» на одній стороні

Фармакотерапевтична група.
Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії.
Код АТХ J05AX67.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Лікарський засіб Вільвіо при одночасному застосуванні з дасабувіром поєднує три противірусні препарати прямої дії з різними механізмами дії та профілями резистентності, що не перекриваються, мішенню цих препаратів є ВГС на багатьох етапах життєвого циклу вірусу.
Ритонавір
Ритонавір не має активності проти ВГС. Ритонавір є потужним інгібітором CYP3A, що підвищує системну експозицію субстрату CYP3A, паритапревіру.
Омбітасвір
Омбітасвір є інгібітором NS5A – білку ВГС, що грає ключову роль у вірусній реплікації.
Паритапревір
Паритапревір є інгібітором протеази NS3/4A ВГС, що є необхідною для протеолітичного розщеплення поліпротеїну ВГС (в зрілі форми білків NS3, NS4A, NS4B, NS5A та NS5B) і грає ключову роль у вірусній реплікації.
Фармакокінетика.
Фармакокінетичні властивості комбінації засобу Вільвіо з дасабувіром оцінювали у здорових дорослих та у пацієнтів з хронічним гепатитом С. В таблиці 1 наведено середні

значення C_{max} і AUC для омбітасвіру/паритапревіру/ритонавіру 25 мг/150 мг/100 мг один раз на добу з дасабувіром 250 мг двічі на добу після декількох доз разом з їжею у здорових добровольців.

Таблиця 1. Середні геометричні значення C_{max}, AUC після декількох доз лікарського засобу Вільвіо 150 мг/100 мг/25 мг один раз на добу з дасабувіром 250 мг двічі на добу разом з їжею у здорових добровольців

	C_{max} (нг/мл) (% CV)	**AUC (нг*год/мл) (% CV)**
Омбітасвір	127 (31)	1420 (36)
Паритапревір	1470 (87)	6990 (96)
Ритонавір	1600 (40)	9470 (41)

Абсорбція

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

Абсолютна біодоступність омбітасвіру та паритапревіру складала 50% при застосуванні разом з їжею у складі лікарського засобу Вільвіо.

Вплив паритапревіру/ритонавіру на омбітасвір та дасабувір

В присутності паритапревіру/ритонавіру експозиція дасабувіру знижується на 50-60%, в той час, як експозиція омбітасвіру зростає на 31-47%.

Вплив омбітасвіру на паритапревір/ритонавір та дасабувір

У присутності омбітасвіру, експозиція ритонавіру змінювалася не суттєво (5-27%), в той час, як експозиція дасабувіру зростала приблизно на 30%.

Вплив дасабувіру на паритапревір/ритонавір та омбітасвір

У присутності дасабувіру, експозиція паритапревіру збільшується на 50-65%, змін у експозиції омбітасвіру не відбувалося.

Вплив їжі

Омбітасвір, паритапревір та ритонавір повинні застосовуватися одночасно з прийомом їжі. В усіх клінічних випробуваннях омбітасвір, паритапревір і ритонавір приймались разом з їжею.

Порівняно до прийому натще, призначення омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру разом з їжею підвищувало середню експозицію (AUC) на 82%, 211% та 49% відповідно. Підвищення експозиції не залежало від типу їжі (помірний вміст жирів у порівнянні з високим вмістом жирів) та її калорійності (600 ккал у порівнянні з 1000 ккал). Для максимізації експозиції Вільвіо слід приймати разом з їжею без урахування вмісту жиру або калорій.

Розподіл

Омбітасвір, паритапревір і ритонавір в значній мірі зв'язуються з білками плазми. Зв'язування з білками плазми не зазнає суттєвих змін у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки. Коефіцієнт концентрації в плазмі крові людини становив від 0,6 до 0,8, це вказує на те, що омбітасвір та паритапревір перважно розподілені в плазмі цільної крові.

Омбітасвір приблизно на 99,9% зв'язувався з білками плазми крові. Паритапревір приблизно на 97 – 98,6% зв'язувався з білками плазми крові людини. Ритонавір більше ніж на 99% зв'язувався з білками плазми крові людини.

Дані *in vitro* вказують на те, що паритапревір є субстратом для печінкових транспортерів захоплення OATP1B1 та OATP1B3.

Метаболізм та виведення.

Омбітасвір

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

Після прийому комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром чи без нього середній період напіввиведення омбітасвіру становив приблизно 21-25 годин. Після прийому дози 25 мг ^{14}C-омбітасвіру приблизно 90% радіоактивної речовини виводилося з калом і 2% з сечею. Омбітасвір у незміненому вигляді обумовлював 88% радіоактивності в калі, що вказує на те, що екскреція з жовчю є основним шляхом виведення омбітасвіру.

Паритапревір

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

Після прийому комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром чи без нього середній період напіввиведення паритапревіру становив приблизно 5,5 годин. Після прийому 200 мг ^{14}C-паритапревіру разом зі 100 мг ритонавіру приблизно 88% радіоактивної речовини виводилося з калом та обмежена кількість (8,8%) з сечею. Метаболізм та екскреція вихідного препарату з жовчю сприяли виведенню паритапревіру.

Ритонавір

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

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

Дані взаємодії *in vitro*

Омбітасвір і паритапревір не інгібують транспортер органічних аніонів (OAT1) *in vivo*. Очікується, що в клінічно значущих концентраціях вони також не інгібують транспортери органічних катіонів (OCT1 та OCT2), транспортери органічних аніонів (OAT3) або білки екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1 та MATE2K). Ритонавір не інгібує OAT1 та очікується, що в клінічно значущих концентраціях він також не інгібує OCT2, OAT3, MATE1 та MATE2K.

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 зміни показників експозиції омбітасвіру приблизно на 10% та зміни експозиції паритапревіру на ≤20%. 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 омбітасвіру, паритапревіру і ритонавіру були приблизно на 55%, 100% і 15% вище, ніж у

пацієнтів чоловічої статі. Проте, потреби у коригуванні дози залежно від статі немає. Зміна маси тіла на 10 кг від 76 кг (медіана ваги у дослідженнях третьої фази) призводить до зміни показників експозиції дасабувіру на <10%, не змінює експозицію паритапревіру. Вага тіла не є достовірним предиктором експозиції ритонавіру.

Расова або етнічна приналежність
На підставі популяційного аналізу фармакокінетичних даних, отриманих з клінічних досліджень третьої фази, було виявлено, що пацієнти-азіати мали на 18%-21% вищі експозиції омбітасвіру та на 37%-39% вищі експозиції паритапревіру, ніж пацієнти-неазіати. Експозиції ритонавіру між азіатами та неазіатами були порівнянними.

Порушення функції нирок
У пацієнтів з легким, помірним чи важким порушенням функції нирок зміни в експозиції омбітасвіру, паритапревіру і ритонавіру не вважались клінічно значущими. Для ВГС-інфікованих пацієнтів з легким, помірним чи важким порушенням функції нирок коригування дози лікарського засобу Вільвіо, що приймається з дасабувіром чи без нього, не потрібне. Застосування лікарського засобу Вільвіо у ВГС-інфікованих пацієнтів, що перебувають на діалізі, не вивчалось.
Фармакокінетику комбінації омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 150 мг і ритонавіру 100 мг з дасабувіром 400 мг чи без нього, оцінювали у пацієнтів з легким (кліренс креатиніну: 60-89 мл/хв), помірним (кліренс креатиніну: 30-59 мл/хв) і важким (кліренс креатиніну: 15-29 мл/хв) порушенням функції нирок.
В разі призначення лікарського засобу Вільвіо з дасабувіром
Показники експозиції омбітасвіру у пацієнтів з легким, помірним та важким порушенням функції нирок були порівнянними з такими у пацієнтів з нормальною нирковою функцією.
Значення C_{max} паритапревіру були порівнянними, але значення AUC були на 19%, 33% і 45% вище у разі легкого, помірного чи важкого порушення функції нирок відповідно. Плазмові концентрації ритонавіру підвищувались при погіршанні функції нирок: значення C_{max} і AUC були на 26%-42%, 48%-80% і 66%-114% вище у пацієнтів з легким, помірним та важким порушенням функції нирок відповідно.
В разі призначення лікарського засобу Вільвіо
Після прийому лікарського засобу Вільвіо зміни показників експозиції омбітасвіру, паритапревіру і ритонавіру в пацієнтів з легким, помірним та важким порушенням функції нирок були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні лікарського засобу Вільвіо разом з дасабувіром та не вважались клінічно значущими.

Порушення функції печінки
У піддослідних з легким (клас А за Чайлд-П'ю) та помірним (клас В за Чайлд-П'ю) порушенням функції печінки зміни в експозиції омбітасвіру, паритапревіру і ритонавіру не вважались клінічно значущими. У ВГС-інфікованих пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки коригування дози лікарського засобу Вільвіо чи дасабувіру не рекомендується.

В разі призначення лікарського засобу Вільвіо з дасабувіром
Фармакокінетику комбінації омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 200 мг і ритонавіру 100 мг з дасабувіром 400 мг 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 пацієнтів з легким порушенням функції печінки середні значення C_{max} і AUC паритапревіру, ритонавіру і омбітасвіру знизилися на 29%-48%, 34%-38% та до 8% відповідно у порівнянні з пацієнтами з нормальною печінковою функцією.
У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки середні значення C_{max} і AUC омбітасвіру і ритонавіру знизилися на 29%-30% та 30-33% відповідно, в той час як середні значення C_{max} і AUC паритапревіру підвищилися на 26%-62% у порівнянні з пацієнтами з нормальною печінковою функцією.
Порівняно до пацієнтів з нормальною функцією печінки, у пацієнтів з важким порушенням функції печінки C_{max} і AUC паритапревіру підвищувались в 3,2-9,5 разів; значення C_{max}

ритонавіру зменшувались на 35%, а AUC – підвищувались на 13%; показники C_{max} і AUC омбітасвіру зменшувались на 68% та 54% відповідно. Таким чином, лікарський засіб Вільвіо не можна застосовувати у пацієнтів з важким ступенем порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

В разі призначення лікарського засобу Вільвіо
Фармакокінетика комбінації омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 200 мг і ритонавіру 100 мг 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 не оцінювалась. Результати оцінки фармакокінетики комбінації 25 мг омбітасвіру, 200 мг паритапревіру і 100 мг ритонавіру з 400 мг дасабувіру можуть бути екстрапольовані на комбінацію 25 мг омбітасвіру, 200 мг паритапревіру і 100 мг ритонавіру.

Діти
Фармакокінетика лікарського засобу Вільвіо у дітей не досліджувалась.

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дорослих в комбінації з іншими лікарськими засобами
Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого активного або неактивного компонента препарату.
- Пацієнти з тяжким порушення функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю).
- Одночасне застосування з лікарськими засобами що містять етинілестрадіол, такими як більшість комбінованих оральних контрацептивів та контрацептивних вагінальних кілець.
- Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами кліренс яких значною мірою залежить від CYP3A, і підвищення плазмових рівнів яких асоціюється з розвитком серйозних та небезпечних для життя небажаних явищ. Наприклад: альфузозин гідрохлорид; аміодарон; астемізол, терфенадин; цизаприд; колхіцин у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки; ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін, метилергометрин; фузидова кислота; ловастатин, симвастатин, аторвастатин; пероральний мідазолам, триазолам; пимозид; кветіапін; хінідин; сальметерол; силденафіл (у разі використання для лікування легеневої артеріальної гіпертензії); тікагрелор.
- Одночасне застосування Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) з лікарськими засобами, які є помірними або потужними індукторами ферментів, може знизити концентрацію омбітасвіру, паритапревіру та ритонавіру в плазмі крові та призвести до зниження їх терапевтичного ефекту. Наприклад: карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ефавіренз, невірапін, етравірин, ензалутамід, мітотан, рифампіцин, препарати рослинного походження, що містять звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*).
- Одночасне застосування Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) з лікарськими засобами, які є потужними інгібіторами CYP3A4 і можуть призвести до підвищення концентрації паритапревіру у плазмі крові. На приклад: кобіцистат, індинавір, лопінавір/ритонавір, саквінавір, типранавір, ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, коніваптан.

Особливі заходи безпеки.
Лікарський засіб Вільвіо не рекомендовано до застосування у якості монотерапії і має призначатися у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування вірусного гепатиту С.

Ризик декомпенсації функції печінки / печінкової недостатності у пацієнтів з цирозом.
Післяреєстраційні дані про застосування лікарського засобу Вільвіо з дасабувіром 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 Вільвіо не рекомендовано до застосування у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлд-П'ю). Лікарський засіб Вільвіо протипоказаний для пацієнтів з тяжким порушення функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) [див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»].
У пацієнтів з цирозом печінки:

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

Підвищений ризик підйому рівня АЛТ
В ході клінічних досліджень застосування комбінації Вільвіо + дасабувір 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 Вільвіо з дасабувіром 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 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 Вільвіо з дасабувіром.

Хоча й підвищення рівнів АЛТ, що спостерігались при застосуванням Вільвіо з дасабувіром, 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
Особливу обережність слід дотримуватися, щоб уникнути вагітності у пацієнток і жінок-партнерів пацієнтів чоловічої статі, у випадку застосування Вільвіо в комбінації з рибавірином

Для отримання детальної інформації слід ознайомитися з Інструкцію для медичного застосування рибавірину.

Генотип-специфічна активність

Ефективність Вільвіо не досліджувалась у пацієнтів хворих на ХВГС 2,3,5 та 6 генотипів. Лікарський засіб Вільвіо не повинен застосовуватися для лікування хворих з цими генотипами.

Немає даних, щодо застосування Вільвіо з рибавірином у пацієнтів з 4-м генотипом з компенсованим цирозом, і тому оптимальна тривалість лікування не була встановлена. Ґрунтуючись на дослідженнях *in vitro* та наявних даних клінічних досліджень у пацієнтів з генотипом 1, для пацієнтів з генотипом 4 та компенсованим цирозом рекомендована стандартна тривалість лікування складає 24 тижні.

Одночасне застосування з іншими противірусними препаратами прямої дії проти ХВГС

Безпечність та ефективність застосуванні Вільвіо було досліджено у в комбінації з дасабувіром та/або рибавірином. Застосування з іншими противірусними засобами не досліджувалося, отже, не може бути рекомендованим.

Повторне лікування

Ефективність застосування Вільвіо у пацієнтів, що раніше приймали Вільвіо або інші лікарські засоби таких самих класів (інгібітори NS3/4A або інгібітори NS5A), не вивчалась.

Застосування з глюкокортикоїдами, що метаболізуються CYP3A (на приклад флютиказоном)

Необхідно проявляти обережність, застосовуючи лікарський засіб Вільвіо разом з флютиказоном чи іншими глюкокортикоїдами, що метаболізуються за допомогою CYP3A. Супутнє застосування інгаляційних глюкокортикоїдів, що метаболізуються за допомогою CYP3A, може підвищувати системну експозицію глюкокортикоїдів, а при застосуванні схем, що містили ритонавір, спостерігалися випадки синдрому Кушингу та наступного пригнічення функції кори надниркників. Супутнє застосування лікарського засобу Вільвіо та глюкокортикоїдів, особливо довгострокове, слід розпочинати тільки якщо потенційна користь лікування переважає ризик системних ефектів кортикостероїдів.

Застосування з колхіцином

Взаємодія між Вільвіо з дасабувіром або без нього та колхіцином не вивчалася. Зниження дози колхіцину або тимчасове припинення лікування колхіцином рекомендується хворим з нормальною функцією нирок та печінки, якщо вони потребують лікування з застосуванням Вільвіо з дасабувіром або без нього. У хворих з нирковою або печінковою недостатністю одночасне застосування колхіцину та Вільвіо з дасабувіром або без нього протипоказане.

Застосування зі статинами

Одночасне застосування з симвастатином, ловастатином та аторвастатином протипоказане.

Застосування з розувастатином

Очікується, що прийом Вільвіо з дасабувіром 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. У разі застосування лікарського засобу Вільвіо без дасабувіру підвищення експозиції розувастатину є менш вираженим. В такій комбінації максимальна добова доза розувастатину має складати 10 мг.

Застосування з пітавастатином та флувастатином

Взаємодія між пітавастатином та флувастатином та Вільвіо не досліджувалася. Теоретично, одночасне застосування з Вільвіо з дасабувіром або без нього може збільшити експозицію пітавастатину та флувастатину. Тимчасове припинення терапії пітавастатином та флувастатином рекомендоване протягом застосування Вільвіо. Якщо одночасна терапія статинами є необхідною під час курсу лікування Вільвіо, можливій перехід на зменшені дози правастатину/розувастатину.

Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ
Низькі дози ритонавіру, що входить до складу лікарського засобу Вільвіо, можуть 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 антиретровірусної терапії, не повинні лікуватися Вільвіо.

У разі наявності коінфекції ВГС/ВІЛ слід уважно враховувати взаємодії між препаратами.

Атазанавір може застосовуватися у комбінації з Вільвіо та дасабувіром за умови прийому в один і той самий час. Атазанавір повинен застосовуватися без ритонавіру, оскільки ритонавір в дозі 100 мг один раз на добу забезпечується прийомом Вільвіо. Комбінація може підвищити ризик виникнення гіпербілірубінемії (в тому числі, очну жовтяницю), особливо коли до складу схеми лікування ХВГС входить рибавірин.

Дарунавір у дозі 800 мг 1 раз на добу може застосовуватися одночасно з Вільвіо та дасабувіром, у випадку відсутності значної резистентності до інгібіторів протеази (знижена експозиція дарунавіру). Дарунавір повинен застосовуватися без ритонавіру, оскільки ритонавір в дозі 100 мг один раз на добу забезпечується прийомом Вільвіо.

Будь-які інші інгібітори протеази ВІЛ (наприклад індинавір, саквінавір, типранавір, лопінавір/ритонавір), окрім атазанавіру та дарунавіру, 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 рилпівірину істотно збільшується (в 3 рази) при одночасному застосуванні з Вільвіо та дасабувіром, з потенційним збільшенням інтервалу QT. Додавання до схеми лікування інгібіторів протеази ВІЛ (атазанавіру, дарунавіру) може ще більше підвищити експозицію рилпівірину, отже не рекомендоване. Рилпівірин слід застосовувати з обережністю, з повторним моніторингом ЕКГ.

Будь-які інші ННІЗТ (наприклад, ефавіренз, етравірин і невірапін), окрім рилпівірину, протипоказані.

Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)

У пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ ефективність та безпека застосування Вільвіо не досліджувались.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Вільвіо може застосовуватися з дасабувіром або без нього. При одночасному застосуванні вони мають взаємний вплив один на одного. Таким чином, профіль взаємодії компонентів слід розглядати як комбінацію.

Фармакодинамічна взаємодія.
Супутнє застосування з індукторами ферментів може збільшувати ризик появи небажаних явищ та підвищення АЛТ. Супутнє застосування з етинілестрадіолом може збільшувати ризик підвищення АЛТ. Приклади індукторів ферментів, супутнє призначення яких протипоказане, наведені в розділі "Протипоказання".

Фармакокінетична взаємодія.

Здатність лікарського засобу Вільвіо впливати на інші препарати
Дослідження взаємодії препаратів *in vivo* оцінювали сукупний ефект всієї комбінації, включаючи ритонавір.

У наступному розділі описані деякі транспортні молекули та метаболічні ферменти, на які впливає лікарський засіб Вільвіо в поєднанні з дасабувіром або без нього. У таблиці 2 наведені рекомендації щодо потенційних взаємодій з іншими лікарськими засобами та корекції доз.

Лікарські засоби,що метаболізуються за допомогою CYP3A4
Ритонавір є потужним інгібітором CYP3A. Супутнє застосування Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) з лікарськими засобами, що метаболізуються головним чином за допомогою CYP3A, може призвести до підвищення плазмових концентрацій цих лікарських засобів. Одночасне застосування з препаратами, кліренс яких значною мірою залежить від CYP3A, і підвищення плазмових рівнів яких асоціюється з розвитком серйозних небажаних явищ, протипоказане (див. розділ «Протипоказання» та таблицю 2).
Субстрати CYP3A, які оцінювались у дослідженнях взаємодії препаратів та можуть потребувати коригування дози та/або клінічного моніторингу, включають (див. Таблицю 2) циклоспорин, такролімус, амлодипін, рилпівірин і алпразолам. Приклади інших субстратів CYP3A4, які можуть потребувати коригування дози та/або клінічного моніторингу, включають блокатори кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипін) і тразодон. Хоча бупренорфін і золпідем також метаболізуються CYP3A, дослідження взаємодій препаратів вказують на те, що коригування дози не потрібне у разі супутнього застосування цих лікарських засобів разом з Вільвіо в комбінації з дасабувіром або без нього (див. Таблицю 2).

Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою OATP і OCT1
Паритапревір є інгібітором печінкових транспортерів захоплення OATP1B1 і OATP1B3, а паритапревір і ритонавір є інгібіторами OATP2B1. Ритонавір є інгібітором OCT1 *in vitro*, але клінічна значущість невідома. Супутнє застосування лікарського засобу Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) з лікарськими засобами, які є субстратами OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 чи OCT1, можуть підвищувати плазмові концентрації цих субстратів транспортерів, що потенційно потребує коригування дози/клінічного моніторингу. Такі лікарські засоби включають деякі статини (див. Таблицю 2), фексофенадин, репаглінід і антагоністи рецепторів ангіотензину II (наприклад, валзартан).
Субстрати OATP1B1/3, які оцінвались у дослідженнях взаємодії препаратів, включають правастатин та розувастатин (див. Таблицю 2).

Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою BCRP
Паритапревір, ритонавір і дасабувір є інгібіторами BCRP *in vivo*. Супутнє застосування Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) разом з лікарськими засобами, які є субстратами BCRP, може підвищувати плазмові концентрації цих субстратів транспортерів, що потенційно потребує коригування дози/клінічного моніторингу. Такі лікарські засоби включають сульфасалазин, іматиніб і деякі статини (див. Таблицю 2).
Субстрати BCRP, які оцінювались у дослідженнях взаємодії препаратів, включають розувастатин (див. Таблицю 2).

Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою P-gp в кишківнику
Хоча паритапревір, ритонавір та дасабувір є інгібіторами P-gp *in vitro*, не було відзначено суттєвої зміни в експозиції субстрату P-gp дигоксину у разі його застосування одночасно з Вільвіо та дасабувіром. Однак, супутнє застосування дигоксину з Вільвіо без дасабувіру може призвести до підвищення плазмових концентрацій (див. Таблицю 2). Вільвіо може підвищувати плазмову експозицію лікарських засобів, чутливих до зміни активності кишкового P-gp (таких як дабігатрану етексилат).

Лікарські засоби, що метаболізуються шляхом глюкуронідації (UGT1A1)
Паритапревір, омбітасвір і дасабувір є інгібіторами UGT1A1. Супутнє застосування Вільвіо в комбінації з дасабувіром або без нього та лікарських засобів, які метаболізуються головним

чином за допомогою UGT1A1, призводить до підвищення плазмових концентрацій таких лікарських засобів; для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, левотироксин) рекомендовано регулярний клінічний моніторинг. Див. також Таблицю 2 для отримання специфічних рекомендацій щодо ралтегравіру та бупренорфіну, які оцінювались у дослідженнях взаємодії препаратів.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2C19
Супутнє застосування з Вільвіо в комбінації з дасабувіром або без нього може знизити експозицію лікарських засобів, які метаболізуються CYP2C19 (наприклад, лансопразол, езомепразол, S-мефенітоїн), що може потребувати коригування дози/клінічного моніторингу. Субстрати CYP2C19, оцінені у дослідженнях взаємодії препаратів, включають омепразол і есциталопрам (див. Таблицю 2).

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2C9
Лікарський засіб Вільвіо, що застосовувався в комбінації з дасабувіром або без нього, не впливав на експозицію субстрату CYP2C9, варфарину. Очікується, що інші субстрати CYP2C9, такі як НПЗЗ (наприклад, ібупрофен), протидіабетичні засоби (наприклад, глімепірид, гліпізид), не потребують коригування дози.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2D6 або CYP1A2
Лікарський засіб Вільвіо, що застосовувався в комбінації з дасабувіром або без нього, не впливав на експозицію субстрату CYP2D6/CYP1A2, дулоксетину. Очікується, що інші субстрати CYP1A2 (наприклад, ципрофлоксацин, теофілін і кофеїн) та субстрати CYP2D6 (наприклад, дезипрамін, метопролол і декстрометорфан) не потребують коригування дози.

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

Здатність інших лікарських засобів впливати на фармакокінетику омбітасвіру, паритапревіру і дасабувіру

Лікарські засоби, що інгібують CYP3A4
Супутнє застосування Вільвіо (в комбінації з дасабувіром або самостійно) разом з потужними інгібіторами CYP3A може підвищувати концентрації паритапревіру (див. Таблицю 2).

Індуктори ферментів
Вважається, що супутнє застосування засобу Вільвіо і дасабувіру з лікарськими засобами, які є потужними чи помірними індукторами ферментів, призводить до зниження плазмових концентрацій омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру і дасабувіру та зменшення їхнього терапевтичного ефекту. Протипоказані індуктори ферментів представлені в розділі "Протипоказання" та в Таблиці 2.

Лікарські засоби, що інгібують CYP3A4 і транспортні білки
Паритапревір метаболізується головним чином за допомогою CYP3A4 та екскретується з жовчю (субстрат печінкових транспортерів OATP1B1, P-gp та BCR). Слід бути дуже уважними у разі супутнього застосування лікарського засобу Вільвіо з іншими лікарськими засобами, які є помірними інгібіторами CYP3A4 або інгібіторами декількох транспортерів (P-gp, BCRP та/або OATP1B1/ OATP1B3). Ці лікарські засоби можуть призводити до клінічно значущого підвищення експозиції паритапревіру (наприклад, ритонавір з атазанавіром, еритроміцин, ділтиазем чи верапаміл).

Лікарські засоби, що інгібують транспортні білки
Потужні інгібітори P-gp, BCRP, OATP1B1 та/або OATP1B3 здатні підвищувати експозицію паритапревіру. Очікується, що інгібування цих транспортерів не призведе до клінічно значущого підвищення експозиції омбітасвіру і дасабувіру.

Встановлені та потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами
Якщо на фоні прийому лікарського засобу Вільвіо в комбінації з дасабувіром або без нього пацієнт вже приймає або починає приймати інший лікарський засіб (засоби), для якого очікується потенційна взаємодія препаратів, слід розглянути можливість корекції дози супутнього лікарського засобу (засобів) або відповідного клінічного моніторингу.
Якщо коригування дози супутнього лікарського засобу обумовлено лікуванням із застосуванням Вільвіо або Вільвіо з дасабувіром, слід провести повторне коригування дози після завершення прийому Вільвіо з дасабувіром чи без нього.

В таблиці 2 наведені взаємні ефекти одночасного застосування Вільвіо з дасабувіром чи без нього та деяких супутніх лікарських засобів. Щодо препаратів, протипоказаних до одночасного застосування з Вільвіо, зверніться до розділу «Протипоказання». Для отримання інформації про інші потенційно значні взаємодії з ритонавіром зверніться до Інструкції для медичного застосування ритонавіру.

Таблиця 2. Взаємодії між Вільвіо або Вільвіо з дасабувіром та іншими лікарськими засобами

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
АНТАГОНІСТ АЛЬФА 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ		
Альфузозин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ альфузозин	Одночасне застосування протипоказане
АМІНОСАЛІЦИЛАТИ		
Сульфасалазин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ сульфасалазин	Сульфасалазин застосовувати з обережністю
БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ		
Валзартан	Не досліджувалося. Очікування: ↑ валзартан	Для валзартану рекомендовано клінічний моніторинг і зниження дози
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Дигоксин з Вільвіо + дасабувір	↔ дигоксин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Для дигоксину корекція дози не потрібна, рекомендовано належний моніторинг сироваткових рівнів дигоксину
Дигоксин з Вільвіо без дасабувіру	↑ дигоксин ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Необхідно знизити дозу дигоксину на 30-50%. Рекомендовано належний моніторинг сироваткових рівнів дигоксину
Аміодарон Хінідін	Не досліджувалося. Очікування: ↑ аміодарон ↑ хінідін	Одночасне застосування протипоказане

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
АНТИБІОТИКИ (СИСТЕМНЕ ЗАСТОСУВАННЯ)		
Кларитроміцин Телітроміцин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ кларитроміцин ↑ телітроміцин ↑ паритапревір ↑ дасабувір	Одночасне застосування протипоказане
Еритроміцин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ еритроміцин ↑ паритапревір ↑ дасабувір	Застосування Вільвіо з дасабувіром чи без нього разом з еритроміцином може призвести до підвищення концентрацій еритроміцину та паритапревіру. Застосовувати з обережністю
Фузидова кислота	Не досліджувалося. Очікування: ↑ фузидова кислота	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ		
Ензалутамід Мітотан	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
Іматиніб	Не досліджувалося. Очікування: ↑ іматиніб	Рекомендовано клінічний моніторинг і зниження дози іматинібу
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Варфарин	↔ R-варфарин ↔ S-варфарин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Для варфарину корекція дози не потрібна, рекомендовано належний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
Дабігатрану етексилат	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дабігатрану етексилат	Вільвіо без дасабувіру може підвищувати плазмові концентрації дабігатрану етексилату. Застосовувати з обережністю.
ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		
Карбамазепін	↔ карбамазепін ↓ карбамазепін-10,11-епоксид ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
Фенобарбітал	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір	Одночасне застосування протипоказане

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Фенітоїн	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір	Одночасне застосування протипоказане
S-мефенітоїн	Не досліджувалося. Очікування: ↓ S-мефенітоїн	Для S-мефенітоїну можуть знадобитись клінічний моніторинг і корекція дози.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Есциталопрам	↔ есциталопрам ↑ S-Десметилциталопрам ↔ Дасабувір ↔ Омбітасвір ↔ паритапревір	Для есциталопраму корекція дози не потрібна.
Дулоксетин з Вільвіо + дасабувір	↓ дулоксетин ↔ Дасабувір ↔ Омбітасвір ↓ паритапревір	Для дулоксетину корекція дози не потрібна. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
Дулоксетин з Вільвіо без дасабувіру	↔ дулоксетин ↔ Омбітасвір ↔ паритапревір	
Тразодон	Не досліджувалося. Очікування: ↑ тразодон	Тразодон застосовувати з обережністю, розглянути можливість зменшення дози.
АНТИДІУРЕТИЧНИЙ ГОРМОН		
Коніваптан	Не досліджувалося. Очікування: ↑ коніваптан ↑ паритапревір ↑ дасабувір	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ		
Кетоконазол з Вільвіо + дасабувір	↑ кетоконазол ↑ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
Кетоконазол з Вільвіо без дасабувіру	↑ кетоконазол ↑ омбітасвір ↑ паритапревір	
Ітраконазол Позаконазол	Не досліджувалося. Очікування: ↑ ітраконазол ↑ позаконазол ↑ паритапревір ↑ дасабувір	Одночасне застосування протипоказане

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Вориконазол	Не досліджувалося. Очікується у пацієнтів зі швидким CYP2C19-метаболізмом: ↓ вориконазол ↑ паритапревір ↑ дасабувір Не досліджувалося. Очікується у пацієнтів з повільним CYP2C19-метаболізмом: ↑ вориконазол ↑ дасабувір ↑ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИПОДАГРІЧНІ ЗАСОБИ		
Колхіцин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ колхіцин	У пацієнтів з нормальною функцією нирок та печінки рекомендовано зниження дози колхіцину або перерва у прийомі колхіцину. У пацієнтів з порушенням функції нирок чи печінки одночасне застосування колхіцину з Вільвіо з дасабувіром або без нього протипоказане.
АНТИГІСТАМІННІ ЗАСОБИ		
Астемізол Терфенадин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ астемізол/терфенадин	Одночасне застосування протипоказане
Фексофенадин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ фексофенадин	Застосовувати з обережністю.
АНТИГІПЕРЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ		
Гемфіброзил з Вільвіо + дасабувір	↑ дасабувір ↑ паритапревір	Одночасне застосування з дасабувіром протипоказане
Гемфіброзил з Вільвіо без дасабувіру	Не досліджувалось. Взаємодії не очікується при одночасному призначенні з Вільвіо без дасабувіру	Для гемфіброзилу корекція дози не потрібна. Для Вільвіо корекція дози не потрібна.
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Пимозид Кветіапін	Не досліджувалося. Очікування: ↑ пимозид, кветіапін	Одночасне застосування протипоказане
АНТИАГРЕГАНТИ		
Тікагрелор	Не досліджувалося. Очікування: ↑ тікагрелор	Одночасне застосування протипоказане
БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ		
Амлодипін	↑ амлодипін ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Зменшити дозу амлодипіну на 50% та спостерігати за клінічним станом хворого.
Ділтиазем Верапаміл	Не досліджувалося. Очікування: ↑ ділтиазем, верапаміл ↑ паритапревір ↑/↔ дасабувір	Застосовувати з обережністю через можливість підвищення експозиції паритапреміру. Для блокаторів кальцієвих каналів рекомендовано зниження дози та клінічний моніторинг концентрацій
КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинілестрадіол/ норгестимат	↔ етинілестрадіол ↑ норгестрел ↑ норелгестромін ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Застосування пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол протипоказане
Норетиндрон (пігулка, що містить лише прогестин)	↔ норетиндрон ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Корекція дози не потрібна
ДІУРЕТИКИ		
Фуросемід	↑ фуросемід ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Слід спостерігати за клінічним станом хворого; може знадобитись зниження дози фуросеміду до 50%. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
АЛКАЛОЇДИ РІЖКІВ		
Ерготамін Дигідроерготамін Ергоновін Метилергометрин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ похідні алкалоїдів ріжків	Одночасне застосування протипоказане
ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ (ІНГАЛЯЦІЙНІ)		

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Флютиказон	Не досліджувалося. Очікування: ↑ флютиказон	Одночасне застосування може підвищувати системну експозицію флютиказону. Одночасне застосування Вільвіо та флютиказону, особливо довгострокове, слід розпочинати тільки якщо потенційна користь лікування переважує ризик системних ефектів кортикостероїдів.
СТИМУЛЯТОРИ ПЕРИСТАЛЬТИКИ (ПРОПУЛЬСАНТИ)		
Цизаприд	Не досліджувалося. Очікування: ↑ цизаприд	Одночасне застосування протипоказане
РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ		
Звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*)	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ		
Атазанавір 300 мг один раз на добу (одночасно з Вільвіо)	↔ атазанавір ↔ дасабувір ↓ омбітасвір ↑ паритапревір	Рекомендована доза атазанавіру становить 300 мг, без ритонавіру, разом із комбінацією Вільвіо + дасабувір. Атазанавір слід приймати в той самий час, що і комбінацію Вільвіо + дасабувір. Доза ритонавіру в складі лікарського засобу Вільвіо забезпечує покращення фармакокінетики атазанавіру. Для Вільвіо з дасабувіром корекція дози не потрібна. Призначати атазанавір з Вільвіо без дасабувіру не рекомендовано (↑ паритапревір). Поєднання атазанавіру і комбінації Вільвіо + дасабувір підвищує рівні білірубіну, особливо коли в схему лікування гепатиту С включено рибавірин.
Атазанавір/ ритонавір 300/100 мг один раз на добу (за 12 годин після Вільвіо)	↔ атазанавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	
Дарунавір 800 мг один раз на добу (одночасно з Вільвіо)	↓ дарунавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Рекомендована доза дарунавіру становить 800 мг раз на добу, без ритонавіру, разом з комбінацією Вільвіо + дасабувір (доза ритонавіру у складі Вільвіо забезпечує покращення фармакокінетики даранувіру). Ця схема може використовуватись за відсутності високої резистентності до ІП (тобто,
Дарунавір/ ритонавір 600/100 мг двічі на добу	↔ дарунавір ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Дарунавір/ ритонавір 800/100 мг один раз на добу (за 12 годин після Вільвіо)	↑ дарунавір ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	дарунавір-асоційованих мутацій резистентності). Застосування дарунавіру разом з комбінацією Вільвіо + Вірелакір не рекомендується у пацієнтів з високою резистентністю до ІП. Для комбінації Вільвіо + дасабувір корекція дози не потрібна. Призначати дарунавір з Вільвіо та дасабувіром у пацієнтів з високою резистентністю до ІП не рекомендовано. Призначати дарунавір з Вільвіо без дасабувіру не рекомендовано (↑ паритапревір).
Лопінавір / ритонавір 400/100 мг двічі на добу[1]	↔ лопінавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
Індинавір Саквінавір Типранавір	Не досліджувалося. Очікується: ↑ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НЕНУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		
Рилпівірин[2]	↑ рилпівірин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Одночасне застосування комбінації Вільвіо + дасабувір з рилпівірином 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. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Ефавіренз/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат	Супутнє застосування режимів на основі ефавірензу (індуктора ферментів) разом з Вільвіо та дасабувіром призводило до підвищення АЛТ і, відповідно, до передчасного припинення дослідження.	Одночасне застосування з ефавірензом протипоказане
Невірапін етравірин	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Одночасне застосування протипоказане
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір	↑ ралтегравір Клінічно значущих змін експозицій.дасабувіру, паритапревіру та омбітасвіру не відмічалось	Корекція дози не потрібна
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНЬОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		
Емтрицитабін/ тенофовір 200 мг × 1 раз/добу / 300 мг × 1 раз/добу	↔ емтрицитабін ↔ тенофовір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір (↔ без дасабувіру)	Корекція дози не потрібна
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ПІДСИЛЮВАЧ ФАРМАКОКІНЕТИКИ		
Схеми, що містять кобіцистат	Не досліджувалося. Очікування: ↑ омбітасвір ↑ паритапревір ↑ дасабувір	Одночасне застосування протипоказане
ІНГІБІТОРИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ		
Розувастатин з Вільвіо + дасабувір	↑ розувастатин ↔ омбітасвір ↑ паритапревір ↔ дасабувір	Максимальна добова доза розувастатину – 5 мг. Для Вільвіо з дасабувіром корекція дози не потрібна.
Розувастатин з Вільвіо без дасабувіру	↑ розувастатин ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Максимальна добова доза розувастатину – 10 мг. Для Вільвіо корекція дози не потрібна
Правастатин (10 мг один раз на добу)	↑ правастатин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір (↑ без дасабувіру)	Зменшити дозу правастатину на 50%. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
Флувастатин Пітавастатин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ флувастатин ↑ пітавастатин	Одночасне застосування з флувастатином і пітавастатином не рекомендовано. На період лікування з використанням Вільвіо рекомендоване тимчасове призупинення прийому пітавастатину/флувастатину. Якщо в період лікування виникає потреба у застосуванні статинів, можливий перехід на знижені дози правастатину або розувастатину.
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ ловастатин, симвастатин, аторвастатин	Одночасне застосування протипоказане
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин	↑ циклоспорин ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Починаючи супутнє застосування із Вільвіо, призначайте одну п'яту сукупної добової дози циклоспорину один раз на добу одночасно з Вільвіо. Моніторуйте рівні циклоспорину та коригуйте дозу або частоту прийому за необхідності. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
Такролімус	↑ такролімус ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Починаючи супутнє застосування з Вільвіо, призначайте 0,5 мг такролімусу 1 раз на тиждень. Моніторуйте рівні такролімусу та коригуйте дозу або частоту прийому за необхідності. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
ІНГАЛЯЦІЙНІ БЕТА-АГОНІСТИ		
Сальметерол	Не досліджувалося. Очікування: ↑ сальметерол	Одночасне застосування протипоказане
СТИМУЛЯТОРИ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ		
Репаглінід	Не досліджувалося. Очікування: ↑ репаглінід	Застосовувати з обережністю. Може знадобитись зниження дози репаглініду.

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
ОПІОЇДИ		
Метадон	↔ R-Метадон ↔ S-Метадон ↔ омбітасвір/паритапревір і дасабувір (на підставі порівняння між дослідженнями)	Корекція дози не потрібна
Бупренорфін/налоксон	↑ бупренорфін ↑ норбупренорфін ↑ налоксон (↔ без дасабувіру) ↔ омбітасвір/паритапревір та дасабувір	Корекція дози не потрібна
ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ (ФДЕ-5)		
Силденафіл (у разі використання для лікування легеневої гіпертензії)	Не досліджувалося. Очікування: ↑ силденафіл	Одночасне застосування протипоказане
ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ		
Омепразол (40 мг один раз на добу)	↓ омепразол ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	У разі клінічної необхідності слід підвищити дозу омепразолу. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
Езомепразол Лансопразол	Не досліджувалося. Очікування: ↓ езомепразол, лансопразол	У разі клінічної необхідності слід підвищити дозу езомепразолу/ лансопразолу.
СЕДАТИВНІ / СНОДІЙНІ ЗАСОБИ		
Золпідем	↔ золпідем ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Корекція дози не потрібна
Алпразолам	↑ алпразолам ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Необхідний моніторинг клінічної картини. В залежності від клінічної відповіді може знадобитись зниження дози алпразоламу. Для Вільвіо з дасабувіром чи без нього корекція дози не потрібна.
Мідазолам (пероральний) Тріазолам	Не досліджувалося. Очікування: ↑ мідазолам чи тріазолам	Одночасне застосування протипоказане. Якщо застосовується мідазолам парентерально, то необхідним є уважне клінічне спостереження щодо можливого пригнічення дихання та подовження седації. Слід розглянути можливість коригування дози мідазоламу.

Класи та назви лікарських засобів	Вплив на експозицію	Клінічні коментарі
ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ		
Левотироксин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ левотироксин	Для левотироксину можуть знадобитися клінічний моніторинг і коригування дози.
Лопінавір/ритонавір 800/200 мг один раз на добу (вечірній прийом) також застосовувався разом із Вільвіо з дасабувіром чи без нього. Вплив на C_{max} і AUC противірусних препаратів прямої дії та лопінавіру був подібним до такого, що спостерігався при застосуванні лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг двічі на добу з комбінацією Вільвіо з дасабувіром або без нього. Рилпівірин також застосовувався ввечері разом з їжею та вночі за 4 години після вечері разом з Вільвіо та дасабувіром в двух інших групах дослідження. Вплив експозиції рилпівірину був схожий на той, що спостерігався при ранковому застосуванні рилпівірину разом з їжею з Вільвіо та дасабувіром (як показано в Таблиці вище). Примітка: Дози, що використовувалися для лікарського засобу Вільвіо і дасабувіру становили: омбітасвір 25 мг, паритапревір 150 мг, ритонавір 100 мг один раз на добу і дасабувір 400 мг двічі на добу чи 250 мг двічі на добу. Показники експозиції дасабувіру, отримані для форми випуску 400 мг і таблеток 250 мг, подібні. Лікарський засіб Вільвіо з дасабувіром чи без нього призначались в повторних дозах в усіх дослідженнях взаємодії препаратів за винятком досліджень взаємодії з препаратами карбамазепін, гемфіброзил і кетоконазол.		

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існують дуже обмежені дані щодо використання лікарського засобу Вільвіо у вагітних жінок. У дослідженнях на тваринах омбітасвір і паритапревір/ритонавір призводили до вад розвитку. Потенційний ризик для людини невідомий. Лікарський засіб Вільвіо не слід використовувати під час вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують ефективну контрацепцію.

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

Необхідно ужити всіх можливих заходів для запобігання вагітності у жінок-пацієнтів та жінок, що є партнерами чоловіків-пацієнтів, коли лікарський засіб Вільвіо застосовується з рибавірином. В усіх дослідженнях на тваринах рибавірин продемонстрував значний тератогенний та/або ембріоцидний ефект, отже рибавірин протипоказаний до застосування у вагітних жінок та їх партнерів чоловічої статі. Жінки дітородного віку та їхні партнери чоловічої статі не повинні приймати рибавірин, якщо лише вони не використовують ефективну форму контрацепції протягом періоду лікування та після завершення лікування: протягом ще 4 місяців, якщо лікувалась жінка, або 7 місяців, якщо лікувався чоловік. Для отримання повної інформації про 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. 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 Вільвіо, беручи до уваги важливість терапії для

матері. Якщо пацієнти отримують рибавірин, зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

Фертильність
Дані щодо впливу засобу Вільвіо на фертильність відсутні. Дослідження на тваринах не вказували на шкідливі ефекти на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
Пацієнтів необхідно проінформувати про можливість виникнення втомлюваності під час використання Вільвіо у комбінації з дасабувіром та рибавірином.

Спосіб застосування та дози.
Застосування лікарського засобу Вільвіо має призначати та контролювати лікар з досвідом лікування ХВГС.

Рекомендований 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 Вільвіо слід приймати разом з їжею без урахування вмісту жиру або калорій.

Вільвіо приймається перорально по 2 таблетки омбітасвіру 12,5мг/паритапревіру 75мг/ритонавіру 50мг один раз на добу з їжею.

Лікарський засіб Вільвіо повинен використовуватися у комбінації з іншими лікарськими засобами призначеними для лікування ВГС (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Рекомендовані схеми лікування та їх тривалість в залежності від популяції пацієнтів

Популяція пацієнтів	Схема лікування*	Тривалість
Генотип 1b, без цирозу або з компенсованим цирозом	Вільвіо + дасабувір	12 тижнів
Генотип 1a, без цирозу	Вільвіо + дасабувір + рибавірин*	12 тижнів
Генотип 1a, з компенсованим цирозом	Вільвіо + дасабувір + рибавірин*	24 тижні
Генотип 4, без цирозу	Вільвіо + рибавірин	12 тижнів
Генотип 4, з компенсованим цирозом	Вільвіо + рибавірин	24 тижні
* Увага: додержуйтесь рекомендацій для генотипу 1a, якщо пацієнт інфікований ВГС з неуточненим генотипом 1, або обома підтипами генотипу 1.		

Для отримання більш детальної інформації про дозування дасабувіру та рибавірину, включаючи рекомендації з корекції доз, зверніться до Інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Пропущені дози
У випадку пропуску прийому дози Вільвіо призначену дозу можна прийняти протягом наступних 12 годин. Якщо пройшло більше 12 годин від звичайного часу прийому Вільвіо, то не слід приймати пропущену дозу – пацієнт має прийняти наступну дозу згідно зі звичайною схемою прийому. Слід поінформувати пацієнтів, що вони не повинні приймати подвійну дозу препарату для компенсації пропущеної дози.

Особливості дозування в деяких популяціях.
Коінфекція ВГС/ВІЛ-1
У пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 слід дотримуватися рекомендацій щодо дозування, викладених в Таблиці 3. Для отримання рекомендацій щодо дозування супутніх противірусних препаратів проти ВІЛ-1, зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
Реципієнти печінки
Реципієнтам печінки з генотипом 1 ВГС рекомендовано призначати Вільвіо з дасабувіром та рибавірином протягом 24 тижнів. Реципієнтам печінки з генотипом 4 ВГС рекомендовано призначати Вільвіо з рибавірином. Рибавірин може бути застосований в меншій дозі. У дослідженні серед пацієнтів після трансплантації печінки доза рибавірину була індивідуальною, і більшість пацієнтів отримувала від 600 до 800 мг рибавірину на добу. Якщо Вільвіо призначається одночасно з інгібіторами кальциневрину, то необхідна корекція дози інгібіторів кальциневрину (зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Порушення функції печінки
У пацієнтів з легким порушенням функції печінки (клас А за Чайлд-П'ю) корекція дози лікарського засобу Вільвіо не потрібна. Застосування лікарського засобу Вільвіо не рекомендоване у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлд-П'ю). Застосування лікарського засобу Вільвіо протипоказане у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) [див. розділи «Протипоказання», «Особливі заходи безпеки», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»].
Порушення функції нирок
У пацієнтів з легким, помірним чи тяжким порушенням функції нирок корекція дози лікарського засобу Вільвіо не потрібна.
Люди похилого віку
У пацієнтів похилого віку корекція дози лікарського засобу Вільвіо не потрібна.

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

Передозування.
Найвища задокументована разова доза, яку приймали здорові добровольці, становила 350 мг для омбітасвіру, 400 мг для паритапревіру (зі 100 мг ритонавіру), 200 мг для ритонавіру (зі 100 мг паритапревіру). У дослідженнях не спостерігалося небажаних реакцій пов'язаних із застосуванням паритапревіру, ритонавіру або омбітасвіру. На фоні прийому найвищих доз паритапревіру/ритонавіру відзначались тимчасові підвищення непрямого білірубіну.
У випадку передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом. У разі появи будь-яких ознак чи симптомів небажаних реакцій або ефектів слід негайно запровадити симптоматичне лікування.

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

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 Вільвіо та дасабувір з рибавірином чи без нього.

У пацієнтів з генотипом 1 ВГС, які отримували Вільвіо та дасабувір з рибавірином (включаючи пацієнтів з цирозом), найбільш частими небажаними реакціями (більше ніж у 20% пацієнтів) були втомлюваність і нудота. Доля пацієнтів, які повністю припинили лікування через появу небажаних явищ становила 1,2% (25/2044). Тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ 0,2% (27/2044) пацієнтів. Для 7,7% (158/2 044) пацієнтів знадобилося зниження дози рибавірину через появу небажаних явищ.

У пацієнтів з генотипом 1 ВГС, які отримували Вільвіо та дасабувір без рибавірину, єдиним встановленим небажаним явищем був свербіж шкіри. Доля пацієнтів, які повністю припинили лікування через появу небажаних явищ становила 0,3% (2/588). Тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ 0,5% (3/588) пацієнтів.

Профіль безпеки Вільвіо з дасабувіром був схожим для хворих без цирозу та з компенсованим цирозом.

Список небажаних реакцій у вигляді таблиці.
У таблиці 4 наведені небажані реакції, частота розвитку яких серед пацієнтів, що отримували лікарський засіб Вільвіо з дасабувіром та рибавірином, була принаймні на 5% більшою ніж, в групі плацебо, незважаючи на те, чи було встановлено причинний зв'язок між застосуванням Вільвіо з дасабувіром та появою небажаного явища. Також в таблиці 4 наведені небажані явища, що зустрічались серед пацієнтів, що отримували Вільвіо та дасабувір без рибавірину. Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 5, належала до 1 ступеня важкості у схемах із застосуванням Вільвіо з дасабувіром.

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

Таблиця 4. Небажані реакції на препарат, виявлені при застосуванні лікарського засобу Вільвіо з дасабувіром у комбінації з рибавірином чи без нього

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

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

Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 5, належала до 1 ступеня важкості у схемах із застосуванням Вільвіо з дасабувіром.
Профіль безпеки комбінації Вільвіо з дасабувіром та рибавірином співпадав з відомим профілем безпеки рибавірину.

Відхилення лабораторних параметрів.
В Таблиці 5 описані зміни обраних лабораторних параметрів. Дані з різних досліджень наведені поряд лише для спрощення представлення – не слід проводити прямих порівнянь між випробуваннями, що розрізняються за дизайном.

Таблиця 5. 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)
	Вільвіо+дасабувір + рибавірин 12 тижнів N = 770 n (%)	Вільвіо+ дасабувір 12 тижнів N = 509 n (%)	Вільвіо+дасабувір +рибавірин 12 або 24 тижні N = 380 n (%)
АЛТ			
>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%)
Гемоглобін			
<100-80 г/л (ступінь 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 г/л (ступінь 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 г/л (ступінь 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Загальний білірубін			
>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 Вільвіо + дасабувір 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 разом зі схемою Вільвіо + дасабувір. При використанні інших типів системних естрогенів, що зазвичай застосовуються в замісній гормональній терапії (наприклад, естрадіол і кон'юговані естрогени), не спостерігалося 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 схеми Вільвіо + дасабувір через підвищення рівнів АЛТ, включаючи одного пацієнта на етинілестрадіолі. Троє пацієнтів переривали прийом схеми Вільвіо + дасабувір на період від 1 до 7 діб, включаючи одного пацієнта на етинілестрадіолі. Більшість таких підвищень АЛТ була транзиторною і вважалась пов'язаною із прийомом схеми Вільвіо + дасабувір. Підвищення рівнів АЛТ зазвичай не супроводжувались підвищенням рівнів білірубіну. Цироз печінки не був фактором ризику для підвищення рівня АЛТ.

Підвищення рівнів білірубіну в сироватці крові

Підвищення білірубіну в сироватці крові

У пацієнтів, які отримували Вільвіо та дасабувір разом з рибавірином, спостерігалися тимчасові підвищення рівнів білірубіну (головним чином непрямого), пов'язані з інгібуванням транспортерів білірубіну OATP1B1/1B3 паритапревіром та з рибавірин-індукованим гемолізом. Підвищення рівнів білірубіну 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

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

Пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1

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.

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

Розлади з боку імунної системи:

Реакції гіперчутливості (включаючи ангіонабряк)

Гепатобіліарні розлади:

декомпенсація функції печінки, печінкова недостатність (див. розділ «Особливі заходи безпеки»)

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
Омбітасвір 12,5 мг / паритапревір 75 мг / ритонавір 50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №56
1 картонна коробка для застосування протягом 4 тижнів містить 4 картонні коробки для тижневого застосування;
1картонна коробка для тижневого застосування містить 7 блістерів по 2 таблетки в кожному.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник/заявник.
Виробник (відповідає за випуск серій):
Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина /
Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.
Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

Дата останнього перегляду.

Україна
м. Київ
«Еббві Біофармасьютікалз ГмбХ»
Ідентифікаційний код 26549976
Нотаріальний