

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

268 від 28.03.2016

Ресстраційне посвідчення

UA/15052/16/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**Вірелакір**  
**(VYRELAKIR)**

**Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить дасабувіру 250 мг;  
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, коповідон, кроскармелоза натрію, колоїдний безводний діоксид кремнію (E551), магнію стеарат, спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксиди (E 172).

**Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості.**

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

**Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії.  
Код АТХ J05AX16

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Дасабувір є нуклеозидним інгібітором РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С, що кодується геном NS5B та грає ключову роль у реплікації вірусного геному. Одночасне застосування Вірелакіру з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром 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. Для більш детальної інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

**Фармакокінетика.**

Фармакокінетичні властивості комбінації лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір оцінювали на здорових дорослих та на пацієнтах з хронічним гепатитом С. В Таблиці 1 наведено середні значення C<sub>max</sub> 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 1. 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 OST1, отже його концентрація в гепатоцитах і, відповідно, внесок у ефективність можуть бути більшим ніж у дасабувіру.

#### Метаболізм та виведення

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.

Після прийому дасабувіру разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, середній період напіввиведення дасабувіру становив приблизно 6 годин. Після прийому дози 400 мг  $^{14}C$ -дасабувіру приблизно 94% радіоактивної речовини виводилося з калом та обмежена кількість (приблизно 2%) – з сечею. 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.

#### *Порушення функції печінки*

Фармакокінетику комбінації дасабувіру 400 мг, омбітасвіру 25 мг, паритапревіру 200 мг і ритонавіру 100 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 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.

#### *Діти*

Фармакокінетика лікарського засобу Вірелакір разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір у дітей не досліджувалась.



**Клінічні характеристики.****Показання.**

Лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих у комбінації з іншими лікарськими засобами.

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до дасабувіру або до будь-якого неактивного компонента препарату.
- Одночасне застосування з препаратами, що містять етинілестрадіол, наприклад, такими, що містяться у більшості оральних контрацептивів або контрацептивних вагінальних кільцях.
- Одночасне застосування з препаратами, які є потужними чи помірними індукторами ферментів, призводить до зниження концентрації дасабувіру в плазмі та зменшення його терапевтичного ефекту. Наприклад: карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ефавіренз, невірапін, етравірин, ензалутамід, мітотан, рифампіцин, препарати рослинного походження, що містять звіробій продріявлений (*Hypericum perforatum*).
- Одночасне застосування з препаратами, які є потужними інгібіторами CYP2C8 (наприклад, гемфіброзил) і можуть підвищувати концентрації дасабувіру в плазмі.

Лікарський засіб Вірелакір застосовується разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Для отримання інформації стосовно протипоказань до застосування комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір дивіться Інструкцію для медичного застосування препарату.

**Особливі заходи безпеки.**

Лікарський засіб Вірелакір не рекомендовано до застосування у якості монотерапії і має застосовуватися 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 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 рекомендований до застосування пацієнтам 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 «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 дасабувіра з омбітасвір/паритапревір/ритонавір та з рибавірином або без нього, менше ніж у 1% пацієнтів (35 з 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, без супутньої оцінки білірубину, та знижувались протягом 2 тижнів після появи на фоні продовження прийому Вірелакір з дасабувіром або без нього та 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 пластирі або контрацептивні вагінальні кільця (6 з 25). 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 Вірелакір з омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

Хоча й підвищення рівнів АЛТ, що пов'язане із застосуванням 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

Особливу обережність слід дотримуватися, щоб уникнути вагітності у пацієнок і жінок-партнерів пацієнтів чоловічої статі, у випадку застосування Вірелакір у комбінації з рибавірином.

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

#### Генотип-специфічна активність

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

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

Безпечність та ефективність Вірелакіру було досліджено у застосуванні 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

омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром збільшує експозицію розувастатину більш ніж у 3 рази. Якщо лікуванням розувастатином необхідне під час терапії Вірелакір з дасабувіром, максимальна денна доза розувастатину повинна бути 5 мг.

##### Застосування з пітавастатином та флувастатином

Взаємодія між пітавастатином та флувастатином та Вірелакір не досліджувалася. 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.

#### Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ

Вірелакір рекомендований до застосування разом з комбінацією з омбітасвір/паритапревір/ритонавір, і 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 антиретровірусної терапії, не повинні лікуватися Вірелакіром.

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

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 день входить до складу фіксованої комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Комбінація може підвищити ризик виникнення гіпербілірубінемії (в тому числі, очну жовтяницю), особливо коли рибавірин входить до режиму лікування ХВГС.

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

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 у обмеженого набору пацієнтів не викликало ніяких реакцій.

Експозиція рилпівіріну істотно збільшується (в 3 рази) при одночасному застосуванні з Вірелакіром з дасабувіром, з потенційним збільшенням інтервалу QT. Якщо додаються інгібітори протеази ВІЛ (атазанавір, дарунавір) експозиція рилпівіріну може збільшитися, одночасне застосування не рекомендоване. Рилпівірин слід застосовувати з обережністю, з повторним моніторингом ЕКГ.

Інші ННІЗТ окрім рилпівіріну (наприклад, ефавіренз, етравірін і невірапін) протипоказані.

#### Лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ (гепатит В)

Ефективність та безпеку Вірелакіру не досліджували у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВГВ.

#### Лактоза

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

#### ***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. 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.

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.*

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

*Лікарські засоби, що транспортуються за допомогою OATP.*

За детальною інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Вільвіо, 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 омбітасвір/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-gp в кишківнику.*

Хоча дасабувір є інгібітором P-gp *in vitro*, не було відзначено суттєвої зміни в експозиції субстрату P-gp дигоксину у разі його застосування одночасно з лікарським засобом Вірелакір разом з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір. Не можна виключити, що системна експозиція дабігатрану етексилату підвищується через інгібування дасабувіром P-gp 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 омбітасвір/паритапревір/ритонавір може знизити експозицію лікарських засобів, що метаболізуються CYP2C19 (наприклад, лансопрозол, езомепрозол, S-мефенітоїн), що може потребувати коригування дози/клінічного моніторингу. Субстрати CYP2C19, які були оцінені у дослідженнях взаємодії препаратів, включають омепрозол і есциталопрам (Таблиця 2).

*Лікарські засоби, що метаболізується за допомогою CYP2C9.*

Дасабувір, що застосовувався разом з комбінацією омбітасвір/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 метаболізуються за допомогою CYP2D6 або CYP1A2.*

Дасабувір, що застосовувався разом з комбінацією омбітасвір/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 екскретуються 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).

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

#### 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. 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 їхнього терапевтичного ефекту. Протипоказані індуктори ферментів представлені 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

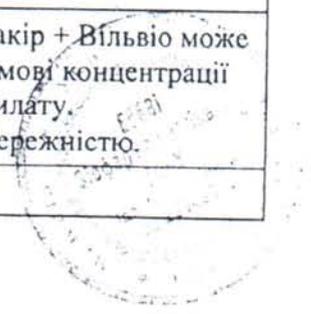
завершення прийому лікарського засобу Вірелакір з комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

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 більше 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 Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Вільвіо.

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

Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
○ АМІНОСАЛІЦИЛАТИ		
Сульфасалазин	Не досліджувалося. Очікування: $\uparrow$ сульфасалазин	Слід бути дуже уважними в разі супутнього застосування сульфасалазину з комбінацією Вірелакір + Вільвіо.
○ ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Дигоксин	$\leftrightarrow$ дигоксин $\leftrightarrow$ дасабувір $\leftrightarrow$ омбітасвір $\leftrightarrow$ паритапревір	Для дигоксину коригування дози не потрібне, рекомендований відповідний моніторинг сироваткових рівнів дигоксину
○ ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ		
Ензалутамід Мітотан	Не досліджувалося. Очікування: $\downarrow$ дасабувір $\downarrow$ омбітасвір $\downarrow$ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
Іматиніб	Не досліджувалося. Очікування: $\uparrow$ іматиніб	Рекомендований клінічний моніторинг і нижчі дози іматинібу
○ АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Варфарин	$\leftrightarrow$ R-варфарин $\leftrightarrow$ S-варфарин $\leftrightarrow$ дасабувір $\leftrightarrow$ омбітасвір $\leftrightarrow$ паритапревір	Для варфарину коригування дози не потрібне, рекомендований відповідний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
Дабігатрану етексилат	Не досліджувалося. Очікування: $\uparrow$ дабігатрану етексилат	Комбінація Вірелакір + Вільвіо може підвищувати плазмові концентрації дабігатрану етексилату. Застосування з обережністю.
○ ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		



Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Карбамазепін	↔ карбамазепін ↓ карбамазепін-10,11-епоксид ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
Фенобарбітал	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір	Супутнє застосування протипоказане
Фенітоїн	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ паритапревір ↓ омбітасвір	Супутнє застосування протипоказане
S-мефенітоїн	Не досліджувалося. Очікування: ↓ S-мефенітоїн	Для S-мефенітоїну може знадобитись клінічний моніторинг і коригування дози.
○ АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Есциталопрам	↔ есциталопрам ↑ S-десметилциталопрам ↔ Дасабувір ↔ Омбітасвір ↔ паритапревір	Для есциталопраму коригування дози не потрібне.
Дулоксетин	↓ дулоксетин ↔ Дасабувір ↔ Омбітасвір ↔ паритапревір	Для дулоксетину коригування дози не потрібне.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ		
Кетоконазол	↑ кетоконазол ↑ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
○ АНТИГІПЕРЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ		
Гемфіброзил	↑ дасабувір ↑ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
○ ПРОТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
○ БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ		

Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Амлодипін	↑ амлодипін ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Зменшити дозу амлодипіну на 50% і спостерігати за клінічним станом хворого.
○ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинілестрадіол/ норгестимат	↔ етинілестрадіол ↑ норгестрел ↑ норелгестромін ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Застосування пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол протипоказано
Норетиндрон (пігулка, що містить тільки прогестин)	↔ норетиндрон ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Для норетиндрону або комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ДІУРЕТИКИ		
Фуросемід	↑ фуросемід ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Спостерігати за клінічним станом хворого: може знадобитись зниження дози фуросеміду аж до 50%.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ		
Звіробій продірявлений	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
○ ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ		
Атазанавір 300 мг раз на добу (прийом в той самий час)	↔ атазанавір ↔ дасабувір ↓ омбітасвір ↑ паритапревір	Рекомендована доза атазанавіру становить 300 мг, без ритонавіру, разом із комбінацією Вірелакір + Вільвіо. Атазанавір слід приймати в той самий час, що і комбінацію



Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Атазанавір/ ритонавір 300/100 мг раз на добу (вечірній прийом)	↔ атазанавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Вірелакір + Вільвіо. Доза ритонавіру в складі комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір забезпечує підвищення фармакокінетики атазанавіру.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.  Поєднання атазанавіру і комбінації Вірелакір + Вільвіо підвищує рівні білірубіну, особливо коли в схему лікування гепатиту С включено рибавірин.
Дарунавір 800 мг раз на добу (прийом у той самий час)	↓ дарунавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Рекомендована доза дарунавіру становить 800 мг раз на добу, без ритонавіру, за умови застосування в той самий час, що і комбінація Вірелакір + Вільвіо (доза ритонавіру у складі комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір забезпечує підвищення фармакокінетики дарунавіру). Ця схема може використовуватися у відсутності високої резистентності до ІП (тобто, дарунавір-асоційованих мутацій резистентності).  Застосування дарунавіру разом з комбінацією Вірелакір + Вільвіо не рекомендується у пацієнтів з високою резистентністю до ІП.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Дарунавір/ ритонавір 600/100 мг двічі на добу	↔ дарунавір ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	
Дарунавір/ ритонавір 800/100 мг раз на добу (вечірній прийом)	↑ дарунавір ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	
Лопінавір / ритонавір 400/100 мг двічі на добу <sup>1</sup>	↔ лопінавір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Застосування лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг двічі на добу або 800/200 мг раз на добу протипоказане з комбінацією Вірелакір + Вільвіо через підвищення експозиції паритапревіру (див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Вільвіо).
○ ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НЕНУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		



Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Рилпівірин <sup>2</sup>	↑ рилпівірин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Супутнє застосування комбінації Вірелакір + Вільвіо 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 комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Ефавіренз/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат	Супутнє застосування режимів на основі ефавірензу (індуктора ферментів) разом з комбінацією Вірелакір + Вільвіо призводило до підвищення АЛТ і, відповідно, до передчасного припинення дослідження.	Супутнє застосування з режимами, що містять ефавіренз, протипоказане
Невірапін, етравірін	Не досліджувалося. Очікування: ↓ дасабувір ↓ омбітасвір ↓ паритапревір	Супутнє застосування протипоказане
○ ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: ІНГІБІТОР ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір	↑ ралтегравір  Під час супутнього застосування дасабувіру, паритапревіру і омбітасвіру (на підставі порівняння з історичними даними) не було відзначено клінічно значущих змін експозицій.	Для ралтегравіру або комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРОТИ ВІЛ: НУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ		
Емтрицитабін/тенофові Р	↔ емтрицитабін ↔ тенофовір ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Для емтрицитабіну/тенофовіру та комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ІНГІБІТОРИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ		



Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Розувастатин	↑ розувастатин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Максимальна добова доза розувастатину має складати 5 мг.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Правастатин	↑ правастатин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Слід зменшити дозу правастатину на 50%.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Флувастатин, Пітавастатин	↑ флувастатин ↑ пітавастатин ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Супутнє застосування з флувастатином і пітавастатином не рекомендується.  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.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин	↑ циклоспорин ↓ дасабувір ↔ омбітасвір ↑ паритапревір	Починаючи супутнє застосування із комбінацією Вірелакір + Вільвіо, призначайте одну п'яту сукупної добової дози циклоспорину один раз на добу одночасно з Вільвіо. Контролюйте рівні циклоспорину та коригуйте дозування або частоту прийому (за необхідності).  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Такролімус	↑ такролімус ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Починаючи супутнє застосування з комбінацією Вірелакір + Вільвіо, приймайте 0,5 мг такролімусу один раз на тиждень. Контролюйте рівні такролімусу та коригуйте дозування або частоту прийому (за необхідності).  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ХЕЛАТОРИ ЗАЛІЗА		

Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
Деферасірокс	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дасабувір	Деферасірокс може підвищувати експозиції дасабувіру, отже його слід застосовувати з обережністю.
○ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ		
Теріфлуномід	Не досліджувалося. Очікування: ↑ дасабувір	Теріфлуномід може підвищувати експозиції дасабувіру, отже його слід застосовувати з обережністю.
○ ОПОЇДИ		
Метадон	↔ R-Метадон ↔ S-Метадон ↔ омбітасвір/паритапревір і дасабувір (на підставі порівняння між дослідженнями)	Для метадону та комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Бупренорфін/налуксон	↑ бупренорфін ↑ норбупренорфін ↑ налуксон ↔ омбітасвір/паритапревір і дасабувір (на підставі порівняння між дослідженнями)	Для бупренорфіну/налуксону та комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
○ ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ		
Омепразол (40 мг один раз на добу)	↓ омепразол ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	У разі клінічної необхідності слід застосовувати підвищені дози омепразолу.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Езомепразол Лансопразол	Не досліджувалося. Очікування: ↓ езомепразол, лансопразол	У разі клінічної необхідності слід застосовувати підвищені дози езомепразолу/лансопразолу.
○ СЕДАТИВНІ / СНОДІЙНІ ЗАСОБИ		
Золпідем	↔ золпідем ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↓ паритапревір	Для золпідему та комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.
Алпразолам	↑ алпразолам ↔ дасабувір ↔ омбітасвір ↔ паритапревір	Рекомендоване клінічне спостереження за пацієнтом. У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість зменшення дози алпразоламу.  Для комбінації Вірелакір + Вільвіо коригування дози не потрібне.

Лікарський засіб	Вплив на експозицію	Коментарі
○ ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ		
Левотироксин	Не досліджувалося. Очікування: ↑ левотироксин	Для левотироксину можуть знадобитися клінічний моніторинг і коригування дози.
<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 + Вільвіо.</p> <p>2. В дослідженні із супутнім призначенням рилпівірину та комбінації Вірелакір + Вільвіо зміни експозиції рилпівірину були подібними як при його застосуванні вранці разом з їжею, так і при вечірньому прийомі разом або за 4 години після їжі.</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 + Вільвіо призначалась в повторних дозах в усіх дослідженнях взаємодії препаратів за винятком досліджень взаємодії з препаратами карбамазепін, гемфіброзил, кетоконазол, розувастатин та правастатин.</p>		

#### *Особливості застосування.*

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки дітородного віку, контрацепція у жінок та чоловіків.

У разі застосування лікарського засобу Вірелакір в комбінації з рибавірином слід бути особливо обережними для уникнення вагітності у пацієнок і партнерок пацієнтів чоловічої статі. В усіх видів тварин, що піддавались експозиції рибавірину у дослідженнях, спостерігалися значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти; отже, застосування рибавірину протипоказане у вагітних жінок та їх партнерів чоловічої статі. Для більш детальної інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування рибавірину.

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 4 місяців, якщо лікувалась жінка, або 7 місяців, якщо лікувався чоловік. Застосування етинілестрадіолу протипоказане в комбінації з лікарським засобом Вірелакір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Вагітність

Існують дуже обмежені дані щодо використання лікарського засобу Вірелакір у вагітних жінок. Дослідження щодо репродуктивної токсичності на тваринах не виявили прямої або непрямой шкідливої дії. У якості запобіжного заходу краще уникати використання лікарського засобу Вірелакір під час вагітності.

Якщо рибавірин приймають разом з засобом Вірелакір та комбінацією омбітасвір/паритапревір/ритонавір, слід враховувати протипоказання стосовно використання рибавірину під час вагітності.

#### Годування груддю

Невідомо, чи дасабувір та його метаболіти екскретуються з материнським молоком у жінок. Наявні дані фармакокінетичних досліджень на тваринах продемонстрували екскрецію

дасабувіру та його метаболітів з молоком. Через потенціал розвитку небажаних реакцій при застосуванні лікарського засобу у немовлят, яких годують груддю, слід прийняти рішення, чи треба припинити годування груддю або припинити лікування із застосуванням лікарського засобу Вірелакір, беручи до уваги важливість терапії для матері. Також, якщо пацієнти отримують рибавірин, зверніться до Інструкції для медичного застосування рибавірину.

#### Фертильність

Дані щодо впливу дасабувіру 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 поінформувати про можливість виникнення втомлюваності під час лікування із лікарським засобом Вірелакір у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром та рибавірином.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат Вірелакір повинні призначати лікарі, які мають досвід лікування хронічного гепатиту С.

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

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

У таблиці 3 наведені рекомендовані схеми лікування та їх тривалість в залежності від популяції пацієнтів.

**Таблиця 3. 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

\* Увага: дотримуйтеся 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 3. Для отримання рекомендацій щодо дозування супутніх протівірусних препаратів проти ВІЛ-1, зверніться до розділів «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

*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. Для отримання рекомендацій щодо дозування інгібіторів кальциневрину, зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

*Люди похилого віку*

У пацієнтів похилого віку корекція дози Вірелакіру не потрібна.

*Порушення функції нирок*

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

*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). Лікарський засіб Вірелакір не повинен застосовуватись у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю).

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

Передозування.

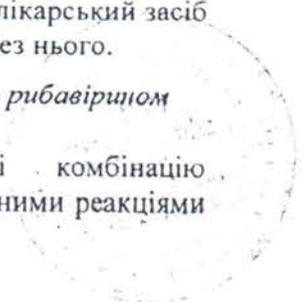
Найвища зареєстрована разова доза дасабувіру, яку приймали здорові добровольці, становила 2 г. Не спостерігалось жодних небажаних реакцій або клінічно значущих відхилень лабораторних параметрів, пов'язаних із застосуванням препарату. У випадку передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом. У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

**Побічні реакції.**

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 і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином чи без нього.

*Лікарський засіб Вірелакір і комбінація омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином (включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом печінки)*

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Вірелакір і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір з рибавірином, найбільш частими небажаними реакціями



(більше ніж у 20% пацієнтів) були втомлюваність і нудота. Доля пацієнтів, які повністю припинили лікування через появу небажаних явищ становила 1,2% (25/2044). Тимчасово переривали лікування через появу небажаних явищ 0,2% (27/2044) пацієнтів. Для 7,7% (158/2044) пацієнтів знадобилося зниження дози рибавіріну через появу небажаних явищ.

У пацієнтів, які отримували Вірелакір з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром без рибавіріну, 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 комбінації Вірелакір з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром був схожим для хворих без цирозу та з компенсованим цирозом.

#### Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці

Таблиця 4 перелічує небажані реакції, для яких причинний зв'язок між застосуванням дасабувіру з комбінацією паритапревір/омбітасвір/ритонавір з рибавіріном чи без нього та появою небажаного явища є, щонайменше, обґрунтованою можливістю. Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 4, належала до I ступеня тяжкості у схемах застосування лікарського засобу Вірелакір та комбінації омбітасвір/паритапревір/ритонавір.

Нижче наведені небажані реакції, які 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 4. Небажані реакції на препарат, виявлені при застосуванні лікарського засобу Вірелакір з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром в комбінації з рибавіріном чи без нього**

Частота виникнення	Вірелакір+ омбітасвір/паритапревір/рито навір + рибавірин* N=2 044	Вірелакір+ омбітасвір/паритапревір/ри тонавір N=588
<i>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</i>		
Часто	Анемія	–
<i>Психіатричні розлади</i>		
Дуже часто	Безсоння	–
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Дуже часто	Нудота	–
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		
Дуже часто	Свербіж шкіри	–
Часто	–	Свербіж шкіри
<i>Загальні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування</i>		
Дуже часто	Астенія Втомлюваність	–
* Сукупні дані з усіх пацієнтів з інфекцією ВГС генотипу 1 у випробуваннях другої та третьої фази, включаючи пацієнтів з цирозом печінки.		

Більшість небажаних реакцій, представлених в Таблиці 4, належала до I ступеня важкості у схемах із застосуванням комбінації Вірелакір з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром.

Профіль безпеки комбінації Вірелакір з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром 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)
	Вірелакір та омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір + рибавірин  12 тижнів N = 770 n (%)	Вірелакір та омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір  12 тижнів N = 509 n (%)	Вірелакір та 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 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%)
<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 випробувань лікарського засобу Вірелакір і комбінації 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. Трес 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 були асоційовані із підвищенням рівнів білірубіну. Цироз печінки не був фактором ризику для підвищення рівня АЛТ.

#### *Підвищення білірубіну в сироватці крові*

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Вірелакір і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір 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, досягали 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, які отримували лікарський засіб Вірелакір і комбінацію омбітасвір/паритапревір/ритонавір та рибавірин в ході клінічних досліджень третьої фази, хоча частота деяких небажаних реакцій була вищою. У 10 пацієнтів (29,4%) після початку лікування хоча б одноразово спостерігалось зниження гемоглобіну нижче 100 г/л. Десятьом з 34 пацієнтів (29,4%) знадобилось коригування дози рибавірину через зниження рівня гемоглобіну, а 2,9% (1/34) переривали прийом рибавірину. Коригування дози рибавірину не вплинуло на частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). П'ять пацієнтів потребували застосування еритропоетину, всі вони починали прийом рибавірину з дози від 1000 до 1200 мг на добу. Жодному пацієнту не знадобилась трансфузія 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.

#### *Постресстраційні дані про небажані явища*

*Гепатобілярні розлади:* декомпенсація функції печени, печінкова недостатність (див. розділ «Особливі заходи безпеки»)

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

Дасабувір 250 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою №56



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

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник/заявник.**

Виробник (відповідає за випуск серій):

Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина /

Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany.

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

Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/

Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

**Дата останнього перегляду.**

