



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : European Medicines Agency

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях. См. раздел 4.8 о том, как сообщать о побочных реакциях..

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Эксвиера 250 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг дасабувира (в виде моногидрата натрия).

Вспомогательное вещество с известным эффектом

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 45 мг лактозы (в виде моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблетки).

Бежевые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, размером 14,0 мм x 8,0 мм, с гравировкой «AV2» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

4.1 Терапевтические показания

Эксвиера показана в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронического гепатита С (ХГС) у взрослых (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

Специфическую активность генотипа вируса гепатита С (ВГС) см. в разделах 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и способ применения

Лечение дасабувиром должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита С.

Дозировка

Рекомендуемая доза составляет 250 мг дасабувира (одна таблетка) два раза в сутки (утром и вечером).

Дасабувир нельзя применять в качестве монотерапии. Дасабувир следует применять в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения ВГС (см. раздел 5.1). См. Краткую характеристику лекарственных средств, которые используются в комбинации с дасабувиром.

Рекомендуемые лекарственные средства для одновременного применения и продолжительность лечения комбинированной терапией дасабувиром представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые лекарственные средства для совместного применения и продолжительность лечения дасабувиром в разбивке по популяции пациентов

Популяция пациентов	Уход*	Продолжительность
Генотип 1b, без цирроза или при компенсированном циррозе	дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	12 недель 8-недельный курс может рассматриваться для ранее нелеченных пациентов с генотипом 1, инфицированных бинарным фиброзом, от минимального до умеренного** (см. раздел 5.1, исследование ГРАНАТ)
генотип 1a, без цирроза печени	дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	12 недель
генотип 1a, при компенсированном циррозе	дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	24 недели (см. раздел 5.1.)

* Примечание. Следуйте рекомендациям по дозированию генотипа 1a у пациентов с неизвестным подтипом генотипа 1 или со смешанной инфекцией генотипа 1.
* * При оценке тяжести заболевания печени с использованием неинвазивных методов комбинация биомаркеров крови или комбинация измерения жесткости печени и анализа крови повышает точность и должна проводиться до 8-недельного лечения у всех пациентов с умеренным фиброзом.

Пропущенные дозы

В случае пропуска дозы дасабувира назначенную дозу можно принять в течение 6 часов. Если с момента обычного приема дасабувира прошло более 6 часов, пропущенную дозу НЕЛЬЗЯ принимать, и пациент должен принять следующую дозу в соответствии с обычным графиком дозирования. Пациентов следует проинструктировать не принимать двойную дозу.

Особые группы населения

Коинфекция ВИЧ-1

Следует соблюдать рекомендации по дозированию, приведенные в таблице 1. Рекомендации по дозированию противовирусных лекарственных средств против ВИЧ см. в разделах 4.4 и 4.5. Дополнительную информацию см. в разделах 4.8 и 5.1.

Реципиенты трансплантата печени

Дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинации с рибавирином рекомендуются в течение 24 недель у реципиентов трансплантата печени. Может оказаться целесообразной более низкая доза рибавирина в начале лечения. В исследовании после трансплантации печени доза рибавирина подбиралась индивидуально, и большинство субъектов получали от 600 до 800 мг в день (см. раздел 5.1). Рекомендации по дозированию ингибиторов кальциневрина см. в разделе 4.5.

Пожилые

Коррекция дозы дасабувира у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2).

Почечная недостаточность

Коррекция дозы дасабувира не требуется для пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе (см. раздел 5.2). Для пациентов, которым требуется рибавирин, обратитесь к сводным характеристикам продукта рибавирина для получения информации о применении у пациентов с почечной недостаточностью.

Коррекции дозы дасабувира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) не требуется. Дасабувир не следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (классы В или С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

Детская популяция

Безопасность и эффективность дасабувира у детей младше 18 лет не установлены. Данных нет.

Способ введения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, предназначены для перорального применения. Пациентов следует проинструктировать о том, что таблетки следует проглатывать целиком (т. е. пациенты не должны жевать, разламывать или растворять таблетку). Для максимальной абсорбции таблетки дасабувира следует принимать во время еды, независимо от содержания жиров и калорий (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациенты с нарушением функции печени от умеренной до тяжелой степени (классы В или С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

Использование лекарственных средств, содержащих этинилэстрадиол, таких как те, которые входят в состав большинства комбинированных пероральных контрацептивов или противозачаточных вагинальных колец (см. разделы 4.4 и 4.5).

Ожидается, что совместное применение дасабувира с лекарственными средствами, которые являются сильными или умеренными индукторами ферментов, снизит концентрацию дасабувира в плазме и ослабит его терапевтический эффект (см. раздел 4.5). Примеры противопоказанных индукторов приведены ниже.

Индукторы ферментов:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал
- эфакиренз, невирапин, этравириин
- апалутамид, энзалутамид
- МИТОТАН
- рифампицин
- Зверобой (*зверобой продырявленный*)

Лекарственные препараты, являющиеся сильными ингибиторами CYP2C8, могут повышать концентрацию дасабувира в плазме, и их нельзя назначать одновременно с дасабувиром (см. раздел «Побочное действие»). Примеры противопоказанных ингибиторов CYP2C8 приведены ниже.

Ингибитор CYP2C8:

- гемфиброзил

Дасабувир вводят с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Информацию о противопоказаниях для омбитасвира/паритапревира/ритонавира см. в сводке характеристик продукта.

4.4 Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании

Общий

Дасабувир не рекомендуется применять в качестве монотерапии, его следует применять в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения гепатита С (см. разделы 4.2 и 5.1).

Риск печеночной декомпенсации и печеночной недостаточности у пациентов с циррозом

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших дасабувир в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с рибавирином и без него, сообщалось о декомпенсации печени и печеночной недостаточности, включая трансплантацию печени или летальные исходы. У большинства пациентов с такими тяжелыми исходами до начала терапии были признаки выраженного или декомпенсированного цирроза печени. Хотя причинно-следственную связь трудно установить из-за фонового запущенного заболевания печени, нельзя исключать потенциальный риск.

Дасабувир не следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (классы В или С по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

Для пациентов с циррозом печени:

- Следует проводить мониторинг клинических признаков и симптомов печеночной декомпенсации (таких как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен).
- Лабораторные исследования печени, включая определение уровня прямого билирубина, следует проводить исходно, в течение первых 4 недель от начала лечения и в дальнейшем по клиническим показаниям. Лечение следует прекратить у пациентов, у которых развиваются признаки печеночной декомпенсации.

возвышения ALT

Во время клинических испытаний дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с рибавирином или без него транзиторное повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось примерно у 1% пациентов (35 из 3039). Повышение АЛТ было бессимптомным и, как правило, возникало в течение первых 4 недель лечения без сопутствующего повышения билирубина и снижалось примерно в течение двух недель после начала лечения при продолжении приема дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с рибавирином или без него.

Эти повышения АЛТ значительно чаще встречались в подгруппе пациенток, принимавших этинилэстрадиолсодержащие лекарственные средства, такие как комбинированные оральные контрацептивы или противозачаточные вагинальные кольца (6 из 25 пациенток); (см. раздел 4.3). Напротив, частота повышения уровня АЛТ у субъектов, принимавших другие виды эстрогенов, которые обычно используются при заместительной гормональной терапии (например, пероральный и местный эстрадиол и конъюгированные эстрогены), была аналогична частоте, наблюдаемой у субъектов, не принимавших эстроген-содержащие препараты. примерно по 1% в каждой группе).

Пациенты, принимающие этинилэстрадиолсодержащие лекарственные средства (т.е. большинство комбинированных оральных контрацептивов или контрацептивных вагинальных колец), должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, только прогестиновые контрацептивы или негормональные методы) до начала дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. терапии (см. разделы 4.3 и 4.5).

Хотя повышение АЛТ, связанное с приемом дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира, протекает бессимптомно, пациентов следует проинструктировать о наблюдении за ранними предупреждающими признаками воспаления печени, такими как утомляемость, слабость, отсутствие аппетита, тошнота и рвота, а также за более поздними признаками, такими как желтуха и обесцвеченный кал, и немедленно обратиться к врачу при появлении таких симптомов. Рутинный мониторинг ферментов печени не требуется у пациентов без цирроза (о циррозе см. выше). Раннее прекращение может привести к лекарственной устойчивости, но последствия для будущей терапии неизвестны.

Беременность и одновременное применение с рибавирином

См. также раздел 4.6.

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность, чтобы избежать беременности у пациентов женского пола и женщин-партнеров пациентов-мужчин, когда дасабувир принимается в комбинации с рибавирином (дополнительную информацию см. в разделе «Побочное действие» и в разделе «Краткая характеристика препарата для рибавирина»).

Применение с такролимусом, сиролимусом и эверолимусом

Совместное применение дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с системным такролимусом, сиролимусом или эверолимусом повышает концентрацию иммунодепрессанта из-за ингибирования CYP3A ритонавиром (см. раздел «Побочное действие»). При одновременном применении дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с системным такролимусом наблюдались серьезные и/или опасные для жизни явления, аналогичный риск можно ожидать и при применении сиролимуса и эверолимуса.

Избегайте одновременного применения такролимуса или сиролимуса с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, за исключением случаев, когда польза превышает риски. Если такролимус или сиролимус используются вместе с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, рекомендуется соблюдать осторожность, а рекомендуемые дозы и стратегии мониторинга можно найти в разделе 4.5. Эверолимус нельзя использовать из-за отсутствия подходящей силы дозы для корректировки дозы.

Концентрации такролимуса или сиролимуса в цельной крови следует контролировать в начале и во время совместного применения с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, а дозу и/или частоту приема следует корректировать по мере необходимости. Пациентов следует часто контролировать на предмет любых изменений функции почек или побочных реакций, связанных с такролимусом или сиролимусом. Дополнительные инструкции по дозированию и мониторингу см. в кратком описании характеристик продукта такролимуса или сиролимуса.

Депрессия или психическое заболевание

В большинстве случаев сообщалось о случаях депрессии и, реже, о суицидальных мыслях и суицидальных попытках при применении дасабувира в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром или без него в комбинации с рибавирином. Хотя у некоторых пациентов в анамнезе были депрессия, психические заболевания и/или злоупотребление психоактивными веществами, нельзя исключить причинно-следственную связь с дасабувиром в сочетании с лечением омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром или без него. Следует соблюдать осторожность у пациентов с уже существующей депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе. Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть проинструктированы о необходимости сообщать лечащему врачу о любых изменениях в поведении или настроении, а также о любых суицидальных мыслях.

Генотип-специфическая активность

Информацию о рекомендуемых схемах лечения при различных генотипах ВГС см. в разделе 4.2. Относительно генотип-специфичной вирусологической и клинической активности см. раздел 5.1.

Эффективность дасабувира у пациентов с генотипами ВГС, отличными от генотипа 1, не установлена; дасабувир не следует использовать для лечения пациентов, инфицированных другими генотипами, кроме 1.

Одновременное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия против ВГС

Безопасность и эффективность дасабувира были установлены в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с рибавирином или без него. Совместное применение дасабувира с другими противовирусными препаратами не изучалось и поэтому не может быть рекомендовано.

Отступление

Эффективность дасабувира у пациентов, ранее получавших дасабувир или лекарственные средства с предполагаемой перекрестной устойчивостью, не была продемонстрирована.

Использование со статинами

Розувастатин

Ожидается, что дасабувир с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром увеличит экспозицию розувастатина более чем в 3 раза. Если в период лечения требуется лечение розувастатином, максимальная суточная доза розувастатина должна составлять 5 мг (см. раздел 4.5, таблица 2).

Питавастатин и флувастатин

Взаимодействие с питавастатином и флувастатином не изучалось. Теоретически ожидается, что дасабувир с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром увеличит экспозицию питавастатина и флувастатина. Рекомендуется временное прекращение приема питавастатина/флувастатина на время лечения омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Если в период лечения требуется лечение статинами, возможен переход на сниженную дозу правастатина/розувастатина (см. раздел 4.5, таблица 2).

Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ

Дасабувир рекомендуется в комбинации с паритапревиром/омбитасвиром/ритонавиром, и ритонавир может вызывать резистентность к ИП у пациентов с коинфекцией ВИЧ без продолжающейся антиретровирусной терапии. Пациентов с коинфекцией ВИЧ без супрессивной антиретровирусной терапии не следует лечить дасабувиром. Лекарственные взаимодействия необходимо тщательно учитывать при наличии коинфекции ВИЧ (подробности см. в разделе 4.5, таблица 2).

Атазанавир можно использовать в комбинации с дасабувиром с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром при одновременном применении. Следует отметить, что атазанавир следует принимать без ритонавира, поскольку ритонавир в дозе 100 мг 1 раз в сутки входит в состав фиксированной комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Комбинация влечет за собой повышенный риск гипербилирубинемии (включая желтуху глаз), особенно когда рибавирин входит в схему лечения гепатита С.

Дарунавир в дозе 800 мг один раз в сутки, если его вводить одновременно с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, можно использовать при отсутствии выраженной резистентности к ИП (экспозиция дарунавир снижена). Следует отметить, что дарунавир следует принимать без ритонавира, поскольку ритонавир в дозе 100 мг один раз в день входит в состав фиксированной комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Информацию об использовании ингибиторов протеазы ВИЧ, отличных от атазанавира и дарунавир, см. в Краткой характеристике препарата омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Экспозиция ралтегравира существенно увеличивается (в 2 раза). Комбинация не была связана с какими-либо особыми проблемами безопасности у ограниченного набора пациентов, получавших лечение в течение 12-24 недель.

Экспозиция рилпивирин значительно увеличивается (в 3 раза), когда рилпивирин назначается в комбинации с дасабувиром с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, с последующим возможным удлинением интервала QT. При добавлении ингибитора протеазы ВИЧ (атазанавир, дарунавир) воздействие рилпивирин может увеличиться еще больше, поэтому его применение не рекомендуется. Рилпивирин следует применять с осторожностью в условиях повторного мониторинга ЭКГ.

Другие ННИОТ, кроме рилпивирин (эфавиренз, этравирин и неврирапин), противопоказаны (см. раздел «Побочное действие»).

Реактивация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (ВГВ), некоторые из них с летальным исходом, во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия. Перед началом лечения всем пациентам необходимо провести скрининг на ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому им следует проводить мониторинг и лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Применение у больных сахарным диабетом

Диабетики могут испытывать улучшение контроля уровня глюкозы, что может привести к симптоматической гипогликемии, после начала противовирусного лечения ВГС прямого действия. Уровни глюкозы у пациентов с диабетом, начинающих противовирусную терапию прямого действия, следует тщательно контролировать, особенно в течение первых 3 месяцев, и при необходимости изменять принимаемые ими диабетические лекарственные средства. Врач, ответственный за лечение пациента с диабетом, должен быть проинформирован о начале противовирусной терапии прямого действия.

ЛАКТОЗА

Exviera содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общей недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот лекарственный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Дасабувир всегда следует вводить вместе с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. При совместном применении они оказывают взаимное влияние друг на друга (см. раздел 5.2). Следовательно, профиль взаимодействия соединений следует рассматривать как комбинацию.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с индукторами ферментов может привести к повышенному риску побочных реакций и повышению активности АЛТ (см. табл. 2).

Одновременное применение с этинилэстрадиолом может привести к повышению риска повышения уровня АЛТ (см. разделы 4.3 и 4.4). Противопоказания к применению индукторов ферментов приведены в разделе 4.3.

Фармакокинетические взаимодействия

Возможное влияние дасабувира на фармакокинетику других лекарственных средств

В естественных условиях исследования лекарственного взаимодействия оценивали чистый эффект комбинированного лечения, включая ритонавир. В следующем разделе описаны специфические транспортеры и метаболизирующие ферменты, на которые дасабувир влияет в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. См. Таблицу 2 для руководства относительно потенциальных лекарственных взаимодействий и рекомендаций по дозировке дасабувира, вводимого с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4

Для получения подробной информации см. краткую характеристику продукта омбитасвир/паритапревир/ритонавир. (см. также табл. 2).

Лекарственные препараты, перевозимые семейством OATP

Подробную информацию о субстратах OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1 см. в сводных характеристиках препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир (см. также Таблицу 2).

Лекарственные препараты, перевозимые BCRP

Дасабувир является ингибитором BCRP. *в естественных условиях.* Одновременное применение дасабувира с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром вместе с лекарственными средствами, являющимися субстратами BCRP, может повышать концентрацию этих субстратов-переносчиков в плазме крови, что может потребовать коррекции дозы/клинического мониторинга. К таким лекарственным средствам относятся сульфасалазин, иматиниб и некоторые статины (см. Таблицу 2). См. также Таблицу 2 для конкретных рекомендаций по розувастатину, который был оценен в исследовании лекарственного взаимодействия.

Лекарственные препараты, транспортируемые P-gp в кишечнике

Хотя дасабувир является *в пробирке* ингибитором P-gp, не наблюдалось значительных изменений в экспозиции субстрата P-gp, дигоксина, при применении дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Нельзя исключать, что дасабувир повышает системную экспозицию дабигатрана этексилата из-за ингибирования P-gp в кишечнике.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся путем глюкуронирования

Дасабувир является ингибитором UGT1A1. *в естественных условиях.* Одновременное применение дасабувира с лекарственными средствами, которые в основном метаболизируются UGT1A1, приводит к повышению концентрации таких лекарственных средств в плазме; для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом (например, левотироксина) рекомендуется рутинный клинический мониторинг. См. также Таблицу 2 для конкретных рекомендаций по ралтеграву и

бупренорфин, которые были оценены в исследованиях взаимодействия с наркотиками. Также было обнаружено, что дасабувир ингибирует UGT1A4, 1A6 и кишечный UGT2B7. *в пробирке* в естественных условиях соответствующие концентрации.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2C19

Совместное применение дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром может уменьшить экспозицию лекарственных средств, которые метаболизируются CYP2C19 (например, лансопризол, эзопрепризол, с-мефенитоин), что может потребовать коррекции дозы/клинического мониторинга. Субстраты CYP2C19, оцениваемые в исследованиях взаимодействия с лекарственными средствами, включают омепризол и эсциталопрам (таблица 2).

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2C9

Дасабувир, вводимый с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, не влиял на экспозицию варфарина, субстрата CYP2C9. Ожидается, что другие субстраты CYP2C9 (НПВП (например, ибупрофен), противодиабетические средства (например, глипепирид, глипизид) не потребуют коррекции дозы.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2D6 или CYP1A2

Дасабувир, вводимый с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, не влиял на экспозицию субстрата CYP2D6/CYP1A2 дулоксетина. Воздействие циклобензаприна, субстрата CYP1A2, было снижено. Для других субстратов CYP1A2 (например, ципрофлоксацина, циклобензаприна, теofilлина и кофеина) может потребоваться клинический мониторинг и коррекция дозы. Ожидается, что субстраты CYP2D6 (например, дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) не потребуют коррекции дозы.

Лекарственные препараты выводятся почками через транспортные белки.

Дасабувир не ингибирует переносчик органических анионов (OAT1) *в естественных условиях* что указывает на отсутствие взаимодействия с тенофовиром (субстрат OAT1). *В пробирке* исследования показывают, что дасабувир не является ингибитором переносчиков органических катионов (OCT2), переносчиков органических анионов (OAT3) или белков, высвобождающих множество лекарств и токсинов (MATE1 и MATE2K) в клинически значимых концентрациях.

Таким образом, не ожидается, что дасабувир повлияет на лекарственные препараты, которые в основном выводятся почками через эти переносчики (см. раздел 5.2).

Возможное влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дасабувира

Лекарственные препараты, ингибирующие CYP2C8

Одновременное применение дасабувира с лекарственными средствами, ингибирующими CYP2C8 (например, терифлуноמיד, деферасирокс), может повышать концентрацию дасабувира в плазме. Сильные ингибиторы CYP2C8 противопоказаны дасабувиру (см. раздел 4.3 и таблицу 2).

Индукторы ферментов

Ожидается, что совместное применение дасабувира с лекарственными средствами, которые являются умеренными или сильными индукторами ферментов, снизит концентрацию дасабувира в плазме и ослабит его терапевтический эффект. Противопоказания к применению индукторов ферментов представлены в разделе 4.3 и в таблице 2.

Дасабувир является субстратом P-gp и BCRP, а его основной метаболит M1 является субстратом OCT1. *в пробирке*. Ожидается, что ингибирование P-gp и BCRP не приведет к клинически значимому увеличению воздействия дасабувира (таблица 2).

Метаболит дасабувира M1 определяли количественно во всех исследованиях взаимодействия с лекарственными средствами. Изменения воздействия метаболита в целом соответствовали таковым, наблюдаемым при применении дасабувира, за исключением исследований с ингибитором CYP2C8, гемфиброзилом, где воздействие метаболита снижалось до 95%, и с индуктором CYP3A, карбамазепином, где воздействие метаболита снижалось только до 39%.

Пациенты, получавшие антагонисты витамина К

Поскольку функция печени может измениться во время лечения дасабувиром в сочетании с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Рекомендации по совместному применению дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром для ряда лекарственных средств представлены в таблице 2.

Если пациент уже принимает лекарственное средство (препараты) или начинает прием лекарственного средства во время приема дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира, для которых ожидается потенциальное лекарственное взаимодействие, следует провести коррекцию дозы сопутствующего лекарственного средства (препаратов) или соответствующий клинический мониторинг. учтено (табл. 2).

Если коррекция дозы сопутствующих лекарственных средств производится в связи с лечением дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, дозы следует корректировать после завершения приема дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира.

В таблице 2 представлено влияние отношения наименьших квадратов (90% доверительный интервал) на концентрацию дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира и сопутствующих лекарственных средств. Направление стрелки указывает направление изменения экспозиций ($C_{\text{Максимум}}$, и AUC) паритапревира, омбитасвира, дасабувира и совместно применяемого лекарственного препарата (\uparrow = увеличение более чем на 20%, \downarrow знак равно снижение более чем на 20%, \leftrightarrow знак равно без изменений или изменение менее 20%).

Это не эксклюзивный список. Дасабувир вводят с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Информацию о взаимодействии с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром см. в сводке характеристик продукта.

Таблица 2. Взаимодействие дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и другими лекарственными средствами

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	$C_{\text{Максимум}}$	AUC	Связана	Клинические комментарии
АМИНОСАЛИЦИЛАТЫ						
Сульфасалазин Механизм: BCRP ингибирование паритапревир, ритонавир и дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	Не изучено. Ожидал: \uparrow сульфасалазин				С осторожностью следует применять сульфасалазин. СОВМЕСТНО С дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА						
Дигоксин 0,5 мг разовая доза Механизм: P-gp ингибирование дасабувир, паритапревир, и ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	\leftrightarrow дигоксин	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1.01 (0,97-1,05)	Пока нет дозы необходима корректировка дигоксина, соответствующий мониторинг сыворотки уровень дигоксина рекомендуемые.
		\leftrightarrow дасабувир	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		\leftrightarrow омбитасвир	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		\leftrightarrow паритапревир	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
АНТИБИОТИКИ (СИСТЕМНОЕ ВВЕДЕНИЕ)						
	дасабу вир + омбитас вир/парат	\uparrow Сульфамет-оксазол,	1,21 (1,15-1,28)	1.17 (1,14-1,20)	1,15 (1.10-1.20)	Без коррекции дозы нужен для дасабувира +
		\uparrow триметоприм	1.17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1.19-1.31)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылки	AUC	Связана	Клинические комментарии
сульфамет- оксазол, триметоприм 800/160 мг дважды в день Механизм: увеличить в дасабувир возможно из-за к СУР2С8 ингибирование триметоприм	апревир/р итонавир	↑ дасабувир	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	нет данных	омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ омбитасвир	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	нет данных	
		↓ паритапревир	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	нет данных	
ПРОТИВОРАКОВЫЕ АГЕНТЫ						
апалутамид энзалутамид е Митотане Механизм: СУР3А4 индукция по апалутамид, энзалутамид или митотан.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	Не изучал. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир			Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).	
Иматиниб Механизм: BCRP ингибирование паритапревир, ритонавир и дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	Не изучено. Ожидал: ↑ иматиниб			Рекомендуется клинический мониторинг и более низкие дозы иматиниба.	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ						
Варфарин 5 мг разовая доза и другой витамин К антагонисты	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/р итонавир	↔ R-варфарин	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	При отсутствии изменений в фармакокинетики ождается варфарин, рекомендуется тщательный мониторинг МНО при весь витамин К антагонисты. Это связано с работой печени. изменения во время лечение с дасабувир + омбитасвир/паратпревир/ ритонавир
		↔ S-варфарин	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ дасабувир	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ омбитасвир	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ паритапревир	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
Дабигатран этексилат Механизм: кишечный Р- ингибирование gr ПО паритапревир и ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучено. Ожидал: ↑ дабигатрана этексилат				дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир может увеличить ПЛАЗМА КОНЦЕНТРАЦИИ дабигатрана этексилат. Используйте с осторожностью.
ПРОТИВОСУПОРНЫЕ СРЕДСТВА						
карбамаз- сосна 200 мг однократно повседневная с последующим 200 мг дважды повседневная Механизм: СУРЗА4 индукция по карбамазепи род.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↔ карба- мазепин	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
		↓ карбамаз сосна 10, 11- эпоксид	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ дасабувир	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27- 0,33)	нет данных	
		↓ омбитасвир	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	нет данных	
		↓ паритапревир	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	нет данных	
Фенобарбита Л Механизм: СУРЗА4 индукция по фенобарбита Л.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	Не изучал. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ паритапревир ↓ омбитасвир				Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
Фенитоин Механизм: СУРЗА4 индукция по фенитоин.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучал. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ паритапревир ↓ омбитасвир				Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
С- мефенитоин Механизм: СУР2С19 индукция по ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучал. Ожидал: ↓ S-мефенитоин				Возможно клиническое наблюдение и коррекция дозы нужно для С- мефенитоин.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ						
Эсциталопрам 10 мг разовая доза	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↔ да- циталопрам	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	нет данных	Коррекция дозы не требуется для эсциталопрам.
		↑ С- Десметил циталопрам	1,15 (1.10-1.21)	1,36 (1,03-1,80)	нет данных	
		↔ дасабувир	1.10 (0,95-1,27)	1.01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ омбитасвир	1.09 (1.01-1.18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ паритапревир	1.12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Дулоксетин	дасабу вир +	↓ дулоксетин	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	нет данных	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	С _{максимум}	AUC	С _{стадия}	Клинические комментарии
60 мг разовая доза	омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↔ дасабувир	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Коррекция дозы не требуется для дулоксетин.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ паритапревир	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревира/ ритонавира.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА						
Кетоконазол е 400 мг однократно повседневная Механизм: СУР3А4/Р- ингибирование гр по кетокконазол а также паритапревир/ ритонавир/ омбитасвир	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↑ кето- коназол	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	нет данных	Совместное использование противопоказан (см. Краткое описание продукта Характеристики для омбитасвир/паритапревир/ ритонавир).
		↑ дасабувир	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	нет данных	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	нет данных	
		↑ паритапревир	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	нет данных	
АНТИГИПЕРЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА						
Гемфиброзил 600 мг дважды повседневная Механизм: Увеличить в дасабувир экспозиция из-за СУР2С8 торможение и увеличить В паритапревир возможно из-за ОАТР1В1 ингибирование гемфиброзил.	дасабу вир + паритапр эвир/ ритонави р	↑ дасабувир	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	нет данных	Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
		↑ паритапревир	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	нет данных	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЫ						
Рифампицин Механизм: СУР3А4/СУ Р2С8 индукция по рифампицин.	дасабу вир + омбита свирь/пар итапреви р /ритонав ир	Не изучено. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
БИГУАНИДНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА						

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
Метформин 500 мг Разовая доза	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↓ метформин	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	нет данных	Без коррекции дозы нужен для метформина при совместном управлении с дасабувиром + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ дасабувир	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ омбитасвир	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ паритапревир	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ						
Амлодипин 5 мг разовая доза Механизм: СУРЗА4 ингибирование ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↑ амлодипин	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	нет данных	Снижение амлодипина дозу на 50% и наблюдать за пациентами на предмет клинические эффекты.
		↔ дасабувир	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ паритапревир	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
КОНТРАЦЕПТИВЫ						
Этинилэстра диол/ норгестимировать 0,035/0,25 м г один раз в день Механизм: возможно из-за к УГТ ингибирование паритапревир, омбитасвир а также дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↔ ЭТИНИЛ эстрадиол	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Этинилэстрадиол содержащие устные противозачаточные средства противопоказан (см. раздел 4.3).
		Метаболиты норгестимата:				
		↑ норгестрел	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ нор- эльгестромин е	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ дасабувир	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ омбитасвир	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
НИ- ЭТИДРОН (прогестин только таблетки) 0,35 мг однократно повседневная	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↔ нор- этидрон	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Коррекция дозы не требуется для норэтидрон или дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ дасабувир	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ паритапревир	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
ДИУРЕТИКИ						
Фуросемид 20 мг разовая доза Механизм: возможно из-за к УГТ1А1 ингибирование паритапревир, омбитасвир а также дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↑ фуросемид	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	нет данных	Мониторинг пациентов на предмет клинические эффекты; а снижение фуросемида может потребоваться доза до 50%.
		↔ дасабувир	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ омбитасвир	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревир/ ритонавира.
		↔ паритапревир	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылки	AUC	Связина	Клинические комментарии
ВГС ПРОТИВОВИРУСНЫЙ						
софосбувир 400 мг однократно повседневная Механизм: БКРП и П- ингибирование gp ПО паритапревир, ритонавир и дасабувир	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/р итонавир	↑ софосбувир	1,61 (1,38-1,88)	2.12 (1,91-2,37)	нет данных	Без коррекции дозы нужен для софосбувира при введении с дасабувиром + омбитасвир/паратпревир/ ритонавир.
		↑ ГС- ЗЗ1007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	нет данных	
		↔ дасабувир	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ омбитасвир	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ паритапревир	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
ТРАВЯНЫЕ ПРОДУКТЫ						
Сент-Джонс Суло (зверобой продырявленный) Механизм: СУРЗА4 индукция по Сент-Джонс суло.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	Не изучено. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир			Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ						
Общий комментарий о лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ, включая обсуждение различных схем антиретровирусной терапии, которые могут быть использованы, см. в разделе 4.4 (Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ) и в разделе «Краткая информация о характеристиках препарата омбитасвир/паратпревир/ритонавир».						
Атазанавир 300 мг однократно ежедневно (с учетом В ТО ЖЕ время)	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	↔ атазанавир	0,91 (0,84-0,99)	1.01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Рекомендуемая доза атазанавира составляет 300 мг без ритонавира в сочетание с дасабувир + омбитасвир/паратпревир/ ритонавир. Атазанавир должны быть введены в
		↔ дасабувир	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ омбитасвир	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74- 0,94)	0,89 (0,78-1,02)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	С _{пика}	AUC	С _{впадина}	Клинические комментарии
Механизм: Увеличить в паритапревир экспозиции может быть из-за к торможению ОАТР по атазанавир.		↑ паритапревир	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	одновременно с дасабувиром + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир. Ритонавир ДОЗА В омбитасвир/паритапревир/ ритонавир обеспечат атазанавир фармакокинетический улучшение. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревир/ ритонавира. Сочетание атазанавир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир + дасабувир повышение билирубина уровни, в частности когда рибавирин является частью гепатита С режим, см. разделы 4.4 и 4.8.
Атазанавир/ ритонавир 300/100 мг раз в день (администрировать Д В вечер) Механизм: Увеличить в паритапревир экспозиции может быть из-за к торможению ИЗ ОАТР1В1/Б 3 и СУРЗА по атазанавир и СУРЗА ингибирование В дополнительный ДОЗА ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/р итонавир	↔ атазанавир	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ дасабувир	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ омбитасвир	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ паритапревир	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылочные	AUC	Связь	Клинические комментарии
Дарунавир 800 мг однократно ежедневно (с учетом в то же время) Механизм: Неизвестный	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↓ дарунавир	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Рекомендуемая доза дарунавир составляет 800 мг 1 раз в сутки без ритонавир, когда администрируется на в то же время, как омбитасвир/паритапревир/ ритонавир + дасабувир (доза ритонавир в омбитасвир/паритапревир/ ритонавир обеспечат дарунавир фармакокинетический усовершенствование). Этот режим можно использовать при отсутствии обширная резистентность к ИП (т. е. отсутствие РМ, связанных с дарунавиром), см. также раздел 4.4. Дарунавир комбинированный С омбитасвир/паритапревир/ ритонавир + дасабувир не рекомендуется пациенты с выраженной резистентностью к ИП. Без коррекции дозы необходимо для дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔	1,10	0,94	0,90	
		↔ дасабувир	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↔ омбитасвир	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Дарунавир/ ритонавир 600/100 мг дважды в день Механизм: Неизвестный	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↔ дарунавир	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ дасабувир	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ омбитасвир	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Дарунавир/ ритонавир 800/100 мг раз в день (администрировать Д В вечер) Механизм: Неизвестный	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↑ дарунавир	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ дасабувир	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ омбитасвир	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
лопинавир / ритонавир	дасабу вир + омбитас вир/парит	↔ лопинавир	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки или 800/200 мг 1 раз в сутки противопоказаны.
		↔ дасабувир	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
400/100 мг дважды в день Механизм: Увеличить в паритапревир экспозиции может быть из-за к торможению ИЗ СУРЗА/эффлю Икс транспортеры по лопинавиру И ВЫШЕ ДОЗА ритонавир.	апревир/ ритонави р	↔ омбитасвир ↑ паритапревир	1.14 (1,01-1,28) 2.04 (1.30-3.20)	1.17 (1,07-1,28) 2.17 (1,63-2,89)	1,24 (1,14-1,34) 2,36 (1.00-5.55)	с дасабувиром и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир из-за увеличения воздействия паритапревир (см. Характеристики продукта омбитасвир/паритапревир/ ритонавир).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВИЧ: НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ						
Рилпивиринг 25 мг однократно повседневная управляемый В утро, с едой Механизм: СУРЗА ингибирование ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	↑ рилпивирин ↔ дасабувир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир	2,55 (2.08-3.12) 1,18 (1,02-1,37) 1.11 (1,02-1,20) 1.30 (0,94-1,81)	3,25 (2,80-3,77) 1.17 (0,99-1,38) 1.09 (1.04-1.14) 1,23 (0,93-1,64)	3,62 (3.12-4.21) 1.10 (0,89-1,37) 1,05 (1.01-1.08) 0,95 (0,84-1,07)	Совместное управление дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир с рилпивирин 1 раз в сутки должно быть только рассматривается у пациентов без известного QT- продление и без других QT- продлонгация ко- вводимый лекарственный товары. Если используется комбинация, повторная ЭКГ- мониторинг должен быть сделано, см. раздел 4.4. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревир/ ритонавира.
Эфавиренз/ эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумарат 600/300/200 мг один раз повседневная Механизм: возможный фермент индукция по эфавиренц.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	Совместное применение схем на основе эфавиренца (индуктора фермента) с паритапревиром/ритонавиром + дасабувиром приводило к повышению уровня АЛТ и, следовательно, к досрочному прекращению лечения. изучение.			Одновременное использование с эфавиренз, содержащий режимы противопоказано (см. раздел 4.3).	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылки	AUC	Связина	Клинические комментарии
Невирапин этравирин	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	Не изучено. Ожидал: ↓ дасабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Совместное использование противопоказано (см. раздел 4.3).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВИЧ: ИНГИБИТОР ПЕРЕДАЧИ ЦЕПИ ИНТЕГРАЗЫ						
Долутегравир 50 мг однократно повседневная Механизм: возможно из-за к УГТ1А1 ингибирование паритапревир, дасабувир а также омбитасвир и СУР3А4 ингибирование ритонавир	дасабуви р + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↑ долутегравир	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Без коррекции дозы требуется для долутегравира при введении с дасабувиром + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ дасабувир	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ омбитасвир	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ паритапревир	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
ралтегравир 400 мг дважды повседневная Механизм: УГТ1А1 ингибирование паритапревир, омбитасвир а также дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/ ритонави р	↑ ралтегравир	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Коррекция дозы не требуется для ралтегравира или дасабувира + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВИЧ: НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ						
Абакавир/ ламивудин 600/300 мг раз в день	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↔ абакавир	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	нет данных	Без коррекции дозы необходимо для абакавира или ламивудина, когда управляется с дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↓ ламивудин	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ дасабувир	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ омбитасвир	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ паритапревир	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
ЭМ-трицитабин/ тенофовир 200 мг однократно суточная/300 мг раз в день	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонави р	↔ ЭМ-трицитабин	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Коррекция дозы не требуется для эмтрицитабин/тенофовир и дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ тенофовир	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ дасабувир	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ омбитасвир	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ паритапревир	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
ИНГИБИТОР HMG CoA-РЕДУКТАЗЫ						
Розувастатин 5 мг однократно повседневная Механизм: OATP1B ингибирование паратпревир и БКРП ингибирование дасабувир паратпревир, и ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонавир	↑ розувастатин	7.13 (5.11-9.96)	2,59 (2.09-3.21)	0,59 (0,51-0,69)	Максимальная суточная доза розувастатина должна составлять 5 мг (см. раздел 4.4).
		↔ дасабувир	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ омбитасвир	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паратпревир/ ритонавира.
		↑ паритапревир	1,59 (1.13-2.23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
правастатин 10 мг однократно повседневная Механизм: OATP1B1 ингибирование паратпревир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонавир	↑ правастатин	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)		Уменьшить правастатин дозу на 50%.
		↔ дасабувир	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ омбитасвир	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паратпревир/ ритонавира.
		↔ паритапревир	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Флувастатин Механизм: OATP1B/BC Ингибирование РФП ПО паратпревир. питавастатин Механизм: OATP1B ингибирование паратпревир.	дасабу вир + омбитас вир/парат апревир/ ритонавир	Не изучал. Ожидал:				Одновременное использование с флувастатин и питавастатин не рекомендуется (см. раздел 4.4). временный приостановка флувастатин и питавастатин рекомендуется для продолжительность лечения. Если лечение статинами требуется во время период лечения, а перейти на уменьшенную дозу правастатина или можно розувастатин. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паратпревир/ ритонавира.
		↑ флувастатин	↑ питавастатин	↔ дасабувир	↔ омбитасвир	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ						
Циклоспорин 30 мг однократно ежедневный сингл доза Механизм: Влияет на циклоспорин из-за CYP3A4 ингибирование ритонавир и увеличить в паритапревир экспозиции может быть из-за K OATP/BCRP /P-gp ингибирование циклоспорин.	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/ ритонави р	↑ циклоспорин	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	При запуске со- администрация с дасабувир и омбитасвир/паратпревир/ ритонавир, дайте одну пятую от общей суточной дозы циклоспорина однократно ежедневно с омбитасвиром/ паратпревир/ритонавир. Контролировать циклоспорин уровней и откорректировать дозу и/или дозирование частота по необходимости. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паратпревир/ ритонавира.
		↓ дасабувир	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ омбитасвир	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ паратпревир	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Эверолимус 0,75 мг Разовая доза Механизм: Влияет на эверолимус из-за CYP3A4 ингибирование ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/ ритонави р	↑ эверолимус	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Совместное управление дасабувир + омбитасвир/паратпревир/ ритонавир с эверолимус не рекомендуется, потому что значительное увеличение эверолимуса экспозиции, которые не могут правильно дозировать с поправкой на доступную силу дозы.
		↔ дасабувир	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ омбитасвир	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ паратпревир	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Сиролимус 0,5 мг разовая доза Механизм: Влияет на сиролимус	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/ ритонави р	↑ Сиролимус	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Одновременное использование сиролимус с дасабувир + омбитасвир/паратпревир/ ритонавир не рекомендуется, если преимущества перевешивают риски (см. раздел 4.4). Если сиरोлимус
		↔ дасабувир	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ омбитасвир	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	С _{максим}	AUC	С _{стадина}	Клинические комментарии
ИЗ-за СУРЗА4 ингибирование ритонавир.		↔ паритапревир	1,18 (0,91-1,54)	1.19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	используется вместе с дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир, ввести сиролимус 0,2 мг 2 раза в неделю (каждые 3 или 4 дня в те же два дня каждую неделю). Сиролимус кровь концентрации должны контролировать каждые 4-7 дней до 3 последовательное корыто уровни показали стабильные концентрации сиролимуса. Сиролимус доза и/или дозировка частота должна быть корректируется по мере необходимости. 5 дней после завершения дасабувира + лечение омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром, дозу сиролимуса и частота дозирования до к приему дасабувира + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир следует возобновился вместе с рутинный мониторинг сиролимус кровь концентрации.
Такролимус 2 мг разовая доза Механизм: Влияет на	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/ ритонави р	↑ такролимус	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5- 71,7)	16,6 (13.0-21.2)	Одновременное использование такролимус с дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир не рекомендуется, если преимущества перевешивают
		↔ дасабувир	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1.01 (0,91-1,11)	
		↔ омбитасвир	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм из Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылки	AUC	Совпадения	Клинические комментарии
такролимус из-за СУРЗА4 ингибирование ритонавир.		↓ паритапревир	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	<p>риски (см. раздел 4.4).</p> <p>Если такролимус с дасабувир и используются омбитасвир/ паритапревир/ритонавир. одновременно, такролимус не следует назначать в день дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир. Начиная со следующего дня после дасабувира и начато применение омбитасвира/ паритапревир/ритонавира; возобновить прием такролимуса в сниженной дозе на основе такролимуса в крови концентрации. рекомендуемые дозировка такролимуса 0,5 мг каждые 7 дней.</p> <p>Такролимус весь концентрация в крови следует контролировать при инициации и на протяжении всего со- административация с дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ ритонавир и доза и/или дозирование частота должна быть скорректировано как нужный. На завершение дасабувир и лечение омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром, соответствующую дозу и частота дозирования такролимус должен быть руководствуясь оценкой крови такролимуса концентрации.</p>
ХЕЛАТОРЫ ЖЕЛЕЗА						
Деферазирокс	дасабу вир + омбитас вир/парат превир/ ритонави р	Не изучал. Ожидал: ↑ дасабувир				Деферазирокс может увеличить дасабувир воздействия и должны использоваться с осторожностью.

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАССЕЯНОМ СКЛЕРОСЕ						
терифлуноמיד е	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучал. Ожидал: ↑ дасабувир				Терифлуноמיד может увеличить дасабувир воздействия и должны использоваться с осторожностью.
опиоиды						
метадон 20-120 мг раз в день	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↔ Р- метадон	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Коррекция дозы не требуется для метадон и дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ С- метадон	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ омбитасвир/паритапревир и дасабувир (на основании перекрестное сравнение)				
бупренорфин д/ налоксон 4-24 мг/л- 6 мг однократно повседневная Механизм: СУР3А4 ингибирование ритонавир и ВСТ ингибирование паритапревир, омбитасвир а также дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↑ бу- пренорфин	2.18 (1,78-2,68)	2.07 (1,78-2,40)	3.12 (2.29-4.27)	Коррекция дозы не требуется для бупренорфин/налоксон е и дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↑ норбу- пренорфин	2.07 (1.42-3.01)	1,84 (1,30-2,60)	2.10 (1,49- 2,97)	
		↑ налоксон	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	нет данных	
		↔ омбитасвир/паритапревир и дасабувир (на основании перекрестное сравнение)				
МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ						
Каризопродол 250 мг Разовая доза Механизм: СУР2С19 индукция по ритонавир	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↓ Каризопродол	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	нет данных	Без коррекции дозы требуется для каризопродол; увеличивать доза, если клинически указано.
		↔ дасабувир	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ паритапревир	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Циклобензап рин 5 мг Разовая доза Механизм: снижаться возможно из-за на СУР1А2 индукция по ритонавир	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↓ циклобензап рин	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	нет данных	Нет коррекции дозы циклобензаприна. требуется; увеличьте дозу, если это клинически указано.
		↔ дасабувир	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ паритапревир	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ						
Парацетамол (дано как фиксированная доза)	дасабу вир + омбитас	↔ Парацетамол	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	нет данных	Коррекция дозы не требуется для парацетамол, когда

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	Ссылка	AUC	Связана	Клинические комментарии
Гидрокодон (парацетамол) 300 мг Разовая доза	вир/парит апревир/р итонавир	↔ дасабувир	1.13 (1,01-1,26)	1.12 (1,05- 1.19)	1,16 (1,08-1,25)	управляется с дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ ритонавир.
		↔ омбитасвир	1.01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ паритапревир	1.01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1.10 (0,97-1,26)	
Гидрокодон (как указано в фиксированная доза гидрокодон (парацетамол)) 5 мг разовая доза Механизм: СУР3А4 ингибирование ритонавир	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↑ гидрокод ОДИН	1,27 (1.14- 1.40)	1,90 (1,72- 2.10)	нет данных	Сокращение доза гидрокодона по 50% и/или клиническое мониторинг должен быть считается, когда управляется с дасабувир + омбитасвир/паритапревир /ритонавир.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПМППЫ						
Омепразол 40 мг однократно повседневная Механизм: СУР2С19 индукция по ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↓ омепразол	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	нет данных	По клиническим показаниям более высокие дозы омепразол должен быть использован. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревир/ ритонавира.
		↔ дасабувир	1.13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ омбитасвир	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ паритапревир	1.19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Эзомепразол Лансопразол Механизм: СУР2С19 индукция по ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучал. Ожидал: ↓ эзомепразол, лансопразол				По клиническим показаниям более высокие дозы эзомепразол/лансопразол оле может понадобиться.
СЕДАТИВНЫЕ/ГИПНОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА						
Золпидем 5 мг разовая доза	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↔ золпидем	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	нет данных	Коррекция дозы золпидема не требуется. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревир/ ритонавира.
		↔ дасабувир	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ омбитасвир	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ паритапревир	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Диазепам 2 мг разовая доза Механизм: СУР2С19	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↓ диазепам	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	нет данных	Без коррекции дозы требуется для диазепам; увеличить дозу, если клинически показано.
		↓ нордизепам	1.10 (1.03-1.19)	0,56 (0,45-0,70)	нет данных	
		↔ дасабувир	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	С _{максим}	AUC	С _{стадина}	Клинические комментарии
индукция по ритонавир		↔ паритапревир	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Алпразолам 0,5 мг разовая доза Механизм: СУРЗА4 ингибирование ритонавир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	↑ алпразолам	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	нет данных	Клинический мониторинг пациенты рекомендуемые. А снижение алпразолама дозу можно рассматривать на основании клинических ОТКЛИК. Без коррекции дозы необходимо для дасабувира + омбитасвира/паритапревира/ ритонавира.
		↔ дасабувир	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ паритапревир	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
гормоны щитовидной железы						
Левотироксин е Механизм: УГТ1А1 ингибирование паритапревир, омбитасвир а также дасабувир.	дасабу вир + омбитас вир/парит апревир/р итонавир	Не изучал. Ожидал: ↑ левотироксин				Клинический мониторинг и коррекция дозы могут потребоваться для левотироксин.

Лекарственный Товар/ Возможный Механизм ИЗ Взаимодействие	ДАЙТЕ Н С	ЭФФЕКТ	С _{максимума}	AUC	С _{впадина}	Клинические комментарии
<p>1. Лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки (вечером) также назначался с дасабувиром в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Влияние на С_{максимума} AUC ПППД и лопинавира была аналогична той, которая наблюдалась при назначении лопинавира/ритонавира 400/100 мг два раза в день с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром.</p> <p>2. Рилпивирин также принимался во время еды вечером и через 4 часа после ужина в сочетании с дасабувиром + омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром в исследовании. Эффект на экспозицию рилпивирин был аналогичен эффекту, наблюдаемому при приеме рилпивирин утром во время еды в сочетании с дасабувиром + омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром.</p> <p>3. Циклоспорин 100 мг отдельно и 30 мг вместе с дасабувиром + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Соотношение циклоспорина, нормализованное по дозе, показано для взаимодействия с дасабувиром + омбитасвиром/паритапревиром/ ритонавиром.</p> <p>4. С_{12h}:= концентрация через 12 часов после однократного приема эверолимуса.</p> <p>5. Сиролимус 2 мг вводили отдельно, 0,5 мг вводили с дасабувиром + омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Соотношение сиролимуса, нормализованное по дозе, показано для взаимодействия с омбитасвиром/паритапревиром/ ритонавиром + дасабувиром.</p> <p>6. С_{24h}:= концентрация через 24 часа после однократного приема циклоспорина, такролимуса или сиролимуса.</p> <p>7. Такролимус 2 мг вводили отдельно, а 2 мг вводили в комбинации с дасабувиром + омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Соотношение такролимуса, нормализованное по дозе, показано для взаимодействия с дасабувиром + омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром.</p> <p>8. Нормированные по дозе параметры для метадона, бупренорфина и налоксона.</p> <p>Примечание. Дозы дасабувира + омбитасвира/паритапревира/ритонавира составляли: омбитасвир 25 мг, паритапревир 150 мг, ритонавир 100 мг один раз в день и дасабувир 400 мг два раза в день или 250 мг два раза в день. Экспозиции дасабувира, полученные при применении препарата 400 мг и таблетки 250 мг, аналогичны. дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир вводили многократными дозами во всех исследованиях лекарственного взаимодействия, за исключением исследований лекарственного взаимодействия с карбамазепином, гемфиброзилом, кетоконазолом и сульфаметоксазол/триметоприм.</p>						

Детская популяция

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Следует соблюдать крайнюю осторожность, чтобы избежать беременности у пациентов женского пола и женщин-партнеров пациентов мужского пола, когда дасабувир используется с рибавирином. Значительные тератогенные и/или эмбриоцидные эффекты были продемонстрированы у всех видов животных, подвергшихся воздействию рибавирина; поэтому рибавирин противопоказан беременным женщинам и мужчинам-партнерам беременных женщин. Дополнительную информацию см. в сводке характеристик продукта для рибавирина.

Пациенты женского пола: Женщины детородного возраста не должны получать рибавирин, если они не используют эффективную форму контрацепции во время лечения рибавирином и в течение 4 месяцев после лечения.

Пациенты мужского пола и их партнерши: Либо пациенты мужского пола, либо их партнерши детородного возраста должны использовать форму эффективной контрацепции во время лечения рибавирином и в течение 7 месяцев после лечения.

Этинилэстрадиол противопоказан в комбинации с дасабувиром (см. раздел 4.3). См. дополнительную информацию о конкретных гормональных контрацептивах в разделах 4.3 и 4.4.

Беременность

Данные о применении дасабувира у беременных очень ограничены. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности желательно избегать применения дасабувира во время беременности.

При совместном применении рибавирина с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром действуют противопоказания в отношении применения рибавирина во время беременности (см. также Краткую характеристику препарата рибавирина).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли дасабувир и его метаболиты с грудным молоком человека. Имеющиеся фармакокинетические данные у животных показали экскрецию дасабувира и метаболитов с молоком (см. раздел 5.3). Из-за возможности побочных реакций на лекарственный препарат у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении лечения дасабувиром, принимая во внимание важность терапии для матери. Пациентам, получающим рибавирин, также следует ознакомиться с краткими характеристиками препарата рибавирина.

Плодородие

Данные о влиянии дасабувира на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных не выявили вредного воздействия на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Дасабувир не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентов следует информировать о том, что во время лечения дасабувиром в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и рибавирином сообщалось об утомлении (см. раздел «Побочное действие»).

4.8 Нежелательные эффекты

Резюме профиля безопасности

У субъектов, получавших дасабувир и комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином, наиболее частыми побочными реакциями (более чем у 20% субъектов) были утомляемость и тошнота. Доля субъектов, окончательно прекративших лечение из-за побочных реакций, составила 0,2% (5/2044), а 4,8% (99/2044) субъектов уменьшили дозу рибавирина из-за побочных реакций.

Табличный список побочных реакций

Сводка по безопасности основана на объединенных данных клинических испытаний фазы 2 и 3 у субъектов, получавших дасабувир и комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином или без него. Большинство нежелательных реакций, представленных в таблице 3, относились к степени тяжести 1 при приеме дасабувира и схемы, содержащие омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Побочные реакции перечислены ниже по классам систем органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 3. Побочные реакции, выявленные при применении дасабувира в комбинации с омбитасвиром/ паритапревиром/ритонавиром или омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и рибавирином

Частота	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин* N = 2044	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир N = 588
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Общий	анемия	
<i>Нарушения иммунной системы</i>		
Частота неизвестный	Анафилактические реакции	Анафилактические реакции
<i>Нарушения обмена веществ и питания</i>		
Необычный	обезвоживание	
<i>Психические расстройства</i>		
Очень распространенный	Бессонница	
<i>Желудочно-кишечные расстройства</i>		
Очень распространенный	Тошнота, Диарея	
Общий	Рвота	
<i>Гепатобилиарные расстройства</i>		
Частота неизвестный	Печеночная декомпенсация и печеночная недостаточность	Печеночная декомпенсация и печеночная недостаточность
<i>Заболевания кожи и подкожной клетчатки</i>		
Очень распространенный	Зуд	
Общий		Зуд
Редкий	ангионевротический отек	ангионевротический отек
<i>Общие расстройства и условия введения и места введения</i>		
Очень распространенный	Астения Усталость	

* Набор данных включает всех субъектов, инфицированных генотипом 1, в исследованиях фазы 2 и 3, включая субъектов с циррозом печени.
Примечание. Лабораторные отклонения см. в Таблице 4.

Описание отдельных побочных реакций

По сравнению с пациентами без цирроза печени у пациентов с компенсированным циррозом отмечалась повышенная частота непрямой гипербилирубинемии, когда рибавирин был частью схемы лечения.

Лабораторные отклонения

Изменения в выбранных лабораторных параметрах описаны в Таблице 4. Для упрощения представления представлена параллельная таблица; не следует проводить прямое сравнение испытаний, дизайн которых различается.

Таблица 4. Отдельные лабораторные отклонения от нормы, возникающие при лечении

Лабораторные параметры	САПФИР I и II	ЖЕМЧУГ II, III и IV	БИРЮЗОВЫЙ II (субъекты с циррозом печени)
	дасабувир и омбитасвир/паритапревир /ритонавир + рибавирин 12 недель N = 770 п (%)	дасабувир и омбитасвир/паритапревир /ритонавир 12 недель Nзнак равно509 п (%)	дасабувир и омбитасвир/паритапревир /ритонавир + рибавирин 12 или 24 недели Nзнак равно380 п (%)
АЛТ			
> 5-20 × ВГН* (степень 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × ВГН (4 степень)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
гемоглобин			
<100-80 г/л (2 степень)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 г/л (3 степень)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 г/л (класс 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Общий билирубин			
> 3-10 × ВГН (3 степень)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × ВГН (4 степень)	1/765 (0,1%)	0	0
* ВГН: верхняя граница нормы			

Повышение АЛТ в сыворотке

В объединенном анализе клинических исследований дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с рибавирином и без него у 1% субъектов уровень АЛТ в сыворотке превышал верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 5 раз после начала лечения. Поскольку частота таких повышений составила 26% среди женщин, одновременно принимающих препараты, содержащие этинилэстрадиол, такие препараты противопоказаны дасабувиру и омбитасвиру/паритапревиру/ритонавиру. При применении других типов системных эстрогенов, обычно используемых для заместительной гормональной терапии (например, эстрадиола и конъюгированных эстрогенов), не наблюдалось увеличения частоты повышения АЛТ. Повышение уровня АЛТ, как правило, было бессимптомным, обычно возникало в течение первых 4 недель лечения (в среднем 20 дней, диапазон 8-57 дней) и в большинстве случаев исчезало при продолжении терапии. Два пациента прекратили прием дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира из-за повышения активности АЛТ, в том числе один из них принимал этинилэстрадиол. Три прерванных приема дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира на срок от одного до семи дней, в том числе один на этинилэстрадиоле. Большинство этих повышений АЛТ были преходящими и оценивались как связанные с приемом дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира. Повышение уровня АЛТ, как правило, не было связано с повышением билирубина. Цирроз печени не был фактором риска повышения уровня АЛТ (см. раздел 4.4). Большинство этих повышений АЛТ были преходящими и оценивались как связанные с приемом дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира. Повышение АЛТ, как правило, не было связано с повышением билирубина. Цирроз печени не был фактором риска повышения уровня АЛТ (см. раздел 4.4). Большинство этих повышений АЛТ были преходящими и оценивались как связанные с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром. Повышение уровня АЛТ, как правило, не было связано с повышением билирубина. Цирроз печени не был фактором риска повышения уровня АЛТ (см. раздел 4.4).

Повышение сывороточного билирубина

У пациентов, получавших дасабувир и комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином, наблюдалось временное повышение уровня билирубина в сыворотке (преимущественно непрямо), связанное с ингибированием переносчиков билирубина OATP1B1/1B3 паритапревиром и гемолизом, вызванным рибавирином. Повышение билирубина возникало после начала лечения, достигая пика к 1-й неделе исследования и обычно исчезало при продолжении терапии. Повышение билирубина не было связано с повышением аминотрансфераз. Частота повышения непрямого билирубина была ниже среди субъектов, не получавших рибавирин.

Реципиенты трансплантата печени

Общий профиль безопасности у ВГС-инфицированных реципиентов трансплантата, которым вводили дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин (в дополнение к их иммунодепрессантам), был аналогичен таковому у пациентов, получавших дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин в клинической фазе 3. испытаний, хотя частота некоторых побочных реакций увеличилась. У 10 субъектов (29,4%) по крайней мере одно значение гемоглобина после исходного уровня было ниже 10 г/дл. 10 из 34 субъектов (29,4%) изменили дозу рибавирина в связи со снижением гемоглобина и 2,9% (1/34) имели

перерыв в приеме рибавирина. Изменение дозы рибавирина не повлияло на частоту УВО. 5 субъектам потребовался эритропэстин, всем из которых был назначен рибавирин в начальной дозе от 1000 до 1200 мг в день. Ни одному субъекту не делали переливание крови.

Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 был аналогичен профилю, наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Преходящее повышение общего билирубина более чем в 3 раза от ВГН (в основном непрямо) имело место у 17 (27,0%) пациентов; 15 из этих субъектов получали атазанавир. Ни у одного из субъектов с гипербилирубинемией не было сопутствующего повышения аминотрансфераз.

Субъекты, инфицированные GT1, с циррозом печени или без него с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD)

Дасабувир и комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином или без него оценивали у 68 пациентов с инфекцией генотипа 1 с циррозом или без него, которые имели тяжелую почечную недостаточность или терминальную почечную недостаточность (см. Раздел 5.1). Общий профиль безопасности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью был аналогичен профилю, наблюдаемому в предыдущих исследованиях фазы 3 у пациентов без тяжелой почечной недостаточности, за исключением того, что большей части пациентов потребовалось вмешательство из-за связанного с рибавирином снижения уровня гемоглобина в сыворотке. Средний исходный уровень гемоглобина составил 12,1 г/дл, а среднее снижение гемоглобина в конце лечения у пациентов, принимавших рибавирин, составило 1,2 г/дл. Тридцати девяти из 50 субъектов, получавших рибавирин, потребовалось прерывание приема рибавирина, а 11 из этих субъектов также получали эритропэстин. У четырех испытуемых уровень гемоглобина был < 8 г/дл. Двум субъектам сделали переливание крови. Неблагоприятные явления анемии не наблюдались у 18 субъектов, инфицированных GT1b, которые не получали рибавирин. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него также оценивали без рибавирина у 18 пациентов, инфицированных GT1a и GT4; никаких нежелательных явлений анемии у этих субъектов не наблюдалось.

Детская популяция

Безопасность дасабувира у детей и подростков в возрасте до 18 лет еще не установлена. Данных нет.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Здравоохранение специалистов просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальная система отчетности перечислены в [Приложение V](#).

4.9 Передозировка

Самая высокая задокументированная однократная доза дасабувира, введенная здоровым добровольцам, составила 2 г. Побочных реакций, связанных с исследуемым препаратом, или клинически значимых лабораторных отклонений не наблюдалось. В случае передозировки рекомендуется наблюдать за пациентом на наличие любых признаков или симптомов побочных реакций или эффектов и немедленно начинать соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты для системного применения; противовирусные препараты прямого действия, код АТС: J05AP09

Механизм действия

Дасабувир является нуклеозидным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы ВГС, кодируемой геном NS5B, который необходим для репликации вирусного генома.

Совместное применение дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром сочетает в себе три противовирусных препарата прямого действия с различными механизмами действия и непересекающимися профилями резистентности для воздействия на ВГС на нескольких этапах жизненного цикла вируса. Информацию о фармакологических свойствах омбитасвира/паритапревира/ритонавира см. в сводке характеристик продукта.

Активность в клеточных культурах и биохимических исследованиях

EC₅₀концентрация дасабувира в отношении штаммов генотипа 1a-H77 и 1b-Con1 в анализах культур клеток с репликоном ВГС составляла 7,7 и 1,8 нМ соответственно. Репликонная активность дасабувира ослаблялась в 12-13 раз в присутствии 40% плазмы крови человека. Среднее EC₅₀концентрация дасабувира против репликонов, содержащих NS5B, из группы изолятов генотипов 1a и 1b, ранее не подвергавшихся лечению, в анализе культуры клеток репликона ВГС составляла 0,77 нМ (диапазон от 0,4 до 2,1 нМ; n = 11) и 0,46 нМ (диапазон от 0,2 до 2 нМ; n = 10) соответственно. В биохимических исследованиях дасабувир ингибировал группу полимераз генотипов 1a и 1b со средним значением IC₅₀.₅₀значение 4,2 нМ (диапазон от 2,2 до 10,7 нМ; n=7).

Метаболит М1 дасабувира имел EC₅₀значения 39 и 8 нМ против штаммов генотипа 1a-H77 и 1b-Con1 в анализах клеточной культуры репликона HCV, соответственно, и активность метаболита М1 была ослаблена в 3-4 раза в присутствии 40% плазмы человека. Дасабувир показал сниженную активность в биохимических анализах против полимеразы NS5B из генотипов 2a, 2b, 3a и 4a HCV (IC₅₀значения в диапазоне от 900 нМ до >20 мкМ).

Сопротивление

В культуре клеток

Устойчивость к дасабувиру, обусловленная вариантами NS5B, отобранными в клеточной культуре или идентифицированными в клинических испытаниях фазы 2b и 3, была фенотипически охарактеризована в соответствующих репликонах генотипа 1a или 1b.

В генотипе 1a замены С316Y, М414Т, Y448Н, А553Т, G554S, S556G/R и Y561Н в NS5B HCV снижали чувствительность к дасабувиру. В репликоне генотипа 1a активность дасабувира была снижена в 21-32 раза за счет замен М414Т, S556G или Y561Н; от 152 до 261 за счет замен А553Т, G554S или S556R; и 1472- и 975-кратные замены С316Y и Y448Н соответственно. G558R и D559G/N наблюдались как замены, возникшие при лечении, но активность дасабувира в отношении этих вариантов не могла быть оценена из-за плохой способности к репликации. В генотипе 1b замены С316N, С316Y, М414Т, Y448Н и S556G в NS5B ВГС снижали чувствительность к дасабувиру. Активность дасабувира снижалась в 5 и 11 раз под действием С316N и S556G соответственно; 46-кратный от М414Т или Y448Н; и в 1569 раз заменой С316Y в репликоне генотипа 1b. Дасабувир сохранял полную активность в отношении репликонов, содержащих замены S282T в сайте связывания нуклеозидов, M423T в сайте нижнего большого пальца и P495A/S, P496S или V499A в сайте верхнего большого пальца.

Влияние исходных замен/полиморфизмов ВГС на ответ на лечение

Для изучения связи между исходными заменами/полиморфизмами NS3/4A, NS5A или NS5B был проведен объединенный анализ субъектов с генотипом 1 HCV-инфекции, которые получали дасабувир, омбитасвир и паритапревир с рибавирином или без него в клинических испытаниях фазы 2b и 3. и результаты лечения в этих рекомендуемых режимах.

В более чем 500 исходных образцах генотипа 1a в этом анализе наиболее часто наблюдаемыми вариантами, связанными с устойчивостью, были M28V (7,4%) в NS5A и S556G (2,9%) в NS5B. Q80K, несмотря на широко распространенный полиморфизм в NS3 (41,2% образцов), придает минимальную устойчивость к паритапревиру. Связанные с резистентностью варианты в аминокислотных позициях R155 и D168 в NS3 редко наблюдались (менее 1%) на исходном уровне. В более чем 200 исходных образцах генотипа 1b в этом анализе наиболее часто наблюдаемыми связанными с устойчивостью вариантами были Y93H (7,5%) в NS5A и С316N (17,0%) и S556G (15%) в NS5B. Учитывая низкие показатели вирусологической неудачи, наблюдаемые

при рекомендуемых схемах лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1a и 1b, наличие исходных вариантов, по-видимому, мало влияет на вероятность достижения УВО.

В клинических исследованиях

Из 2510 пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, получавших лечение по схемам, содержащим дасабувир, омбитасвир и паритапревир с рибавирином или без него (в течение 8, 12 или 24 недель) в клинических испытаниях фазы 2b и 3, в общей сложности 74 пациента (3%) испытали вирусологическая недостаточность (прежде всего постлечебный рецидив). Варианты, возникающие при лечении, и их распространенность в этих популяциях с вирусологической неудачей показаны в таблице 5. Среди 67 субъектов, инфицированных генотипом 1a, варианты NS3 наблюдались у 50 субъектов, варианты NS5A наблюдались у 46 субъектов, варианты NS5B наблюдались у 37 субъектов. и варианты лечения, возникшие в результате лечения, наблюдались во всех 3 лекарственных мишенях у 30 субъектов. У 7 субъектов, инфицированных генотипом 1b, варианты лечения, возникшие в результате лечения, наблюдались в NS3 у 4 субъектов, в NS5A у 2 субъектов и как в NS3, так и в NS5A у 1 субъекта.

Таблица 5. Аминокислотные замены, возникшие в результате лечения, в объединенном анализе дасабувира и омбитасвира/ паритапревира/ритонавира с применением и без применения схем рибавирина в клинических испытаниях фазы 2b и фазы 3 (N=2510)

Цель	Возникающие аминокислотные замены	Генотип 1a N=67_б % (н)	Генотип 1b N=7 % (н)
НС3	V55I _с	6 (4)	--
	Y56H _с	9 (6)	42,9 (3) _г
	I132V _с	6 (4)	--
	P155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168B	50,7 (34)	42,9 (3) _г
	D168I	7,5 (5)	--
	V36A _с , V36M _с , F43L _с , D168X, Э357K _с	< 5%	--
НС5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V _е	9 (6)	--
	Q30R _е	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	X58D, X58P, I93H	< 5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	K316I, M414T, G554S, C556P, G558P, D559G, D559N, I561X	< 5%	--

а. Наблюдается как минимум у 2 субъектов одного и того же подтипа.

б. N=66 для мишени NS5B.

в. Замены наблюдались в сочетании с другими возникающими заменами в положении NS3 R155 или D168.

д. Наблюдается в комбинации у субъектов, инфицированных генотипом 1b.

е. Наблюдается в сочетании у 6% (4/67) испытуемых.

Примечание. Следующие варианты были отобраны в клеточной культуре, но не появились после обработки: варианты NS3 A156T в генотипе 1a и R155Q и D168H в генотипе 1b; Варианты NS5A Y93C/H в генотипе 1a и L31F/V или Y93H в сочетании с L28M, L31F/V или P58S в генотипе 1b; и варианты NS5B Y448H в генотипе 1a и M414T и Y448H в генотипе 1b.

Стойкость замен, связанных с резистентностью

Стойкость аминокислотных замен, связанных с резистентностью к дасабувиру, омбитасвиру и паритапревиру, в NS5B, NS5A и NS3 соответственно оценивалась у субъектов, инфицированных генотипом 1a, в исследованиях фазы 2b. Варианты лечения дасабувиром M414T, G554S, S556G, G558R или D559G/N в NS5B наблюдались у 34 субъектов. Варианты лечения омбитасвиром M28T, M28V или Q30R в NS5A наблюдались у 32 субъектов. Возникшие при лечении варианты паритапревира V36A/M, R155K или D168V наблюдались в NS3 у 47 субъектов.

Варианты NS3 V36A/M и R155K и варианты NS5B M414T и S556G оставались обнаруживаемыми на 48-й неделе после лечения, тогда как вариант NS3 D168V и все другие варианты NS5B не наблюдались на 48-й неделе после лечения. Неделя 48. Из-за высоких показателей УВО при генотипе 1b не удалось установить тенденции персистенции вариантов, возникших после лечения, в этом генотипе.

Отсутствие обнаружения вируса, содержащего замену, связанную с устойчивостью, не означает, что устойчивый вирус больше не присутствует на клинически значимых уровнях. Долгосрочное клиническое влияние появления или персистенции вируса, содержащего дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир - замещения, связанные с резистентностью, на будущее лечение неизвестно.

перекрестная резистентность

Перекрестная устойчивость ожидается среди ингибиторов NS5A, ингибиторов протеазы NS3/4A и нуклеозидных ингибиторов NS5B по классам. Влияние предыдущего опыта лечения дасабувиром, омбитасвиром или паритапревиром на эффективность других ингибиторов NS5A, ингибиторов протеазы NS3/4A или ингибиторов NS5B не изучалось.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность дасабувира в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с рибавирином и без него оценивали в восьми клинических испытаниях фазы 3, в том числе в двух испытаниях исключительно с участием пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) с участием более 2360 пациентов с генотипом 1. хроническая инфекция гепатита С, как указано в таблице 6.

Таблица 6. Глобальные многоцентровые исследования фазы 3, проведенные с дасабувиром и омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с рибавирином или без него.

Испытание	Количество субъекты лечения	Генотип ВГС (ГТ)	Резюме дизайна исследования
Наивное лечение, без цирроза печени			
САПФИР I	631	GT1	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV Группа В: плацебо
ЖЕМЧУГ III	419	GT1b	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV Группа В: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
ЖЕМЧУГ IV	305	GT1a	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV Группа В: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
ГРАНАТ (Открой надпись)	166	GT1b	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (8 недель)
Пегинтеферон+рибавирин-опытный, без цирроза			
САПФИР II	394	GT1	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV Группа В: плацебо
ЖЕМЧУГ II (Открой надпись)	179	GT1b	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV Группа В: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
Нелеченные и получавшие пегинтеферон + рибавирин, с компенсированным циррозом печени			
БИРЮЗОВЫЙ II (Открой надпись)	380	GT1	Группа А: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV (12 недель) Группа В: дасабувир и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир + RBV (24 недели)

БИРЮЗОВЫЙ III
(Открой надпись)

60

GT1b

дасабувир и
омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12
недель)

Во всех восьми исследованиях доза дасабувира составляла 250 мг два раза в день, а доза омбитасвира/паритапревира/ритонавира — 25 мг/150 мг/100 мг один раз в день. Для субъектов, получавших рибавирин, доза рибавирина составляла 1000 мг в день для субъектов с массой тела менее 75 кг или 1200 мг в сутки для субъектов с массой тела более или равной 75 кг.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был основной конечной точкой для определения степени излечения ВГС в исследованиях фазы 3 и определялся как не поддающаяся количественному определению или неопределяемая РНК ВГС через 12 недель после окончания лечения (УВО12). Продолжительность лечения была фиксированной в каждом испытании и не зависела от уровня РНК ВГС у субъектов (алгоритм, не зависящий от ответа). Значения РНК ВГС в плазме измеряли во время клинических испытаний с использованием теста COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) для использования с системой High Pure (за исключением GARNET, в котором использовался тест COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0). Анализ системы High Pure имел нижний предел количественного определения (LLOQ) 25 МЕ на мл, а анализ AmpliPrep имел LLOQ 15 МЕ на мл.

Клинические испытания у взрослых, ранее не получавших лечения

SAPPHIRE-I – генотип 1, нелеченый, без цирроза

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое
Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 недель

Пролеченные субъекты (N = 631) имели средний возраст 52 года (диапазон: от 18 до 70 лет); 54,5% были мужчинами; 5,4% были черными; 15,2% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; 79,1% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 15,4% имели портальный фиброз (F2) и 8,7% - мостовидный фиброз (F3); 67,7% инфицированы ВГС генотипа 1a; 32,3% имели инфекцию ВГС генотипа 1b.

Таблица 7. УВО12 для пациентов с генотипом 1, ранее не получавших лечения, в SAPPHIRE-I

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV на 12 недель		
	н/н	%	95% ДИ
Общий СВР12	456/473	96,4	94,7, 98,1
ВГС генотип 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
ВГС генотип 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Результат для субъектов без SVR12			
ФЖ во время лечения ^a	1/473	0,2	
Рецидив	7/463	1,5	
Другой ^b	9/473	1,9	

- а. Подтвержденный ВГС \geq 25 МЕ/мл после РНК ВГС $<$ 25 МЕ/мл во время лечения, подтверждено 1 \log_{10} МЕ/мл увеличение РНК ВГС от надира, или РНК ВГС постоянно \geq 25 МЕ/мл в течение по крайней мере 6 недель лечения.
б. Другое включает досрочное прекращение приема препарата не из-за вирусологической неудачи и отсутствия значений РНК ВГС в окне УВО12.

Ни у одного субъекта с инфекцией ВГС генотипа 1b не наблюдалось вирусологической неудачи лечения, а у одного субъекта с инфекцией ВГС генотипа 1b наблюдался рецидив.

PEARL-III – генотип 1b, нелеченый, без цирроза

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, двойное слепое, контролируемое по схеме
Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирина или с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 недель

Пролеченные субъекты (N = 419) имели средний возраст 50 лет (диапазон: от 19 до 70); 45,8% были мужчинами; 4,8% были черными; 9,3% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; 73,3% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 20,3% имели портальный фиброз (F2) и 10,0% - мостовидный фиброз (F3).

Таблица 8. УВО12 для пациентов с генотипом 1b, ранее не получавших лечения, в исследовании PEARL III

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 12 недель					
	С РБВ			Без РБВ		
	Н/Н	%	95% ДИ	Н/Н	%	95% ДИ
Общий СВР12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Результат для субъектов без SVR12						
ФЖ во время лечения	1/210	0,5		0/209	0	
Рецидив	0/210	0		0/209	0	
Другой	0/210	0		0/209	0	

ЖЕМЧУЖИНА-IV-генотип 1a, ранее не получавший лечения, без цирроза печени

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, двойное слепое, контролируемое по схеме
Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирина или с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 недель

Пролеченные субъекты (N = 305) имели средний возраст 54 года (диапазон: от 19 до 70 лет); 65,2% были мужчинами; 11,8% были черными; 20,7% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; 86,6% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 18,4% имели портальный фиброз (F2) и 17,7% - мостовидный фиброз (F3).

Таблица 9. УВО12 для пациентов с генотипом 1a, ранее не получавших лечения, в исследовании PEARL IV

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 12 недель					
	С РБВ			Без РБВ		
	Н/Н	%	95% ДИ	Н/Н	%	95% ДИ
Общий СВР12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Результат для субъектов без SVR12						
ФЖ во время лечения	1/100	1,0		6/205	2,9	
Рецидив	1/98	1,0		10/194	5,2	
Другой	1/100	1,0		4/205	2,0	

ГРАНАТ - генотип 1b, ранее не получавший лечения, без цирроза печени.

Дизайн: открытый, односторонний, глобальный многоцентровый
Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 8 недель

Пролеченные субъекты (N = 166) имели средний возраст 53 года (диапазон: от 22 до 82 лет); 56,6% были женщинами; 3,0% были азиатами; 0,6% были черными; 7,2% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 6 000 000 МЕ/мл; у 9% был выраженный фиброз (F3) и у 98,2% была инфекция HCV генотипа 1b (по одному субъекту была инфекция генотипа 1a, 1d и 6).

Таблица 10. УВО12 для пациентов с генотипом 1b, ранее не получавших лечения, без цирроза печени

	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 8 недель Н/Н (%)
СВР ₁₂	160/163 (98,2)
95% ДИ _a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) _b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) _c

а. Рассчитано с использованием нормального приближения к биномиальному распределению

б. 1 пациент прекращен из-за несоблюдения режима лечения

в. Рецидив у 2/15 пациентов (подтвержденный уровень РНК ВГС \geq 15 МЕ/мл после лечения до или во время окна УВО₁₂ среди субъектов с уровнем РНК ВГС < 15 МЕ/мл при последнем наблюдении и не менее 51 дня лечения).

Клинические испытания на взрослых, получавших пегинтерферон + рибавирин

SAPPHIRE-II – генотип 1, опыт пег-ИФН+рибавирин, без цирроза

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое

Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 недель

Средний возраст получавших лечение субъектов (N = 394) составлял 54 года (диапазон: от 19 до 71 года); 49,0% ранее не отвечали на пег-ИФН/рибавирин; 21,8% были ранее частично ответившими на пег-ИФН/рибавирин; и 29,2% ранее были рецидивами пег-ИФН/рибавирина; 57,6% были мужчинами; 8,1% были черными; 20,6% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; 87,1% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 17,8% имели портальный фиброз (F2) и 14,5% - мостовидный фиброз (F3); 58,4% инфицированы ВГС генотипа 1a; 41,4% инфицированы ВГС генотипа 1b.

Таблица 11. УВО₁₂ для субъектов, инфицированных пегинтерфероном + рибавирином, инфицированных генотипом 1, в SAPPHIRE-II

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV для 12 недель		
	Н/Н	%	95% ДИ
Общий СВР₁₂	286/297	96,3	94,1, 98,4
ВГС генотип 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Пациенты, ранее не ответившие на пег-ИФН/рибавирин, ранее не ответившие на пег-ИФН/рибавирин.	83/87	95,4	91,0, 99,8
	36/36	100	100,0, 100,0
	47/50	94,0	87,4, 100,0
ВГС генотип 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Пациенты, ранее не ответившие на пег-ИФН/рибавирин, ранее не ответившие на пег-ИФН/рибавирин.	56/59	94,9	89,3, 100,0
	28/28	100	100,0, 100,0
	35/36	97,2	91,9, 100,0
Результат для субъектов без SVR₁₂			
ФЖ во время лечения	0/297	0	
Рецидив	7/293	2,4	
Другой	4/297	1,3	

Ни у одного субъекта с инфекцией ВГС генотипа 1b не наблюдалось вирусологической неудачи лечения, а у 2 субъектов с инфекцией ВГС генотипа 1b наблюдался рецидив.

PEARL-II – генотип 1b, опыт пег-ИФН+рибавирин, без цирроза

Дизайн: рандомизированный, глобальный многоцентровый, открытый, контролируемый по схеме

Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирина или с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 недель

Средний возраст получавших лечение субъектов (N = 179) составлял 57 лет (диапазон: от 26 до 70 лет); 35,2% ранее не отвечали на пег-ИФН/рибавирин; 28,5% были ранее частично ответившими на пег-ИФН/рибавирин; и 36,3% ранее были рецидивами пег-ИФН/рибавирина; 54,2% были мужчинами; 3,9% были черными; ; 12,8% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; 87,7% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 17,9% имели портальный фиброз (F2) и 14,0% - мостовидный фиброз (F3).

Таблица 12. УВО12 для пациентов с генотипом 1b, инфицированных пегинтерфероном + рибавирином, в исследовании PEARL II

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир на 12 недели					
	С РБВ			Без РБВ		
	н/н	%	95% ДИ	н/н	%	95% ДИ
Общий СВР12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Предыдущий пег-ИФН/РБВ нулевой ответ	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Предыдущий частичный пег-ИФН/РБВ	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
ответчик						
Предыдущий рецидив pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Результат для субъектов без SVR12						
ФЖ во время лечения	0/88	0		0/91	0	
Рецидив	0/88	0		0/91	0	
Другой	2/88	2.3		0/91	0	

Клинические испытания у пациентов с компенсированным циррозом печени

BURQUOISE-II – ранее не получавшие лечение или пегИФН + РБВ с компенсированным циррозом печени

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, открытое

Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в зависимости от массы тела в течение 12 или 24 недель

Пролеченные субъекты (N = 380) имели средний возраст 58 лет (диапазон: от 21 до 71 года); 42,1% не получали лечения, 36,1% ранее не отвечали на пег-ИФН/рибавирин; 8,2% ранее имели частичный ответ на пег-ИФН/рибавирин, 13,7% ранее были рецидивами пег-ИФН/рибавирина; 70,3% были мужчинами; 3,2% были черными; 14,7% имели количество тромбоцитов менее 90 x 10⁹/л; 49,7% имели альбумин менее 40 г/л; 86,1% имели исходные уровни РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 24,7% имели в анамнезе депрессию или биполярное расстройство; У 68,7% была инфекция ВГС генотипа 1a, у 31,3% была инфекция ВГС генотипа 1b.

Таблица 13. УВО12 для пациентов с компенсированным циррозом печени, инфицированных генотипом 1, ранее не получавших лечения или получавших пег-ИФН/рибавирин

Результат лечения	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV					
	12 недель			24 недели		
	Н/Н	%	КИ _а	Н/Н	%	КИ _а
Общий СВР12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
ВГС генотип 1а	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Наивное лечение	59/64	92,2		53/56	94,6	
Предыдущий регIFN/RBV ноль ОТВЕТЧИКИ	40/50	80,0		39/42	92,9	
Предыдущие пациенты с частичным ответом пег-ИФН/РБВ	11/11	100		10/10	100	
Ранее пегИФН/РБВ рецидивисты	14/15	93,3		13/13	100	
ВГС генотип 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Наивное лечение	22/22	100		18/18	100	
Предыдущий регIFN/RBV ноль ОТВЕТЧИКИ	25/25	100		20/20	100	
Предыдущие пациенты с частичным ответом пег-ИФН/РБВ	6/7	85,7		3/3	100	
Ранее пегИФН/РБВ рецидивисты	14/14	100		10/10	100	
Результат по субъектам без СВР12						
ФЖ во время лечения	1/208	0,5		3/172	1,7	
Рецидив	12/203	5,9		1/164	0,6	
Другой	4/208	1,9		2/172	1,21	

а. Для основных конечных точек эффективности (общая частота УВО12) используются доверительные интервалы 97,5%; 95% доверительные интервалы используются для дополнительных конечных точек эффективности (показатели УВО12 у субъектов, инфицированных ВГС генотипов 1а и 1b).

Частота рецидивов у субъектов с циррозом печени GT1a по исходным лабораторным значениям представлена в таблице 14.

Таблица 14. TURQUOISE-II: частота рецидивов по исходным лабораторным показателям через 12 и 24 недели лечения у субъектов с инфекцией генотипа 1а и компенсированным циррозом печени

	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с РБВ рука 12 недель	дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с РБВ 24-недельная рука
Количество респондеров в конце лечения	135	113
АФП* < 20 нг/мл, тромбоциты ≥ 90 x 10 ⁹ /л, И альбумин ≥ 35 г/л до лечения		
Да (для всех трех перечисленных выше параметров)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Нет (для любого из перечисленных выше параметров)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
* АФП = сывороточный альфа-фетопротеин		

У субъектов со всеми тремя благоприятными исходными лабораторными показателями (АФП < 20 нг/мл, тромбоциты ≥ 90 x 10⁹/л и альбумин ≥ 35 г/л), частота рецидивов была одинаковой у пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель.

БИРЮЗОВЫЙ-III: ранее не получавшие лечения или получавшие пегИФН + РБВ с компенсированным циррозом печени

Дизайн: глобальный многоцентровый, открытый

Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирина в течение 12 недель

60 пациентов были рандомизированы и пролечены, и 60/60 (100%) достигли УВО12. Основные характеристики показаны ниже.

Таблица 15. Основные демографические показатели в БИРЮЗОВОМ-III

Характеристики	N = 60
Возраст, средний (диапазон) лет	60,5 (26-78)
Мужской пол, n (%)	37 (61)
Предшествующее лечение ВГС:	
наивный, n (%)	27 (45)
Пег-ИФН + РБВ, n (%)	33 (55)
Исходный уровень альбумина, медиана г/л	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Исходное количество тромбоцитов, медиана (- 10 ⁹ /л)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
-90, n (%)	47 (78)

Объединенные анализы клинических испытаний

Стойкость отклика

В целом, 660 субъектов клинических испытаний Фазы 2 и 3 имели результаты определения РНК ВГС как для временных точек УВО12, так и для УВО24. Среди этих субъектов положительная прогностическая ценность УВО12 на УВО24 составила 99,8%.

Объединенный анализ эффективности

В клинических испытаниях фазы 3 1075 пациентов (в том числе 181 человек с компенсированным циррозом печени) получали рекомендованную схему (см. раздел 4.2). В таблице 16 показаны показатели УВО для этих субъектов.

У пациентов, получавших рекомендованный режим, 97% достигли УВО в целом (среди которых 181 пациент с компенсированным циррозом печени достиг УВО 97%), в то время как у 0,5% наблюдался вирусологический прорыв, а у 1,2% — рецидив после лечения.

Таблица 16. Показатели УВО12 для рекомендуемых схем лечения в разбивке по популяции пациентов

Продолжительность лечения	ВГС генотип 1b дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир		ВГС генотип 1a дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с РБВ	
	Без цирроз печени	С компенсированный цирроз печени	Без цирроз печени	С компенсированный цирроз печени
	12 недель	12 недель	12 недель	24 недели
наивное лечение	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN + RBV- опытный	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Предыдущий рецидив	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Предыдущий частичный ОТКЛИК	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Предыдущий нулевой ответ	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Другой пег-ИФН/РБВ неудачи	0	100% (18/18)+	0	0
ОБЩИЙ	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+ Другие типы неудач пег-ИФН/РБВ включают менее документированное отсутствие ответа, рецидив/прорыв или другую неудачу пег-ИФН.

Влияние коррекции дозы рибавирина на вероятность УВО

В клинических испытаниях фазы 3 91,5% субъектов не нуждались в корректировке дозы рибавирина во время терапии. У 8,5% пациентов, у которых дозу рибавирина корректировали во время терапии, частота УВО (98,5%) была сопоставима с показателями пациентов, которые сохраняли исходную дозу рибавирина на протяжении всего лечения.

БИРЮЗОВЫЙ-I: ранее не получавшие лечения или получавшие пегИФН + рибавирин с коинфекцией HCV GT1 или GT4/ВИЧ-1, без цирроза печени или с компенсированным циррозом

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, открытое
Уход: омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него совместно с рибавирином или без него в течение 12 или 24 недель

Рекомендации по дозированию у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 см. в разделе 4.2. Субъекты находились на стабильной схеме антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-1, которая включала усиленный ритонавиром атазанавир или ралтегравир, долутегравир (только часть 2) или дарунавир (только часть 1b и часть 2 GT4) - совместно с основным тенофовир плюс эмтрицитабин или ламивудин. Часть 1 исследования представляла собой пилотную когорту фазы 2, состоящую из 2 частей: части 1a (63 субъекта) и части 1b (22 субъекта). Часть 2 представляла собой когорту фазы 3, состоящую из 233 субъектов.

В части 1a все субъекты получали дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в течение 12 или 24 недель. Пролеченные субъекты (N = 63) имели средний возраст 51 год (диапазон: от 31 до 69 лет); 24% были черными; 19% имели компенсированный цирроз печени; 67% не получали лечения; 33% ранее не получали лечения пег-ИФН/РБВ; 89% имели инфекцию ВГС генотипа 1a.

В Части 1b все субъекты получали дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в течение 12 недель. Пролеченные субъекты (N = 22) имели средний возраст 54 года (диапазон: от 34 до 68 лет); 41% были черными; у 14% был компенсированный цирроз печени; 86% не получали лечения ВГС; у 14% предшествующее лечение pegIFN/RBV было безуспешным; 68% имели инфекцию ВГС генотипа 1a.

В Части 2 субъекты с HCV GT1 получали дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином или без него в течение 12 или 24 недель. Субъекты с HCV GT4 получили омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирином в течение 12 или 24 недель. Пролеченные субъекты (N = 233) имели средний возраст 49 лет (диапазон: от 26 до 69 лет); 10% были черными; у 12% был компенсированный цирроз печени; 66% были

нелеченный; у 32% предшествующее лечение pegIFN/RBV было безуспешным; 2% ранее не лечились софосбувиром.

В таблице 17 показан первичный анализ эффективности SVR12, проведенный у субъектов с коинфекцией HCV GT1/ВИЧ-1, которые получали режим, рекомендованный в Части 2 исследования TURQUOISE-I.

Таблица 17. Первичная оценка УВО12 для части 2, субъекты с коинфекцией ВГС GT1/ВИЧ-1 в БИРЮЗОВОМ-I

дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирина для 12 или 24 недели N = 200^a	
Конечная точка	
УВО12, н/н (%) [95% ДИ]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Результат для субъектов, не достигших УВО12	
Вирусологическая неудача во время лечения	1
Рецидив после лечения	1
Другой ^b	4
<p>а. Включает всех субъектов HCV GT1 в Части 2, за исключением субъектов группы G, которые не получали рекомендованный режим.</p> <p>б. Включает субъектов, прекративших участие в исследовании из-за неблагоприятного события, выбывших из-под наблюдения или выбывших из исследования, а также субъектов с реинфекцией.</p>	

Анализ эффективности, проведенные в других частях исследования, продемонстрировали столь же высокие показатели УВО12. В Части 1а УВО12 был достигнут у 29/31 (93,5%) субъектов в 12-недельной группе (95% ДИ: 79,3–98,2%) и у 29/32 (90,6%) субъектов в 24-недельной группе (95% ДИ: 75,8% – 96,8%). Был 1 рецидив в 12-недельной группе и 1 вирусологическая неудача лечения в 24-недельной группе. В части 1b УВО12 был достигнут у 22/22 (100%) субъектов (95% ДИ: 85,1%, 100%). В части 2 УВО12 был достигнут у 27/28 (96,4%) пациентов с коинфекцией HCV GT4/ВИЧ-1 (95% ДИ: 82,3%, 99,4%) без вирусологических неудач.

Таким образом, частота УВО12 у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 соответствовала частоте УВО12 в исследованиях фазы 3 у пациентов с моноинфекцией ВГС.

CORAL-I: ранее не получавшие лечения или получавшие pegIFN + рибавирин, инфицированные GT 1 или GT4, не менее 3 месяцев после трансплантации печени или 12 месяцев после трансплантации почки

Дизайн: рандомизированное, глобальное многоцентровое, открытое

Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 12 или 24 недель с или без рибавирина (доза, выбранная исследователем) для инфекции GT1 и GT4

У пациентов с трансплантацией печени, без цирроза и инфекции GT1 пациенты получали дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в течение 12-24 недель, с рибавирином и без него. Субъектам трансплантированной печени с циррозом были назначены дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV (GT1a в течение 24 недель [n=4], GT1b в течение 12 недель [n=2]). Субъектам с почечным трансплантатом и без цирроза печени вводили дозу в течение 12 недель (с RBV для GT1a [n=9], без RBV для GT1b [n=3]). Субъектам с трансплантацией печени и инфекцией GT4 вводили омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV (без цирроза в течение 12 недель [n=2] и с циррозом в течение 24 недель [n=1]). Доза рибавирина подбиралась индивидуально по усмотрению исследователя. , при этом большинство субъектов получают от 600 до 800 мг в качестве начальной дозы,

В общей сложности было пролечено 129 пациентов, 84 с GT1a, 41 с GT1b, 1 с GT1 другим, 3 с инфекцией GT4. В целом, 61% имели стадию фиброза F0-F1, 26% F2, 9% F3 и 4% F4. 61% имели предшествующий опыт лечения ВГС до трансплантации. Что касается иммунодепрессантов, то большинство испытуемых принимали такролимус (81%), а остальные — циклоспорин.

Среди всех субъектов GT1, перенесших трансплантацию печени, 111/114 (97,4%) достигли УВО12; с 2 рецидивами после лечения и 1 прорывом после лечения. Среди субъектов GT1, перенесших трансплантацию почки, 9/12 (75%) достигли УВО12; однако вирусологических неудач не было. Все 3 (100%) субъекта с инфекцией GT 4, перенесшие трансплантацию печени, достигли УВО12.

Клинические испытания у пациентов, получающих хроническую опиоидную заместительную терапию

В фазе 2, многоцентровом открытом исследовании с одной группой, 38 ранее не получавших лечения или получавших лечение пегИФН/рибавирина, пациенты без цирроза печени с инфекцией генотипа 1, получавшие стабильные дозы метадона (N=19) или бупренорфина с или без налоксона (N=19) получали дасабувир в течение 12 недель в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и рибавирином. Средний возраст получавших лечение субъектов был 51 год (диапазон: от 26 до 64 лет); 65,8% мужчин и 5,3% чернокожих. У большинства (86,8%) исходный уровень РНК ВГС составлял не менее 800 000 МЕ/мл, а у большинства (84,2%) была инфекция генотипа 1а; у 15,8% был портальный фиброз (F2) и у 5,3% был мостовидный фиброз (F3); и 94,7% ранее не лечились от ВГС.

В целом 37 (97,4%) из 38 субъектов достигли УВО12. Ни у одного субъекта не было вирусологической неудачи или рецидива во время лечения.

РУБИН-I; ранее не получавшие лечение или пег-ИФН + рибавирин с циррозом или без него, с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности (ТХПН)

Дизайн: многоцентровое, открытое
Уход: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV или без него в течение 12 или 24 недель

Тяжелая почечная недостаточность или терминальная почечная недостаточность включает 4-ю стадию ХБП, определяемую как рСКФ <30–15 мл/мин/1,73 м² или 5-я стадия ХБП определяется как <15 мл/мин/1,73 м² или требующих гемодиализа. Пролеченные субъекты (N = 68) имели средний возраст 58 лет (диапазон: 32-77 лет); 83,8% были мужчинами; 58,8% были черными; 73,5% субъектов были инфицированы HCV GT1a; 75,0% имели 5-ю стадию ХБП, а 69,1% находились на гемодиализе.

Шестьдесят четыре из 68 (94,1%) субъектов достигли УВО12. У одного субъекта произошел рецидив на 4-й неделе после лечения, 2 субъекта досрочно прекратили прием исследуемого препарата, а у 1 субъекта отсутствовали данные УВО12.

См. также Раздел 4.8 для обсуждения информации по безопасности для RUBY-I.

В другом открытом исследовании фазы 3b, оценивающим 12-недельный курс омбитасвира/паритапревира/ритонавира с дасабувиром или без него и без рибавирина у пациентов без цирроза печени, ранее не получавших лечения, у пациентов с генотипом 1а и 4 с ХБП 4 или 5 стадии (Ruby II), частота УВО12 составил 94,4% (17/18), ни у одного субъекта не наблюдалось вирусологической неудачи лечения или рецидива.

Детская популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований дасабувира и омбитасвира/паритапревира/ритонавира в одной или нескольких подгруппах детей при лечении хронического гепатита С (см. раздел 4.2 для получения информации о педиатрическом применении).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства комбинации дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром оценивались у здоровых взрослых субъектов и у пациентов с хроническим гепатитом С. В таблице 18 приведены средние значения $C_{\text{Максимум}}$ и AUC дасабувира в дозе 250 мг два раза в сутки с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром в дозе 25 мг/150 мг/100 мг один раз в сутки после многократного приема во время еды у здоровых добровольцев.

Таблица 18. Среднее геометрическое $C_{\text{Максимум}}$, AUC многократных доз дасабувира 250 мг два раза в день и омбитасвира/паритапревира/ритонавира 25 мг/150 мг/100 мг один раз в день с пищей у здоровых добровольцев

	$C_{\text{Максимум}}$(нг/мл) (CV%)	AUC (нг*ч/мл) (CV%)
Дасабувир	1030 (31)	6840 (32)

Поглощение

Дасабувир абсорбировался после перорального приема со средним $T_{\text{Максимум}}$ приблизительно от 4 до 5 часов. Воздействие дасабувира увеличивалось пропорционально дозе, а накопление было минимальным. Стабильное фармакокинетическое состояние дасабувира при совместном применении с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром достигается примерно через 12 дней после приема.

Эффекты еды

Дасабувир следует принимать во время еды. Все клинические испытания дасабувира проводились после приема с пищей.

Пища увеличивала экспозицию (AUC) дасабувира до 30% по сравнению с приемом натощак. Увеличение воздействия было одинаковым независимо от типа пищи (например, с высоким содержанием жира или с умеренным содержанием жира) или содержания калорий (примерно 600 ккал против примерно 1000 ккал). Для максимального всасывания дасабувир следует принимать во время еды независимо от содержания жира или калорий.

Распределение

Дасабувир сильно связывается с белками плазмы. Связывание с белками плазмы существенно не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Соотношение концентраций в крови и плазме у человека колебалось от 0,5 до 0,7, что указывает на преимущественное распределение дасабувира в плазме цельной крови. Дасабувир связывался с белками плазмы человека более чем на 99,5%, а основной метаболит M1 дасабувира на 94,5% в диапазоне концентраций от 0,05 до 5 мкг/мл. В равновесном состоянии отношение экспозиций M1 к дасабувиру составляет примерно 0,6. С учетом связывания белков и *in vitro* активности M1 против генотипа 1 ВГС, ожидается, что его вклад в эффективность будет аналогичен влиянию дасабувира. Кроме того, M1 является субстратом для переносчиков печеночного захвата семейства OATP и OAT1, и, таким образом, концентрация гепатоцитов и, таким образом, вклад в эффективность могут быть выше, чем у дасабувира.

Биотрансформация

Дасабувир преимущественно метаболизируется CYP2C8 и в меньшей степени CYP3A. После 400 мг¹⁴ Доза С-дасабувира у людей, неизмененный дасабувир был основным компонентом (примерно 60%) связанной с препаратом радиоактивности в плазме. В плазме было идентифицировано семь метаболитов. Наиболее распространенным метаболитом в плазме был M1, на который приходилось 21% связанной с лекарством радиоактивности (AUC) в кровотоке после однократной дозы; он образуется в результате окислительного метаболизма преимущественно CYP2C8.

Ликвидация

После приема дасабувира в комбинации с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром средний период полувыведения дасабувира из плазмы крови составлял приблизительно 6 часов. После 400 мг¹⁴ При приеме дозы С-дасабувира примерно 94% радиоактивности выводилось с фекалиями, а ограниченная радиоактивность (примерно 2%) - с мочой. Неизмененный дасабувир составлял 26,2%, а M1 — 31,5% от общей дозы в фекалиях. M1 выводится в основном путем прямой экскреции с желчью с участием UGT-опосредованной глюкуронизации и, в небольшой степени, окислительного метаболизма.

Дасабувир не ингибирует переносчик органических анионов (OAT1) в естественных условиях, как ожидается, не будет ингибировать переносчики органических катионов (OAT2), переносчики органических анионов (OAT3) или мультилекарства и токсины.

белки экстрезии (МАТЕ1 и МАТЕ2К) в клинически значимых концентрациях; поэтому дасабувир не влияет на транспорт лекарственных средств этими белками.

Особые группы населения

Пожилые

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе данных клинических исследований фазы 3, увеличение или уменьшение возраста на 10 лет по сравнению с 54 годами (средний возраст в исследованиях фазы 3) приведет к <10% изменению воздействия дасабувира. Информация о фармакокинетике у пациентов старше 75 лет отсутствует.

Пол или масса тела

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе данных клинических исследований фазы 3, у женщин уровень воздействия дасабувира примерно на 14–30% выше, чем у мужчин. Изменение массы тела на 10 кг по сравнению с 76 кг (средний вес в исследованиях фазы 3) приведет к изменению экспозиции дасабувира <10%.

Раса или этническая принадлежность

На основании популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований фазы 3 у субъектов азиатского происхождения экспозиция дасабувира была на 29–39 % выше, чем у субъектов неазиатского происхождения.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику комбинации омбитасвира 25 мг, паритапревира 150 мг и ритонавира 100 мг с дасабувиром 400 мг оценивали у пациентов с легким (КК: от 60 до 89 мл/мин), умеренным (КК: от 30 до 59 мл/мин) и тяжелой (КК: от 15 до 29 мл/мин) почечной недостаточностью по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек.

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени средние значения AUC дасабувира были выше на 21%, выше на 37% и выше на 50% соответственно. Значения AUC дасабувира M1 были на 6% ниже, на 10% ниже и на 13% ниже соответственно.

Изменения экспозиций дасабувира у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени не считаются клинически значимыми. Ограниченные данные о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности указывают на отсутствие клинически значимых изменений экспозиции также и в этой группе пациентов. Коррекция дозы дасабувира не требуется для пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику комбинации дасабувира 400 мг с омбитасвиром 25 мг, паритапревиром 200 мг и ритонавиром 100 мг оценивали у пациентов с легкой (Чайлд-Пью А), средней (Чайлд-Пью В) и тяжелой (Чайлд-Пью С) печеночной недостаточности по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени.

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени значения AUC дасабувира были на 17 % выше, на 16 % ниже и на 325 % выше соответственно. Значения AUC метаболита дасабувира M1 остались без изменений, на 57% ниже и на 77% выше соответственно. Связывание дасабувира и его метаболита M1 с белками плазмы существенно не отличалось у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению с контрольной группой (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8).

Детская популяция

Фармакокинетика дасабувира с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром у детей не изучалась (см. раздел «Побочное действие»).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Дасабувир не был генотоксичен в группе *изв пробирке* или *жив естественных условиях* анализы, включая бактериальную мутагенность, хромосомные aberrации с использованием лимфоцитов периферической крови человека и в *естественных условиях* микроядерные анализы крыс.

Дасабувир не был канцерогенным в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах до самой высокой протестированной дозы (2 г/кг/день), в результате чего AUC дасабувира примерно в 19 раз превышала таковую у людей при рекомендуемой дозе 500 мг (250 мг). мг два раза в день).

Точно так же дасабувир не был канцерогенным в 2-летнем исследовании на крысах до самой высокой испытанной дозы (800 мг/кг/день), в результате чего воздействие дасабувира было примерно в 19 раз выше, чем у людей при дозе 500 мг.

Дасабувир не оказывал влияния на жизнеспособность эмбриона и плода или на фертильность у грызунов и не проявлял тератогенного действия у двух видов. О неблагоприятном воздействии на поведение, воспроизводство или развитие потомства не сообщалось. Самая высокая протестированная доза дасабувира вызывала воздействие, в 16-24 раза (крыса) или 6-кратное (кролик) воздействие на человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе.

Дасабувир был преобладающим компонентом, обнаруженным в молоке лактирующих крыс, не влияя на грудных детенышей. Период полувыведения в молоке крыс был немного короче, чем в плазме, AUC была примерно в 2 раза больше, чем в плазме. Поскольку дасабувир является субстратом BCRP, его распределение в молоке может измениться, если этот переносчик ингибируется или индуцируется при совместном применении с другими лекарственными средствами. Материал, полученный из дасабувира, минимально переносился через плаценту у беременных крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список вспомогательных веществ

Ядро планшета

Микрокристаллическая целлюлоза (E 460(i))
Моногидрат лактозы
Коповидон
кроскармеллоза натрия
Коллоидный безводный диоксид кремния (E 551) Стеарат магния (E 470b)

Пленочное покрытие

Поли(виниловый спирт) (E 1203) Диоксид титана (E 171)
Макрогол (3350)
Тальк (E 553b)
Железа оксид желтый (E 172)
Железа оксид красный (E 172)
Железа оксид черный (E 172)

6.2 Несовместимости

Непригодный.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Это лекарственное средство не требует особых условий хранения.

6.5 Характер и содержимое контейнера

Блистерная упаковка из алюминиевой фольги из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ.

Размер упаковки 56 таблеток (мультиупаковка, содержащая 4 внутренние коробки по 14 таблеток в каждой).

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Людвигсхафен
Германия

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ЕС/1/14/983/001

9. ДАТА ПЕРВОГО РАЗРЕШЕНИЯ/ПРОДЛЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ

Дата первого разрешения: 15 января 2015 г.

Дата последнего продления: 26 сентября 2019 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Подробная информация об этом лекарственном средстве доступна на веб-сайте Европейского агентства по лекарственным средствам <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ(И), ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПАРТИЙНЫЙ ВЫПУСК**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ПОСТАВКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**
- С. ДРУГИЕ УСЛОВИЯ И ТРЕБОВАНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ**
- Д. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БЕЗОПАСНОГО И ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ(И), ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВЫПУСК ПАРТИИ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Людвигсхафен
ГЕРМАНИЯ

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ПОСТАВКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Лекарственный препарат, отпускаемый по рецепту ограниченного медицинского работника (см. Приложение I: Краткое описание характеристик препарата, раздел 4.2).

C. ПРОЧИЕ УСЛОВИЯ И ТРЕБОВАНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

-Периодические отчеты об обновлениях безопасности (PSUR)

Требования к подаче PSUR для этого лекарственного средства изложены в списке контрольных дат Союза (перечень EURD), предусмотренном статьей 107с(7) Директивы 2001/83/ЕС, и любыми последующими обновлениями, опубликованными на Европейском веб-сайте по лекарственным средствам. портал.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БЕЗОПАСНОГО И ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

-План управления рисками (ПУР)

Держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) должен осуществлять необходимые мероприятия по фармаконадзору и вмешательству, подробно описанные в согласованном ПУР, представленном в Модуле 1.8.2 регистрационного удостоверения, и любых согласованных последующих обновлениях ПУР.

Обновленный RMP должен быть представлен:

- По запросу Европейского агентства по лекарственным средствам;
- Всякий раз, когда система управления рисками модифицируется, особенно в результате получения новой информации, которая может привести к значительному изменению профиля пользы/риска, или в результате достижения важной вехи (фармаконадзор или минимизация риска).

-Обязанность проведения постразрешительных мероприятий

Держатель регистрационного удостоверения должен выполнить в установленные сроки следующие мероприятия:

Описание	Срок оплаты
Для оценки рецидива гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с дасабувиром, держатель регистрационного удостоверения должен провести и представить результаты проспективного исследования безопасности с использованием данных, полученных из когорты четко определенной группы пациентов, на основе согласованного протокола. Заключительный отчет об исследовании должен быть представлен:	4 кв. 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

МАРКИРОВКА И ЛИСТОК НА УПАКОВКЕ

А. МАРКИРОВКА

ИНФОРМАЦИЯ НА ВНЕШНЕЙ УПАКОВКЕ

Внешняя картонная упаковка мультиупаковки, содержащая 56 (4 упаковки по 14) таблеток, покрытых пленочной оболочкой, включая синюю коробку.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Ехвiега 250 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
дасабувир

2. ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ АКТИВНОМ ВЕЩЕСТВЕ (веществах)

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг дасабувира (в виде моногидрата натрия).

3. ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Также содержит лактозу. См. брошюру для получения дополнительной информации.

4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОДЕРЖАНИЕ

Мультиупаковка: 56 (4 упаковки по 14) таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

5. СПОСОБ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

Прочитайте листок-вкладыш перед использованием. Оральное
использование

Брать **один** таблетка утром.
Брать **один** таблетка вечером.

6. ОСОБОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ О ТОМ, ЧТО ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДОЛЖЕН ХРАНИТЬСЯ В НЕДОСТУПНОМ И НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Хранить в недоступном для детей месте.

7. ДРУГИЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ

8. СРОК ГОДНОСТИ

ОПЫТ

9. ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

10. ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УТИЛИЗАЦИИ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТАКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЕСЛИ НЕОБХОДИМО

11. ИМЯ И АДРЕС ВЛАДЕЛЕЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Людвигсхафен
Германия

12. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ЕС/1/14/983/001

13. НОМЕР ПАРТИИ

Много

14. ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПОСТАВКЕ

15. ИНСТРУКЦИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРИЛЕ

экспвиера

17. УНИКАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР - 2D ШТРИХКОД

2D-штрих-код с уникальным идентификатором включен.

18. УНИКАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР - ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

ПК:

Серийный номер:

НН:

ИНФОРМАЦИЯ НА ВНЕШНЕЙ УПАКОВКЕ

Внутренняя коробка мультиупаковки из 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой - без синей коробки

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Ехвiега 250 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
дасабувир

2. ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ АКТИВНОМ ВЕЩЕСТВЕ (веществах)

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг дасабувира (в виде моногидрата натрия).

3. ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Также содержит лактозу.

4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОДЕРЖАНИЕ

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой.
Компонент мультиупаковки, отдельно не продается.

5. СПОСОБ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

Прочитайте листок-вкладыш перед использованием. Оральное
использование

Брать **один** таблетка утром.
Брать **один** таблетка вечером.

6. ОСОБОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ О ТОМ, ЧТО ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДОЛЖЕН ХРАНИТЬСЯ В НЕДОСТУПНОМ И НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Хранить в недоступном для детей месте.

7. ДРУГИЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ

8. СРОК ГОДНОСТИ

ОПЫТ

9. ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

10. ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УТИЛИЗАЦИИ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТАКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЕСЛИ НЕОБХОДИМО

11. ИМЯ И АДРЕС ВЛАДЕЛЕЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Людвигсхафен
Германия

12. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ЕС/1/14/983/001

13. НОМЕР ПАРТИИ

Много

14. ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПОСТАВКЕ

15. ИНСТРУКЦИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРИЛЕ

эквивалента

17. УНИКАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР - 2D ШТРИХКОД

18. УНИКАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННЫЕ, ЧИТАЕМЫЕ ЧЕЛОВЕКОМ

МИНИМАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НА ПУЗЫРЯХ ИЛИ ПОЛОСАХ

БЛИСТЕРНАЯ ФОЛЬГА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Эксвиера 250 мг таблетки
дасабувир

2. НАИМЕНОВАНИЕ ОБЛАДАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННЫМ РАЗРЕШЕНИЕМ

Эббви (как логотип)

3. СРОК ГОДНОСТИ

ОПЫТ

4. НОМЕР ПАРТИИ

Много

5. ДРУГОЕ

В. ЛИСТОК-УПАКОВКА

Листовка-вкладыш: Информация для пациента

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Эксвиера 250 мг.

дасабувир



Это лекарство подлежит дополнительному наблюдению. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Вы можете помочь, сообщив о любых побочных эффектах, которые вы можете получить. См. в конце раздела 4 информацию о том, как сообщать о побочных эффектах.

Внимательно прочитайте всю эту брошюру, прежде чем начать принимать это лекарство, поскольку она содержит важную для вас информацию.

- Сохраните эту листовку. Возможно, вам придется прочитать ее еще раз.
- Если у вас есть дополнительные вопросы, обратитесь к своему врачу или фармацевту.
- Это лекарство было прописано только вам. Не передавайте его другим. Это может навредить им, даже если их признаки болезни такие же, как у вас.
- Если у вас возникнут какие-либо побочные эффекты, поговорите со своим врачом или фармацевтом. Это включает любые возможные побочные эффекты, не указанные в данном листке-вкладыше. См. раздел 4.

Что в этой листовке

1. Что такое Эксвиера и для чего она применяется
2. Что нужно знать, прежде чем принимать Эксвиеру
3. Как принимать Эксвиеру
4. Возможные побочные эффекты
5. Как хранить Эксвиеру
6. Содержимое упаковки и прочая информация

1. Что такое Эксвиера и для чего она применяется

Эксвиера содержит активное вещество дасабувир. Эксвиера — противовирусный препарат, используемый для лечения взрослых с хроническим (длительно текущим) гепатитом С (инфекционное заболевание, поражающее печень, вызываемое вирусом гепатита С).

Exviera работает, останавливая размножение вируса гепатита С и заражение новых клеток, тем самым удаляя вирус из вашей крови в течение определенного периода времени.

Таблетки Exviera не действуют сами по себе. Их всегда принимают с другим противовирусным препаратом, содержащим омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Некоторые пациенты также могут принимать противовирусное лекарство под названием рибавирин. Ваш врач обсудит с вами, какие из этих лекарств следует принимать вместе с Эксвиерой.

Очень важно, чтобы вы также прочитали листки-вкладыши для других противовирусных препаратов, которые вы принимаете вместе с Exviera. Если у вас есть какие-либо вопросы о ваших лекарствах, обратитесь к своему врачу или фармацевту.

2. Что нужно знать, прежде чем принимать Эксвиеру

Не принимайте Эксвиеру:

- Если у вас аллергия на дасабувир или какие-либо другие ингредиенты этого лекарства (перечислены в разделе 6). Если у вас
- есть проблемы с печенью от умеренных до тяжелых, кроме гепатита С.
- Если вы принимаете какие-либо лекарства, перечисленные в следующей таблице. Это связано с тем, что при одновременном приеме Эксвиеры и омбитасвира/паритапревира/ритонавира могут возникнуть серьезные или опасные для жизни последствия. Эти лекарства могут повлиять на действие Эксвиеры и омбитасвира/паритапревира/ритонавира, а Эксвиера и омбитасвир/паритапревир/ритонавир могут повлиять на действие этих других лекарств.

Лекарства, которые нельзя принимать вместе с Exviera	
Лекарство или активное вещество	Назначение лекарства
карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	для эпилепсии
эфавиренз, этравирин, невирапин	на ВИЧ-инфекцию
Апалутамид, энзалутамид	при раке простаты
лекарства, содержащие этинилэстрадиол, такие как те, которые содержатся в большинстве противозачаточных таблеток и вагинальных колец, используемых для контрацепции	для контрацепции
гемфиброзил	для снижения уровня холестерина и других жиров в крови
МИТОТАН	при некоторых опухолях надпочечников
рифампицин	при бактериальных инфекциях
Зверобой (<i>зверобой продырявленный</i>)	травяное лекарство от беспокойства и легкой депрессии. Это лекарство доступно без рецепта

Не принимайте Эксвиеру, если что-либо из вышеперечисленного относится к вам. Если вы не уверены, поговорите со своим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать Эксвиеру.

Предупреждения и меры предосторожности

Поговорите со своим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать Эксвиеру, если вы:

- имеют заболевание печени, отличное от гепатита С;
- имеете текущую или предыдущую инфекцию вирусом гепатита В, так как ваш врач может захотеть наблюдать за вами более внимательно.
- есть диабет. После начала приема Эксвиеры вам может потребоваться более тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и/или корректировка лекарств от диабета. Некоторые пациенты с диабетом испытывают низкий уровень сахара в крови (гипогликемия) после начала лечения такими препаратами, как Эксвиера.

При приеме Эксвиеры и омбитасвира/паритапревира/ритонавира сообщите своему врачу, если у вас есть следующие симптомы, так как они могут быть признаком ухудшения состояния печени:

- Почувствуйте тошноту (тошнота), вас тошнит (рвота) или потеря аппетита.
- Обратите внимание на пожелтение кожи или глаз.
- **Ваша моча темнее, чем обычно.**
- Путаница
- Обратите внимание на опухоль в области живота

Если что-либо из вышеперечисленного относится к вам (или вы не уверены), поговорите со своим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать Эксвиеру.

Сообщите своему врачу, если у вас есть история депрессии или психического заболевания. Сообщалось о депрессии, включая суицидальные мысли и поведение, у некоторых пациентов, принимавших это лекарство, особенно у пациентов с предшествующей историей депрессии или психических заболеваний или у пациентов, принимавших рибавирин вместе с этим лекарством. Вы или лицо, осуществляющее уход, также должны немедленно сообщать своему врачу о любых изменениях в поведении или настроении, а также о любых суицидальных мыслях, которые могут возникнуть у вас.

Анализ крови

Ваш врач проверит вашу кровь до, во время и после лечения препаратом Эксвиера. Это делается для того, чтобы ваш врач мог:

- Решите, какие другие лекарства вы должны принимать вместе с Эксвиерой и как долго.
- Подтвердите, помогло ли ваше лечение и свободны ли вы от вируса гепатита С.
- Проверьте наличие побочных эффектов Exviera или других противовирусных препаратов, которые ваш врач прописал вам для использования с Exviera (например, «омбитасвир/паритапревир/ритонавир» и «рибавирин»).

Дети и подростки

Не давайте Эксвиеру детям и подросткам младше 18 лет. Применение Эксвиеры у детей и подростков еще не изучалось.

Другие лекарства и Эксвиера

Сообщите своему врачу или фармацевту, если вы принимаете, недавно принимали или собираетесь принимать какие-либо другие лекарства.

Есть некоторые лекарства, которые **выне должен братьс** Эксвиерой - см. предыдущую таблицу «Лекарства, которые нельзя принимать с Эксвиерой».

Расскажите своему врачу или фармацевту перед приемом Эксвиеры, если вы принимаете какие-либо лекарства, указанные в таблице ниже. Врачу может потребоваться изменить дозу этих лекарств. Сообщите своему врачу или фармацевту, прежде чем принимать Эксвиеру, если вы также используете гормональные контрацептивы. См. раздел о контрацепции ниже.

Лекарства, о которых вы должны сообщить своему врачу, прежде чем принимать Эксвиеру	
Лекарство или активное вещество	Назначение лекарства
алпразолам, диазепам	при беспокойстве, панических атаках и проблемах со сном
циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус	для подавления иммунной системы
циклобензаприн, каризопродол	при мышечных спазмах
дабигатран	разжижать кровь
деферазирокс	помочь снизить уровень железа в крови
дигоксин, амлодипин	при проблемах с сердцем или высоким кровяном давлении
фуросемид	для накопления слишком большого количества жидкости в организме
гидрокодон	от боли
иматиниб	для лечения некоторых видов рака крови
левотироксин	при проблемах с щитовидной железой
дарунавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, рилпивирин	на ВИЧ-инфекцию
омепразол, лансопразол, эзомепразол	при язве желудка и других проблемах с желудком
розувастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин	для снижения холестерина в крови
s-мефенитоин	для эпилепсии
терифлуномид	для рассеянного склероза
сульфасалазин	для лечения и лечения воспалительных заболеваний кишечника или для лечения ревматоидного артрита
варфарин и другие подобные лекарства, называемые антагонистами витамина К*	разжижать кровь

* Вашему врачу может потребоваться увеличить частоту анализов крови, чтобы проверить, насколько хорошо ваша кровь может сворачиваться.

Если что-либо из вышеперечисленного относится к вам (или вы не уверены), поговорите со своим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать Эксвиеру.

Беременность и контрацепция

Эффекты Exviera во время беременности не известны. Эксвиера не следует применять во время беременности или у женщин детородного возраста, не использующих эффективные средства контрацепции.

- Вы или ваш партнер должны использовать эффективный метод контрацепции во время лечения. Противозачаточные препараты, содержащие этинилэстрадиол, нельзя использовать в сочетании с Эксвиерой. Спросите своего врача о лучшей контрацепции для вас.

Необходимы дополнительные меры предосторожности, если Эксвиера принимается вместе с рибавирином. Рибавирин может вызвать серьезные врожденные дефекты. Рибавирин остается в организме в течение длительного времени после прекращения лечения, поэтому необходима эффективная контрацепция как во время лечения, так и в течение некоторого времени после него.

- Существует риск врожденных дефектов, когда рибавирин назначается беременной женщине.
- Также может быть риск врожденных дефектов, если рибавирин принимает пациент мужского пола, чья партнерша беременеет.
- Внимательно прочитайте раздел «Контрацепция» листка-вкладыша рибавирина. Важно, чтобы и мужчины, и женщины читали информацию.
- Если вы или ваш партнер забеременеете во время лечения препаратом Эксвиера и рибавирином или в последующие месяцы, вы должны немедленно обратиться к врачу.

Грудное вскармливание

Вы не должны кормить грудью во время лечения препаратом Эксвиера. Неизвестно, проникает ли действующее вещество Эксвиеры (дасабувир) в грудное молоко.

Вождение и использование машин

Некоторые пациенты сообщали о чувстве сильной усталости при приеме Эксвиеры с другими лекарствами от гепатита С. Если вы чувствуете усталость, не садитесь за руль и не используйте какие-либо механизмы.

Эксвиера содержит лактозу

Если ваш врач сказал вам, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к врачу, прежде чем принимать это лекарство.

3. Как принимать Эксвиеру

Всегда принимайте это лекарство точно так, как сказал вам ваш врач. Проконсультируйтесь с вашим врачом или фармацевтом, если вы не уверены.

Таблетки Exvieria не действуют сами по себе. Их всегда принимают с другими противовирусными препаратами, такими как омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ваш врач может также дать вам противовирусное лекарство под названием рибавирин.

Сколько взять

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку два раза в день. Принимайте одну таблетку утром и одну таблетку вечером.

Как взять

- Принимать таблетки во время еды. Тип питания не важен. Глотайте
- таблетки целиком, запивая водой.
- Не разжевывайте, не раздавливайте и не ломайте таблетки, так как они могут иметь горький вкус.

Как долго принимать Эксвиеру

Вы будете принимать Exvieria в течение 8, 12 или 24 недель. Ваш врач скажет вам, как долго будет длиться ваше лечение. Не прекращайте прием Эксвиеры, если только ваш врач не скажет вам об этом. Очень важно пройти полный курс лечения. Это даст лекарствам наилучшие шансы избавиться от вирусной инфекции гепатита С.

Если вы приняли больше Эксвиеры, чем предусмотрено

Если вы случайно приняли дозу, превышающую рекомендуемую, вам следует немедленно обратиться к врачу или в ближайшую больницу. Держите упаковку с лекарством при себе, чтобы вы могли легко описать, что вы приняли.

Если вы забыли принять Эксвиеру

Важно не пропустить дозу этого лекарства. Если вы пропустите дозу, и это:

- **более 6 часов** до следующей дозы - примите пропущенную дозу вместе с едой как можно скорее. **Менее 6 часов** до следующей дозы - не принимайте пропущенную дозу, принимайте следующую дозу, как обычно, во время еды.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Если у вас есть дополнительные вопросы по применению этого лекарства, обратитесь к своему врачу или фармацевту.

4. Возможные побочные эффекты

Как и все лекарства, это лекарство может вызывать побочные эффекты, хотя они возникают не у всех.

Прекратите прием Эксвиеры и немедленно обратитесь к врачу или обратитесь за медицинской помощью, если произойдет любое из следующих явлений:

Побочные эффекты при приеме Эксвиеры с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром с рибавирином или без него:

Частота неизвестна: не может быть оценен на основе имеющихся данных

- Серьезные аллергические реакции, признаки могут включать: о
 - Затрудненное дыхание или глотание
 - Головокружение или предобморочное состояние, которое может быть связано с низким
 - кровяным давлением. Отек лица, губ, языка или горла.
 - **Сыпь и зуд кожи**
- Обострение проблем с печенью. Симптомы включают: о
 - Чувство тошноты (тошнота), тошнота (рвота) или потеря аппетита
 - Обратите внимание на пожелтение кожи или глаз
 - Ваша моча темнее, чем обычно
 - Путаница
 - Обратите внимание на опухоль в области живота.

Сообщите своему врачу или фармацевту, если заметите какой-либо из следующих побочных эффектов:

Побочные эффекты при приеме Эксвиеры с омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром:

Часто: может затронуть до 1 из 10 человек

- **Зуд.**

Редкий: может затронуть до 1 из 1000 человек

- Отек слоев кожи, который может затронуть любую часть тела, включая лицо, язык или горло, и может вызвать затруднение глотания или дыхания (ангионевротический отек)

Побочные эффекты при приеме Эксвиеры и омбитасвира/паритапревира/ритонавира с рибавирином: **Очень часто:** может затронуть более 1 из 10 человек

- Чувство сильной усталости (усталость)
- Чувство тошноты (тошнота)
- **Зуд**
- Проблемы со сном (бессонница)
- Чувство слабости или нехватки энергии (астения).
- Диарея

Общий: может затронуть до 1 из 10 человек

- Анемия (низкое количество эритроцитов). Рвота

Необычный: может затронуть до 1 из 100 человек

- обезвоживание

Редкий: может затронуть до 1 из 1000 человек

- Отек слоев кожи, который может затронуть любую часть тела, включая лицо, язык или горло, и может вызвать затруднение глотания или дыхания (ангионевротический отек)

Сообщение о побочных эффектах

Если у вас возникнут какие-либо побочные эффекты, поговорите со своим врачом или фармацевтом. Это включает любые возможные побочные эффекты, не указанные в данном листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о побочных эффектах напрямую через **национальная система отчетности** перечислены в [Приложение V](#). Сообщая о побочных эффектах, вы можете помочь предоставить больше информации о безопасности этого лекарства.

5. Как хранить Эксвиеру

Храните это лекарство в недоступном для детей месте.

Не используйте лекарство после истечения срока годности, указанного на упаковке после «EXP». Срок годности относится к последнему дню этого месяца.

Это лекарство не требует особых условий хранения.

Не выбрасывайте лекарства вместе со сточными водами или бытовыми отходами. Спросите своего фармацевта, как выбрасывать лекарства, которые вы больше не используете. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочая информация

Что содержит Эксвиера

- Каждая таблетка содержит 250 мг дасабувира (в виде моногидрата натрия).
- Другие ингредиенты:
 - Ядро таблетки: микрокристаллическая целлюлоза (E 460(i)), моногидрат лактозы, коповидон, кроскармеллоза натрия, коллоидный безводный диоксид кремния (E 551), стеарат магния (E 470b).
 - Оболочка таблетки: поливиниловый спирт (E 1203), титана диоксид (E 171), макрогол (3350), тальк (E 553b), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172) и железа оксид черный (E 172).

Как выглядит Эксвиера и что содержится в упаковке

Таблетки Эксвиера представляют собой овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой бежевого цвета, размером 14,0 мм x 8,0 мм, с маркировкой «AV2». Таблетки Эксвиера упакованы в блистеры из фольги по 2 таблетки. Каждая коробка содержит 56 таблеток (мультиупаковка, содержащая 4 внутренние коробки по 14 таблеток).

Владелец регистрационного удостоверения и производитель AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse
67061 Людвигсхафен
Германия

За любой информацией об этом лекарстве обращайтесь к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

**Бельгия/Бельгия/
Бельгия** Эббви СА
Тел/Тел: +32 10 477811

Литва
ЗАО «Аббви»
Тел.: +370 5 205 3023

Болгария
АбВи ЕООД

Люксембург/Люксембург
Эббви СА

Тел.: +359 2 90 30 430

Чешская Республика

ООО «Эббви»

Тел: +420 233 098 111

Дания

Эббви А/С

Тел: +45 72 30-20-28

Германия

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Тел.: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Тел.: +49 (0) 611 / 1720-0

Эстония

AbbVie OÜ

Тел: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Телефон: +30 214 4165 555

Испания

AbbVie Испания, SLU

Тел: +34 91 384 09 10

Франция

Эббви

Тел.: +33 (0)1 45 60 13 00

Хрватска

Эббви д.о.о.

Тел.: +385 (0)1 5625 501

Ирландия

Эббви Лимитед

Тел.: +353 (0)1 4287900

остров

Вистор хф.

Тел: +354 535 7000

Италия

Эббви Срл

Тел.: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd

Тел.: +357 22 34 74 40

Латвия

AbbVie SIA

Тел: +371 67605000

Бельгия/Бельгия

Тел/Тел: +32 10 477811

Мадьяроршаг

ЭбВи Кфт.

Тел.: +36 1 455 8600

Мальта

VJ Salomone Pharma Limited

Тел.: +356 22983201

Нидерланды

ЭббВи Б.В.

Тел.: +31 (0)88 322 2843

Норвегия

Эббви АС

Телефон: +47 67 81 80 00

Австрия

Эббви ГмбХ

Тел.: +43 1 20589-0

Польша

AbbVie Polska Sp. z oo

Тел.: +48 22 372 78 00

Португалия

Эббви, Лда.

Тел.: +351 (0)21 1908400

Румыния

ООО "Эббви"

Тел: +40 21 529 30 35

Словения

AbbVie Biofarmaceutvska družba doo

Тел.: +386 (1)32 08 060

Словацкая республика

ООО «Эббви»

Тел.: +421 2 5050 0777

Суоми/Финляндия

ЭббВи Оу

Пух/Тел: +358 (0)10 2411 200

Швеция

ЭббВи АБ

Тел.: +46 (0)8 684 44 600

Соединенное Королевство (Северная

Ирландия) AbbVie Deutschland GmbH & Co.

KG Тел.: +44 (0)1628 561090

Этот буклет последний раз редактировался в

Другие источники информации

Подробная информация об этом лекарстве доступна на веб-сайте Европейского агентства по лекарственным средствам:
<http://www.ema.europa.eu>.