МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗЕПАТИР®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-005060

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зепатир®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: гразопревир + элбасвир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: 100,00 мг гразопревира и 50,00 мг элбасвира

Вспомогательные вещества:

Натрия лаурилсульфат, коповидон, маннитол, кроскармеллоза натрия, натрия хлорид, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза 2910, витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Пленочное покрытие:

Опадрай II Бежевый 39K170006, воск карнаубский.

Состав Опадрая II Бежевого 39K170006: лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид черный.

ОПИСАНИЕ

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, с гравировкой «770» на одной стороне, гладкие на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство

КОД АТХ: J05AP54

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Зепатир® сочетает два противовирусных препарата прямого действия с различными механизмами и с неперекрывающимися профилями резистентности для воздействия на вирус гепатита С (ВГС) на различных стадиях жизненного цикла вируса.

128158

Элбасвир является ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона.

Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A ВГС, которая необходима для протеолитического расщепления кодируемого полипротеина ВГС (на зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и репликации вируса. В биохимическом исследовании гразопревир ингибировал протеолитическую активность энзимов рекомбинантной протеазы NS3/4A ВГС генотипов 1a, 1b, 2, 3 и 4a со значениями IC_{50} от 4 до 690 пмоль/л.

Противовирусная активность

Значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) элбасвира и гразопревира против полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5A или NS3 из стандартных последовательностей и клинических изолятов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Активность элбасвира и гразопревира в стандартных последовательностях и клинических изолятах в клетках репликонов для генотипов 1a, 1b, 3 и 4.

	Элбасвир	Гразопревир
Стандарт	EC_{50} нмоль/л	
Генотип 1a (H77)	0,004	0,4
Генотип 1b (con 1)	0,003	0,5
Генотип 3	0,14	35
Генотип 4 (ED43)	0,0003	0,3
Клинические изоляты	Медианные значения EC_{50} (диапазон) нмоль/л	
Генотип 1a	0,005 (0,003 – 0,009)[a]	0,8 (0,4 – 5,1)[e]
Генотип 1b	0,009 (0,005 – 0,01)[b]	0,3 (0,2 – 5,9)[c]
Генотип 3	0,02 (0,01 – 0,33)[c]	5,85 (2,1 – 7,6)[f]
Генотип 4	0,0007 (0,0002 – 34)[d]	0,2 (0,11 – 0,33)[a]
Количество протестированных изолятов: a=5, b=4, c=9, d=14, e=10, f=6		

Резистентность

В клеточной культуре

Репликоны ВГС со сниженной чувствительностью к гразопревиру и элбасвиру были выбраны в клеточной культуре для генотипов 1a, 1b, 3 и 4.

Для элбасвира: в репликонах ВГС генотипа 1a единичные замены аминокислот Q30D/E/H/R, L31M/V и Y93C/H/N в NS5A уменьшали противовирусную активность

128158

элбасвира в диапазоне от 6 до 2000 раз. В репликонах генотипа 1b единичные замены аминокислот L31F и Y93H в NS5A уменьшали противовирусную активность элбасвира в 17 раз. В репликонах генотипа 3 единичная замена Y93H в NS5A уменьшала противовирусную активность в 485 раз. В репликонах генотипа 4 единичные замены L30S, M31V, Y93H в NS5A уменьшали противовирусную активность элбасвира в диапазоне от 3 до 23 раз. В основном, в репликонах генотипов 1a, 1b и 4 комбинации замен, связанных с устойчивостью к элбасвиру, вели к дальнейшему уменьшению противовирусной активности элбасвира.

Для гразопревира: в репликонах ВГС генотипа 1a единичные замены аминокислот D168A/E/G/S/V в NS3 уменьшали противовирусную активность гразопревира в диапазоне от 2 до 81 раза. В репликонах генотипа 1b единичные замены аминокислот F43S, A156S/T/V и D168A/G/V в NS3 уменьшали противовирусную активность NS3 в диапазоне от 2 до 375 раз. В репликонах генотипа 3 единичные замены аминокислот N77S, V163I, Q168R и Q178R в NS3 уменьшали противовирусную активность гразопревира в диапазоне от 3 до 7 раз. В репликонах генотипа 4 единичные замены D168A/V в NS3 уменьшали противовирусную активность гразопревира в диапазоне от 110 до 320 раз. В основном, в репликонах генотипов 1a, 1b и 4 комбинации замен, связанных с устойчивостью к гразопревиру, вели к дальнейшему уменьшению противовирусной активности гразопревира.

В клинических исследованиях

По обобщенным данным клинических исследований 2 и 3 фазы у пациентов с вирусом генотипов 1 и 4, получавших терапию препаратом Зепатир®, или комбинацией гразопревир + элбасвир, с рибавирином или без рибавирина, был проведен анализ резистентности у 50 пациентов с вирусологической неудачей лечения, для которых были получены данные секвенирования (6 пациентов с вирусологической неудачей в ходе лечения, 44 - с рецидивом после лечения).

Замены аминокислот, возникшие во время терапии, были обнаружены в обеих лекарственных мишенях: для генотипа 1a - 23/37 (62%), для генотипа 1b - 1/8 (13%) и для генотипа 4 - 2/5 (40%).

Перекрестная резистентность

Элбасвир является активным *in vitro* при следующих заменах в NS5A, обуславливающих резистентность к другим ингибиторам NS5A: M28V и Q30L – генотип 1a, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C - генотип 1b, M31V - генотип 4. В основном, другие замены в NS5A, приводящие к резистентности к ингибиторам NS5A, могут также привести к

128158

резистентности к элбасвиру. Замены в NS5A, приводящие к резистентности к элбасвиру, могут уменьшать противовирусную активность других ингибиторов NS5A.

Гразопревир является активным *in vitro* при следующих заменах в NS3 генотипа 1a, обуславливающих резистентность к другим ингибиторам протеазы NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Гразопревир является активным *in vitro* при следующих заменах в NS3 генотипа 1b, обуславливающих резистентность к другим ингибиторам протеазы NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Некоторые замены в NS3 в положениях A156 и D168 приводят к уменьшению противовирусной активности гразопревира также как и к уменьшению противовирусной активности других ингибиторов протеазы NS3/4A.

Замены, связанные с резистентностью к ингибиторам NS5B, не влияли на активность элбасвира и гразопревира.

Устойчивость замен, связанных с резистентностью

Устойчивость замен в NS5A и NS3 при терапии элбасвиром и гразопревиром соответственно была оценена у пациентов с ВГС генотипа 1 в клинических исследованиях фазы 2 и 3, у которых вирус имел возникшие при терапии замены в терапевтических мишенях, а также в течение, по меньшей мере, 24 недель после терапии.

Замены в NS5A, возникшие во время терапии и связанные с резистентностью, были, в основном, более устойчивыми, чем связанные с резистентностью замены в NS3. Среди пациентов с ВГС генотипа 1 с одной или более заменами в NS5A, возникшими и связанными с резистентностью, данные замены становились неопределяемыми на 12 неделе наблюдения только у 5% пациентов (2/44) и у 0% пациентов (0/12) на 24 неделе наблюдения.

По данным популяционного секвенирования среди пациентов с ВГС генотипа 1 с одной или более заменами, возникшими во время терапии и связанными с резистентностью в NS3, данные замены становились неопределяемыми на 24 неделе наблюдения у 67% пациентов (10/15).

Ввиду ограниченного количества пациентов с ВГС генотипов 3 и 4 с заменами в NS5A, возникшими при терапии, и с заменами в NS3, связанными с резистентностью, не могли быть оценены тенденции к устойчивости замен, возникших при терапии, для данных генотипов.

128158

Воздействие полиморфизмов на исходном уровне на эффективность терапии

По обобщенным данным клинических исследований у пациентов, у которых был получен устойчивый вирусологический ответ на 12 неделе (УВО12) или вирусологическая неудача лечения, были оценены распространенность и влияние полиморфизмов NS5A (включая M/28T/A, Q/30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N) и полиморфизмов NS3 (замены в позициях 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 и 175), приводящих к уменьшению противовирусной активности элбасвира и гразопревира соответственно *in vitro* более чем в 5 раз. Наблюдаемая разница в ответе на терапию в зависимости от режима лечения в специфических популяциях при наличии или отсутствии NS5A или NS3 полиморфизмов на исходном уровне представлена в таблице 2.

Таблица 2. УВО у пациентов с ВГС генотипов 1a, 1b, 3 или у пациентов, ранее получавших терапию, с ВГС генотипа 4, с полиморфизмами NS5A или NS3 на исходном уровне.

	УВО12 по режимам лечения			
	Зепатир® 12 недель		Зепатир® + рибавирин 16 недель	
Популяция пациентов	Пациенты без полиморфизмов NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты без полиморфизмов NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS5A* на исходном уровне, % (n/N)
Генотип 1a[1]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
Генотип 1b[2]	99% (259/260)	92% (36/39)		
Генотип 3[4]	95% (21/22)	100% (3/3)		
	Пациенты без полиморфизмов NS3[3] на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS3[3] на исходном уровне, % (n/N)		
Генотип 4[5] (пациенты, ранее получавшие терапию)	86% (25/29)	100% (7/7)		

* NS5A полиморфизмы (приводящие к уменьшению активности элбасвира более чем в 5 раз) - M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N

[1] Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 1a с полиморфизмами NS5A на исходном уровне по обобщенным данным составила 7% (55/825)

[2] Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 1b с полиморфизмами NS5A на исходном уровне по обобщенным данным составила 14% (74/540)

[3] NS3 полиморфизмы при замене любой аминокислоты в позициях 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 и 175.

128158

[4] Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 3 с полиморфизмами NS5A на исходном уровне составила 12% (3/25). Пациенты с ВГС генотипа 3 получали совместную терапию с софосбувиром.
[5] Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 4 с полиморфизмами NS3 на исходном уровне по результатам обобщенных данных составила 19% (7/36)

Фармакокинетика

Всасывание

После приема препарата Зепатир® инфицированными ВГС пациентами пиковые плазменные концентрации элбасвира достигались при медианном значении времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) 3 часа (диапазон от 3 до 6 часов), для гразопревира - при медианном значении T_{max} 2 часа (диапазон от 30 мин до 3 ч). Абсолютная биодоступность элбасвира оценивалась равной 32% и гразопревира от 10 до 40%.

Влияние пищи на всасывание

При однократном приеме натощак препарата Зепатир® с высококалорийной пищей (900 ккал, 500 ккал из жира) здоровыми добровольцами $AUC_{0\text{-}inf}$ и C_{max} элбасвира снижались примерно на 11% и 15% соответственно, и $AUC_{0\text{-}inf}$ и C_{max} гразопревира возрастали примерно в 1,5 и 2,8 раз соответственно. Данные различия в экспозиции гразопревира и элбасвира не являются клинически значимыми, поэтому препарат Зепатир® можно принимать вне зависимости от типа пищи и времени ее приема.

Распределение

Элбасвир и гразопревир активно связываются (>99,9% и 98,8% соответственно) с белками плазмы крови. Элбасвир и гразопревир связываются с альбумином сыворотки крови и α1-кислым гликопротеином. Связывание с белками плазмы существенно не меняется у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Метаболизм

Элбасвир и гразопревир частично метаболизируются посредством окисления, в первую очередь ферментом CYP3A. Никаких других циркулирующих метаболитов элбасвира и гразопревира не было обнаружено в человеческой плазме.

Выведение

Кажущийся конечный период полувыведения составляет примерно 24 ч (24%) для 50 мг элбасвира и примерно 31 ч (34%) для 100 мг гразопревира у инфицированных ВГС пациентов.

1128158

Экскреция

Основным путем выведения элбасвира и гразопревира является выведение через кишечник: практически вся доза радиоактивно меченного препарата (>90%) была обнаружена в кале по сравнению с менее 1% препарата, обнаруженного в моче.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика элбасвира была близка к дозозависимой при приеме в диапазоне от 5 до 100 мг один раз в день. Фармакокинетические параметры гразопревира увеличивались сильнее при приеме в диапазоне от 10 до 800 мг один раз в день пациентами, инфицированными ВГС, чем при увеличении в зависимости от дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У не инфицированных ВГС пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2) без диализа значения AUC для элбасвира и гразопревира были выше на 86% и 65% соответственно по сравнению с не инфицированными ВГС пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ >80 мл/мин/1,73 м^2). Значения AUC элбасвира и гразопревира у не инфицированных ВГС пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, находящихся на диализе, были неизменны по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией. Концентрации элбасвира было невозможно определить количественно в образцах диализата. Менее 0,5% гразопревира было обнаружено в диализате после 4-часового сеанса диализа.

В популяционном фармакокинетическом анализе у инфицированных ВГС пациентов значения AUC элбасвира и гразопревира у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, находящихся на диализе, были выше на 25% и 10% соответственно, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести без диализа были выше на 46% и 40% соответственно по сравнению со значениями AUC элбасвира и гразопревира у пациентов без почечной недостаточности тяжелой степени тяжести.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У не инфицированных ВГС пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью, 5-6 баллов) равновесное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ элбасвира было ниже на 40%, а равновесное значение $AUC_{0\text{-}24}$ гразопревира было выше на 70% по сравнению со здоровыми добровольцами.

128158

У не инфицированных ВГС пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью, 7-9 баллов) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов) степеней тяжести значение AUC элбасвира было ниже на 28% и 12% соответственно, при этом равновесное значение AUC_{0-24} гразопревира увеличилось в 5 и 12 раз соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

Популяционный фармакокинетический анализ исследований 2 и 3 фазы у инфицированных ВГС пациентов показал, что равновесное значение AUC_{0-24} гразопревира увеличилось примерно на 65% у инфицированных ВГС пациентов с компенсированным циррозом (все класс А по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с инфицированными ВГС пациентами без цирроза, при этом равновесное значение AUC элбасвира было одинаковым.

Дети

Фармакокинетика препарата Зепатир® у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Пожилые пациенты

В популяционном фармакокинетическом анализе значения AUC элбасвира и гразопревира у пациентов старше 65 лет были выше на 16% и 45% соответственно по сравнению с более молодыми пациентами. Не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® в зависимости от возраста.

Раса

В популяционном фармакокинетическом анализе значения AUC элбасвира и гразопревира у пациентов монголоидной расы были выше на 15% и 50% соответственно по сравнению с европеоидной расой. Популяционные фармакокинетические оценки экспозиции гразопревира и элбасвира были сравнимы между пациентами европеоидной расы и афроамериканцами. Не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® в зависимости от расы или этнической принадлежности.

Пол

В популяционном фармакокинетическом анализе значения AUC элбасвира и гразопревира у женщин были выше на 50% и 30% соответственно по сравнению с мужчинами. Не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® в зависимости от пола.

Вес/ИМТ

В популяционном фармакокинетическом анализе не было отмечено влияния веса на фармакокинетику элбасвира. У пациентов с весом 53 кг значения AUC гразопревира были выше на 15% по сравнению с пациентами весом 77 кг. Данные различия не являются клинически значимыми для гразопревира. В связи с этим не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® в зависимости от веса/ИМТ.

1128158

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к элбасвиру, гразопревиру или любому другому из компонентов лекарственного препарата;
- У пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенями тяжести;
- Одновременное применение с ингибиторами полипептида 1В, транспортирующего органические анионы (OATP1B), такими как рифампицин, атазанавир, дарунавир, лопинавир, саквинавир, типранавир, кобицистат или циклоспорин;
- Одновременное применение с препаратами атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат;
- Одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 3А (CYP3A) или Р-гликопротеина (P-gp), такими как эфавиренз, фенитоин, карбамазепин, бозентан, этравирин, модафинил и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с коинфекцией ВГС и ВГВ (вирус гепатита В);
- Не рекомендуется одновременно применять с сильными ингибиторами CYP3A, такими как кетоконазол;
- Следует с осторожностью применять одновременно со следующими препаратами: дабигатрана этексилат, антагонисты витамина К, аторвастатин, розувастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, такролимус, сунитиниб.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Если препарат Зепатир® применяется совместно с рибавирином или софосбувиром, необходимо учитывать информацию, указанную в инструкциях по применению данных препаратов в разделах, посвященных контрацепции, диагностике беременности,

128158

беременности, грудному вскармливанию, фертильности (см. инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов для дополнительной информации).

Беременность

Нет достаточных данных и строго контролируемых исследований по применению препарата у беременных женщин. В доклинических исследованиях на крысах и кроликах не наблюдалось влияние на эмбриофетальное развитие при экспозициях гразопревира и элбасвира, превышающих рекомендованную клиническую дозу у людей. В связи с тем, что репродуктивные исследования на животных не всегда показательны в отношении эффектов у человека, препарат Зепатир® следует использовать во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Нет данных об экскреции препарата Зепатир® с грудным молоком у людей. Элбасвир и гразопревир экскретируются с молоком лактирующих крыс. Концентрации элбасвира были выше, а концентрации гразопревира были ниже в грудном молоке, чем в материнской плазме у крыс. Воздействие на постнатальное развитие не наблюдалось у крыс, после того как кормящие самки подверглись воздействию элбасвира и гразопревира.

Следует оценить пользу грудного вскармливания наряду с необходимостью лечения матери и возможными нежелательными явлениями у ребенка, связанными с лечением матери препаратом Зепатир® и ее основным заболеванием.

Фертильность

Нет данных о влиянии гразопревира и элбасвира на фертильность у человека. Не было обнаружено влияние на фертильность взрослых самок и самцов крыс при воздействии элбасвира и гразопревира в дозах, превышающих рекомендованную клиническую дозу у людей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Зепатир® должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ВГС.

Внутрь.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком и можно принимать независимо от приема пищи.

Рекомендованная доза препарата - одна таблетка один раз в день. В таблице 3 приведены рекомендованные режимы и продолжительность терапии.

128158

Таблица 3: Рекомендации по режиму дозирования и длительности приема препарата Зепатир® для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным циррозом или без цирроза печени (только класс А по классификации Чайлд-Пью).

Генотип ВГС	**Терапия и ее длительность**
1a	Препарат Зепатир® в течение 12 недель Применение препарата Зепатир® в течение 16 недель совместно с рибавирином[1] следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A, вызывающих по меньшей мере 5-кратное снижение активности элбасвира, для минимизации риска неэффективности лечения
1b	Препарат Зепатир® в течение 12 недель *(длительность терапии 8 недель может быть рассмотрена для пациентов с генотипом 1b[2], ранее не получавших терапию, и при отсутствии значительных признаков фиброза или цирроза[3])*
3	Препарат Зепатир® с софосбувиром в течение 12 недель[4]
4	Препарат Зепатир® в течение 12 недель Применение препарата Зепатир® в течение 16 недель совместно с рибавирином[1] следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000 МЕ/мл для минимизации риска неэффективности лечения.

[1] В клинических исследованиях доза рибавирина была рассчитана в зависимости от массы тела (< 66 кг - 800 мг/день, от 66 до 80 кг - 1000 мг/день, от 81 до 105 кг - 1200 мг/день, > 105 кг - 1400 мг/день) и разделена на две дозы, принимавшиеся вместе с пищей.
[2] Включая пациентов с известными подтипами генотипа 1, отличных от 1a или 1b.
[3] Пациенты без клинически значимых признаков фиброза или цирроза по результатам биопсии печени (METAVIR F0-F2) или по результатам неинвазивных исследований.
[4] Пациенты, ранее не получавшие терапию.

Для подробной информации по дозированию рибавирина и софосбувира обратитесь к соответствующей инструкции по применению.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата Зепатир® в срок до 16 часов от обычного времени приема необходимо принять препарат Зепатир® как можно скорее. Следующую дозу препарата Зепатир® необходимо принять в обычное время. Если прошло более 16 часов от

128158

обычного времени приема препарата Зепатир®, не принимать пропущенную дозу. Следующую дозу принять в обычное время. Нельзя принимать двойную дозу.

В случае развития рвоты в течение 4 часов после приема препарата дополнительную таблетку можно принять не позднее, чем за 8 часов до приема следующей дозы. Если рвота развивается позже, чем через 4 часа после приема препарата, прием дополнительной дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Нет необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности

Не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести (включая пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе).

Печеночная недостаточность

Не требуется коррекция дозы препарата Зепатир® у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью). Препарат Зепатир® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью).

Безопасность и эффективность препарата Зепатир® не была установлена у реципиентов трансплантата печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Зепатир® не установлена у детей и подростков в возрасте младше 18 лет. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Зепатир® оценивали на основании 3 плацебо-контролируемых исследований и 7 неконтролируемых клинических исследований 2 и 3 фазы с участием приблизительно 2000 пациентов, с хроническим гепатитом С и имеющих компенсированное заболевание печени (с циррозом или без него).

В клинических исследованиях наиболее частыми сообщенными нежелательными реакциями (частота более 10%) были утомляемость и головная боль. У менее 1% пациентов, получавших препарат Зепатир® совместно с рибавирином или без него, были серьезные нежелательные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1% пациентов, получавших препарат Зепатир® совместно с рибавирином или без него,

128158

полностью прекратили лечение из-за развития нежелательных реакций. Частота развития серьезных нежелательных реакций и прекращения приема препарата из-за развития нежелательных реакций у пациентов с компенсированным циррозом была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза.

При исследовании совместного применения элбасвира/гразопревира с рибавирином наиболее часто развивавшиеся нежелательные реакции при комбинированной терапии элбасвир/гразопревир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности рибавирина.

Таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов, принимавших препарат Зепатир® без рибавирина в течение 12 недель. Нежелательные реакции перечислены далее по классам систем органов и по частоте. Частота указана следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥1/1000 и < 1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) или очень редко (<1/10000).

Таблица 4: Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Зепатир®*.

Частота	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Снижение аппетита
Нарушения психики	
Часто	Бессонница, тревожность, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, диарея, запор, боль в верхних отделах живота, боль в животе, сухость во рту, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Зуд, алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Часто	Артралгия, миалгия

1128158

Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Усталость
Часто	Слабость, раздражительность

* На основании обобщенных данных для пациентов, принимавших препарат Зепатир® в течение 12 недель без рибавирина.

Описание отдельных нежелательных реакций

Отклонение лабораторных показателей от нормы

Изменения выбранных лабораторных показателей описаны в Таблице 5.

Таблица 5. Отклонения выбранных показателей от нормы, развившиеся после начала лечения

Лабораторные параметры	**Зепатир®** [1] **N=834 n (%)**
АЛТ (МЕ/л)	
5,1 – 10,0 × ВГН[2] (Степень 3)	6 (0,7%)
> 10,0 ×ВГН (Степень 4)	6 (0,7%)
Общий билирубин (мг/дл)	
2,6 – 5,0 × ВГН (Степень 3)	3(0,4%)
>5,0 × ВГН (Степень 4)	0

[1] На основании обобщенных данных для пациентов, принимавших препарат Зепатир® в течение 12 недель без рибавирина.

[2] ВГН: Верхняя граница нормы в соответствии с лабораторией, проводившей исследование.

Позднее увеличение активности АЛТ в сыворотке

Во время клинических исследований препарата Зепатир® с рибавирином или без рибавирина независимо от длительности терапии увеличение активности АЛТ (от нормальных уровней до превышающих ВГН в 5 раз) наблюдалось у менее 1% (13/1690) пациентов в основном во время или после 8 недели терапии (среднее время начала развития составляло 10 недель, в диапазоне от 6 до 12 недель). Эти поздние увеличения активности АЛТ обычно были бессимптомны. Большинство поздних увеличений активности АЛТ разрешались с продолжением терапии или после завершения терапии. Частота поздних увеличений активности АЛТ была выше у пациентов с высокой плазменной концентрацией гразопревира. Частота поздних увеличений активности АЛТ не зависела от длительности терапии. Цирроз печени не являлся фактором риска для поздних увеличений активности АЛТ. Увеличение активности АЛТ до активности в 2,5-5 раз, превышающей ВГН,

128158

наблюдалось у менее 1% пациентов, получавших препарат Зепатир® с рибавирином или без рибавирина, прекращения терапии по причине таких увеличений уровней АЛТ не потребовалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препаратом Зепатир® у человека ограничены. Специфический антидот отсутствует. В случае передозировки рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента на наличие любых признаков или симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующую симптоматическую терапию.

Гемодиализ не выводит элбасвир и гразопревир в связи с высоким сродством гразопревира и элбасвира к белкам плазмы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Зепатир®

Гразопревир является субстратом лекарственных транспортеров OATP1B. Одновременное применение препарата Зепатир® и ингибиторов OATP1B, которые могут привести к значительному увеличению плазменной концентрации гразопревира, противопоказано.

Элбасвир и гразопревир являются субстратами CYP3A и P-gp. Одновременное применение препарата Зепатир® с индукторами CYP3A или P-gp противопоказано, поскольку может уменьшить плазменные концентрации гразопревира и элбасвира, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта препарата Зепатир®.

Одновременное применение препарата Зепатир® с сильными ингибиторами CYP3A увеличивает плазменные концентрации элбасвира и гразопревира, и их одновременное применение не рекомендуется.

Ожидается, что одновременное применение препарата Зепатир® с ингибиторами P-gp будет иметь минимальный эффект на плазменные концентрации препарата Зепатир®. Нельзя исключить потенциальную способность гразопревира быть субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Влияние препарата Зепатир® на другие лекарственные препараты

Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами лекарственных транспортеров BCRP на кишечном уровне у человека и могут увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых субстратов BCRP. Элбасвир не является ингибитором CYP3A *in vitro*, гразопревир является слабым ингибитором CYP3A у человека. Одновременное применение с гразопревиром не приводило к клинически значимому увеличению экспозиции

128158

субстратов CYP3A, поэтому не требуется коррекция дозы субстратов CYP3A при одновременном применении с препаратом Зепатир®.

Элбасвир обладает минимальным ингибированием P-gp в кишечнике человека и не приводит к клинически значимому увеличению концентрации дигоксина (субстрат P-gp) при увеличении плазменной AUC на 11%. Гразопревир не является P-gp ингибитором на основании данных *in vitro*. Элбасвир и гразопревир не являются ингибиторами OATP1B у человека. На основании данных *in vitro* не ожидаются клинически значимые лекарственные взаимодействия с препаратом Зепатир® как с ингибитором других CYP энзимов, UGT1A1, эстераз (CES1, CES2, и CatA), транспортеров органических анионов (OAT)1 и OAT3, транспортера органических катионов (OCT)2. На основании данных *in vitro* не исключается возможность гразопревира ингибировать белок-переносчик желчных кислот (BSEP). Маловероятно, что многократный прием элбасвира и гразопревира (на основании данных *in vitro)* приведет к индуцированию метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся посредством CYP изоформ.

Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К

В связи с тем, что во время лечения препаратом Зепатир® функция печени может меняться, рекомендуется проводить тщательный мониторинг значения международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние терапии лекарственными препаратами прямого противовирусного действия (ППД) на лекарственные препараты, метаболизирующиеся печенью.

Слабое ингибирование CYP3A гразопревиром может увеличивать концентрацию субстратов CYP3A. Также плазменные концентрации препаратов, которые являются субстратами CYP3A, могут уменьшаться при улучшении функции печени при терапии препаратами ППД, что связано с элиминацией ВГС. Следовательно, во время терапии может потребоваться тщательный мониторинг и коррекция дозы субстратов CYP3A с узким терапевтическим индексом (например, ингибиторов кальциневрина) ввиду изменения концентраций лекарственных препаратов (см. Таблицу 6).

Взаимодействия между препаратом Зепатир® и другими лекарственными препаратами

В Таблице 6 представлены установленные или потенциальные лекарственные взаимодействия. Стрелки “↑” (вверх) или “↓” (вниз) указывают изменение экспозиции, которое требует мониторинга или корректировки дозы препарата, или одновременное применение не рекомендуется или противопоказано. Клинически незначимые изменения экспозиции отмечены стрелкой “↔”.

128158

Лекарственные взаимодействия описаны по данным исследований, проведенных с препаратом Зепатир®, его индивидуальными компонентами (элбасвир и гразопревир), или являются возможными лекарственными взаимодействиями, которые могут возникнуть при приеме препарата Зепатир®. Таблица не содержит всю возможную информацию.

Таблица 6. Взаимодействие и рекомендации по применению с другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим областям	**Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Отношение средних значений (90% доверительный интервал) для AUC, C_{max}, C_{12} или C_{24} (вероятный механизм взаимодействия)**	**Рекомендации относительно одновременного применения с препаратом Зепатир®**
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА		
Антагонисты Н2 рецепторов		
Фамотидин (20 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,92, 1,18) C_{max} 1,11 (0,98, 1,26) C_{24} 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,10 (0,95, 1,28) C_{max} 0,89 (0,71, 1,11) C_{24} 1,12 (0,97, 1,30)	Коррекции дозы не требуется
Ингибиторы протонного насоса		
Пантопразол (40 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,93, 1,18) C_{max} 1,02 (0,92, 1,14) C_{24} 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,96, 1,30) C_{max} 1,10 (0,89, 1,37) C_{24} 1,17 (1,02, 1,34)	Коррекции дозы не требуется
Антациды		
Гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир	Коррекции дозы не требуется
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Дигоксин (0,25 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Дигоксин AUC 1,11 (1,02, 1,22) C_{max} 1,47 (1,25, 1,73) (ингибирование P-gp)	Коррекции дозы не требуется
АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СРЕДСТВА		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↑Дабигатран (ингибирование P-gp)	Концентрации дабигатрана могут повышаться при одновременном применении с элбасвиром, что также повышает риск развития кровотечения. Рекомендовано проведение клинического и

128158

		лабораторного мониторинга.
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено.	Необходим тщательный мониторинг значения МНО при одновременном приеме антагонистов витамина К. Это необходимо в связи с изменением функции печени при лечении препаратом Зепатир®.
***ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ* СРЕДСТВА**		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
***ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ* СРЕДСТВА**		
Кетоконазол		
(400 мг внутрь один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,80 (1,41, 2,29) C_{max} 1,29 (1,00, 1,66) C_{24} 1,89 (1,37, 2,60)	Одновременное применение не рекомендуется
(400 мг внутрь один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг однократно)	↑ Гразопревир AUC 3,02 (2,42, 3,76) C_{max} 1,13 (0,77, 1,67) (ингибирование CYP3A)	
***ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ* СРЕДСТВА**		
Рифампицин		
(600 мг внутривенно однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,22 (1,06, 1,40) C_{max} 1,41 (1,18, 1,68) C_{24} 1,31 (1,12, 1,53)	Одновременное применение противопоказано
(600 мг внутривенно однократно)/ гразопревир (200 мг однократно)	↑ Гразопревир AUC 10,21 (8,68, 12,00) C_{max} 10,94 (8,92, 13,43) C_{24} 1,77 (1,40, 2,24) (ингибирование OATP1B)	
(600 мг внутрь однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,17 (0,98, 1,39) C_{max} 1,29 (1,06, 1,58) C_{24} 1,21 (1,03, 1,43)	
(600 мг внутрь однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 8,35 (7,38, 9,45) C_{max} 6,52 (5,16, 8,24) C_{24} 1,31 (1,12, 1,53) (ингибирование OATP1B)	
(600 мг внутрь один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,93 (0,75, 1,17) C_{max} 1,16 (0,82, 1,65) C_{24} 0,10 (0,07, 0,13) (ингибирование OATP1B и индукция CYP3A)	
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ		

1128158

Монтелукаст (10 мг однократно)/ гразопревир (200 мг однократно)	↔ Монтелукаст AUC 1,11 (1,01, 1,20) C_{max} 0,92 (0,81, 1,06) C_{24} 1,39 (1,25, 1,56)	Коррекции дозы не требуется
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
Бозентан	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГС		
Софосбувир (400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Софосбувир AUC 2,43 (2,12, 2,79) C_{max} 2,27 (1,72, 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05, 1,21) C_{max} 0,87 (0,78, 0,96) C_{24} 1,53 (1,43, 1,63)	Коррекции дозы не требуется
СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГВ и ВИЧ: НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ		
Тенофовира дизопроксил фумарат		
(300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 0,93 (0,82, 1,05) C_{max} 0,88 (0,77, 1,00) C_{24} 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Тенофовир AUC 1,34 (1,23, 1,47) C_{max} 1,47 (1,32, 1,63) C_{24} 1,29 (1,18, 1,41)	Коррекции дозы не требуется
(300 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,86 (0,55, 1,12) C_{max} 0,78 (0,51, 1,18) C_{24} 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,09, 1,28) C_{max} 1,14 (1,04, 1,25) C_{24} 1,24 (1,10, 1,39)	
(300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг один раз в сутки)	↔ Тенофовир AUC 1,27 (1,20, 1,35) C_{max} 1,14 (0,95, 1,36) C_{24} 1,23 (1,09, 1,40)	
Ламивудин Абакавир Энтекавир	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир ↔ Ламивудин ↔ Абакавир ↔ Энтекавир	Коррекции дозы не требуется
Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)	Исследовалось взаимодействие с элвитегравиром/кобицистатом/эмтрицитабином/ тенофовира дизопроксил фумаратом (комбинированный препарат с фиксированными дозами) ↔ Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10)	

128158

	C_{max} 0,96 (0,90, 1,02) C_{24} 1,19 (1,13, 1,25)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) СРЕДСТВА: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ		
Атазанавир/ритонавир		Одновременное применение противопоказано
(300 мг один раз в сутки)/ ритонавир (100 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↑ Элбасвир AUC 4,76 (4,07, 5,56) C_{max} 4,15 (3,46, 4,97) C_{24} 6,45 (5,51, 7,54) (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A) ↔ Атазанавир AUC 1,07 (0,98, 1,17) C_{max} 1,02 (0,96, 1,08) C_{24} 1,15 (1,02, 1,29)	
(300 мг один раз в сутки)/ ритонавир (100 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 10,58 (7,78, 14,39) C_{max} 6,24 (4,42, 8,81) C_{24} 11,64 (7,96, 17,02) (комбинация ингибирования OATP1B и CYP3A) ↔ Атазанавир AUC 1,43 (1,30, 1,57) C_{max} 1,12 (1,01, 1,24) C_{24} 1,23 (1,13, 2,34)	
Дарунавир/ритонавир		
(600 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,66 (1,35, 2,05) C_{max} 1,67 (1,36, 2,05) C_{24} 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Дарунавир AUC 0,95 (0,86, 1,06) C_{max} 0,95 (0,85, 1,05) C_{12} 0,94 (0,85, 1,05)	
(600 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг/два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 7,50 (5,92, 9,51) C_{max} 5,27 (4,04, 6,86) C_{24} 8,05 (6,33, 10,24) (комбинация ингибирования OATP1B и CYP3A) ↔ Дарунавир AUC 1,11 (0,99, 1,24) C_{max} 1,10 (0,96, 1,25) C_{12} 1,00 (0,85, 1,18)	
Лопинавир/ритонавир		
(400 мг дважды в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↑ Элбасвир AUC 3,71 (3,05, 4,53) C_{max} 2,87 (2,29, 3,58) C_{24} 4,58 (3,72, 5,64) (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A) ↔ Лопинавир AUC 1,02 (0,93, 1,13) C_{max} 1,02 (0,92, 1,13) C_{12} 1,07 (0,97, 1,18)	
(400 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 12,86 (10,25, 16,13) C_{max} 7,31 (5,65, 9,45) C_{24} 21,70 (12,99, 36,25) (комбинация ингибирования OATP1B и CYP3A) ↔ Лопинавир AUC 1,03 (0,96, 1,16) C_{max} 0,97 (0,88, 1,08) C_{12} 0,97 (0,81, 1,15)	

1128158

Саквинавир/ритонавир Типранавир/ритонавир Атазанавир	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↑ Глазопревир (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ		
Эфавиренз		
(600 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↓ Элбасвир AUC 0,46 (0,36, 0,59) C_{max} 0,55 (0,41, 0,73) C_{24} 0,41 (0,28, 0,59) (индукция CYP3A или P-gp) ↔ Эфавиренз AUC 0,82 (0,78, 0,86) C_{max} 0,74 (0,67, 0,82) C_{24} 0,91 (0,87, 0,96)	Одновременное применение противопоказано
(600 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↓ Глазопревир AUC 0,17 (0,13, 0,24) C_{max} 0,13 (0,09, 0,19) C_{24} 0,31 (0,25, 0,38) (индукция CYP3A или P-gp) ↔ Эфавиренз AUC 1,00 (0,96, 1,05) C_{max} 1,03 (0,99, 1,08) C_{24} 0,93 (0,88, 0,98)	
Этравирин	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Элбасвир ↓ Глазопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
Рилпивирин (25 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,15) C_{max} 1,07 (0,99, 1,16) C_{24} 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Глазопревир AUC 0,98 (0,89, 1,07) C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) C_{24} 1,00 (0,93, 1,07) ↔ Рилпивирин AUC 1,13 (1,07, 1,20) C_{max} 1,07 (0,97, 1,17) C_{24} 1,16 (1,09, 1,23)	Коррекции дозы не требуется
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕНОСА ЦЕПИ ИНТЕГРАЗЫ		
Долутегравир (50 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↔Элбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,04) C_{max} 0,97 (0,89, 1,05) C_{24} 0,98 (0,93, 1,03) ↔ Глазопревир AUC 0,81(0,67, 0,97) C_{max} 0,64 (0,44, 0,93) C_{24} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ Долутегравир AUC 1,16 (1,00, 1,34) C_{max} 1,22 (1,05, 1,40) C_{24} 1,14 (0,95, 1,36)	Коррекции дозы не требуется
Ралтегравир		
(400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔Элбасвир AUC 0,81 (0,57, 1,17) C_{max} 0,89 (0,61, 1,29) C_{24}0,80 (0,55, 1,16)	Коррекции дозы не требуется

128158

	↔Ралтегравир AUC 1,02 (0,81, 1,27) C_{max} 1,09 (0,83, 1,44) C_{12} 0,99 (0,80, 1,22)	
(400 мг два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔Гразопревир AUC 0,89 (0,72, 1,09) C_{max} 0,85 (0,62, 1,16) C_{24} 0,90 (0,82, 0,99) ↔ Ралтегравир AUC 1,43 (0,89, 2,30) C_{max} 1,46 (0,78, 2,73) C_{12} 1,47 (1,09, 2,00)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ПРОЧИЕ		
Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (комбинированный препарат с фиксированными дозами)		
Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/ тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг один раз в сутки)	↑ Элбасвир AUC 2,18 (2,02, 2,35) C_{max} 1,91 (1,77, 2,05) C_{24} 2,38 (2,19, 2,60) (ингибирование CYP3A и OATP1B) ↑ Гразопревир AUC 5,36 (4,48, 6,43) C_{max} 4,59 (3,70, 5,69) C_{24} 2,78 (2,48, 3,11) (ингибирование CYP3A и OATP1B) ↔ Элвитегравир AUC 1,10 (1,00, 1,21) C_{max} 1,02 (0,93, 1,11) C_{24} 1,31 (1,11, 1,55) ↔ Кобицистат AUC 1,49 (1,42, 1,57) C_{max} 1,39 (1,29, 1,50) ↔ Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) C_{max} 0,96 (0,90, 1,02) C_{24} 1,19 (1,13, 1,25) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,13, 1,24) C_{max} 1,25 (1,14, 1,37) C_{24} 1,20 (1,15, 1,26)	Одновременное применение с препаратом Зепатир® противопоказано
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин		
(20 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Аторвастатин AUC 3,00 (2,42, 3,72) C_{max} 5,66 (3,39, 9,45) (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP) ↔ Гразопревир AUC 1,26 (0,97, 1,64) C_{max} 1,26 (0,83, 1,90) C_{24} 1,11 (1,00, 1,23)	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
(10 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Аторвастатин AUC 1,94 (1,63, 2,33) C_{max} 4,34 (3,10, 6,07) C_{24} 0,21 (0,17, 0,26)	
Розувастатин		
(10 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Розувастатин AUC 1,59 (1,33, 1,89) C_{max} 4,25 (3,25, 5,56) C_{24} 0,80 (0,70, 0,91)	Доза розувастатина не должна превышать

128158

	(ингибирование интестинального BCRP) ↔ Глазопревир AUC 1,16 (0,94, 1,44) C_{max} 1,13 (0,77, 1,65) C_{24} 0,93 (0,84, 1,03)	суточную дозу 10 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
(10 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Розувастатин AUC 2,26 (1,89, 2,69) C_{max} 5,49 (4,29, 7,04) C_{24} 0,98 (0,84, 1,13) (ингибирование интестинального BCRP) ↔ Элбасвир AUC 1,09 (0,98, 1,21) C_{max} 1,11 (0,99, 1,26) C_{24} 0,96 (0,86, 1,08) ↔ Глазопревир AUC 1,01 (0,79, 1,28) C_{max} 0,97 (0,63, 1,50) C_{24} 0,95 (0,87, 1,04)	
Флувастатин Ловастатин Симвастатин	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↑ Флувастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP) ↑ Ловастатин (ингибирование CYP3A) ↑ Симвастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP и CYP3A)	Доза флувастатина, ловастатина или симвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
Питавастатин (1 мг однократно)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Питавастатин AUC 1,11 (0,91, 1,34) C_{max} 1,27 (1,07, 1,52) ↔ Глазопревир AUC 0,81 (0,70, 0,95) C_{max} 0,72 (0,57, 0,92) C_{24} 0,91 (0,82, 1,01)	Коррекции дозы не требуется
Правастатин (40 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Правастатин AUC 1,33 (1,09, 1,64) C_{max} 1,28 (1,05, 1,55) ↔ Элбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,02) C_{max} 0,97 (0,89, 1,05) C_{24} 0,97 (0,92, 1,02) ↔ Глазопревир AUC 1,24 (1,00, 1,53) C_{max} 1,42 (1,00, 2,03) C_{24} 1,07 (0,99, 1,16)	Коррекции дозы не требуется
ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Циклоспорин (400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ глазопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,98 (1,84, 2,13) C_{max} 1,95 (1,84, 2,07) C_{24} 2,21 (1,98, 2,47) ↑ Глазопревир AUC 15,21 (12,83, 18,04) C_{max} 17,00 (12,94, 22,34) C_{24} 3,39 (2,82, 4,09) (частично в результате ингибирования OATP1B и CYP3A) ↔ Циклоспорин AUC 0,96 (0,90, 1,02)	Одновременное применение противопоказано

1128158

	C_{max} 0,90 (0,85, 0,97) C_{12} 1,00 (0,92, 1,08)	
Микофенолата мофетил (1000 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,14) C_{max} 1,07 (0,98, 1,16) C_{24} 1,05 (0,97, 1,14) ↔ Гразопревир AUC 0,74 (0,60, 0,92) C_{max} 0,58 (0,42, 0,82) C_{24} 0,97 (0,89, 1,06) ↔ Микофеноловая кислота AUC 0,95 (0,87, 1,03) C_{max} 0,85 (0,67, 1,07)	Коррекции дозы не требуется
Преднизон (40 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,17 (1,11, 1,24) C_{max} 1,25 (1,16, 1,35) C_{24} 1,04 (0,97, 1,12) ↔ Гразопревир AUC 1,09 (0,95, 1,25) C_{max} 1,34 (1,10, 1,62) C_{24} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ Преднизон AUC 1,08 (1,00, 1,17) C_{max} 1,05 (1,00, 1,10) ↔ Преднизолон AUC 1,08 (1,01, 1,16) C_{max} 1,04 (0,99, 1,09)	Коррекции дозы не требуется
Такролимус (2 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C_{24} 0,92 (0,83, 1,02) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C_{24} 0,94 (0,87, 1,02) ↑ Такролимус AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C_{12} 1,70 (1,49, 1,94) (ингибирование CYP3A)	Рекомендуется проводить частый мониторинг концентраций такролимуса в цельной крови, изменения функции почек, а также нежелательных явлений, связанных с приемом такролимуса после начала его одновременного применения с препаратом Зепатир®
ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ		
Сунитиниб	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ сунитиниб (возможно в результате ингибирования интестинального BCRP)	Одновременное применение препарата Зепатир® может увеличивать концентрации сунитиниба, что может приводить к увеличенному риску нежелательных явлений, связанных с

128158

		сунитинибом. Использовать с осторожностью: возможно потребуется коррекция дозы.
ОПИОИДНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ		
Бупренорфин/налоксон		
(8 мг/2 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,22 (0,98, 1,52) C_{max} 1,13 (0,87, 1,46) C_{24} 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,89, 1,08) C_{max} 0,94 (0,82, 1,08) C_{24} 0,98 (0,88, 1,09) ↔ Налоксон AUC 0,88 (0,76, 1,02) C_{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Коррекции дозы не требуется
(8-24 мг/2-6 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,80 (0,53, 1,22) C_{max} 0,76 (0,40, 1,44) C_{24} 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,81, 1,19) C_{max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Метадон		
(20-120 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ R-Метадон AUC 1,03 (0,92, 1,15) C_{max} 1,07 (0,95, 1,20) C_{24} 1,10 (0,96, 1,26) ↔ S-Метадон AUC 1,09 (0,94, 1,26) C_{max} 1,09 (0,95, 1,25) C_{24} 1,20 (0,98, 1,47)	Коррекции дозы не требуется
(20-150 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ R-Метадон AUC 1,09 (1,02, 1,17) C_{max} 1,03 (0,96, 1,11) ↔ S-Метадон AUC 1,23 (1,12, 1,35) C_{max} 1,15 (1,07, 1,25)	
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Этинилэстрадиол (EE)/Левоноргестрел (LNG)		
(0,03 мг EE/0,15 мг LNG однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ EE AUC 1,01 (0,97, 1,05) C_{max} 1,10 (1,05, 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04, 1,24) C_{max} 1,02 (0,95, 1,08)	Коррекции дозы не требуется
(0,03 мг EE/0,15 мг LNG однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ EE AUC 1,10 (1,05, 1,14) C_{max} 1,05 (0,98, 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15, 1,32) C_{max} 0,93 (0,84, 1,03)	
ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ацетат кальция (2668 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 0,92 (0,75, 1,14) C_{max} 0,86 (0,71, 1,04) C_{24} 0,87 (0,70, 1,09) ↔ Гразопревир	Коррекции дозы не требуется

128158

	AUC 0,79 (0,68, 0,91) C_{max} 0,57 (0,40, 0,83) C_{24} 0,77 (0,61, 0,99)	
Севеламера карбонат (2400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,13 (0,94, 1,37) C_{max} 1,07 (0,88, 1,29) C_{24} 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Гразопревир AUC 0,82 (0,68, 0,99) C_{max} 0,53 (0,37, 0,76) C_{24} 0,84 (0,71, 0,99)	
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Мидазолам AUC 1,34 (1,29, 1,39) C_{max} 1,15 (1,01, 1,31)	Коррекции дозы не требуется
СТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА		
Модафинил	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A и P-gp)	Одновременное применение противопоказано

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Повышение активности АЛТ

Скорость позднего повышения активности АЛТ во время лечения напрямую связана с плазменной экспозицией гразопревира. Во время клинических исследований применения препарата Зепатир® с рибавирином или без рибавирина у <1% пациентов наблюдалось повышение активности АЛТ от нормальных значений до значений, более в чем 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (ВГН). Большая частота позднего повышения активности АЛТ наблюдалась у женщин (2% [11/652]), пациентов монголоидной расы (2% [4/165]) и у пациентов старше 65 лет (2% [3/187]). Это позднее повышение активности АЛТ наблюдалось в основном во время или после 8 недели терапии.

Лабораторные тесты для мониторинга состояния печени должны проводиться до начала терапии, на 8 неделе терапии и как показано клинически. Для пациентов, получающих терапию в течение 16 недель, дополнительное лабораторное тестирование должно быть проведено на 12 неделе терапии.

- Следует проинформировать пациентов о необходимости безотлагательной консультации с лечащим врачом в случае приступа утомления, слабости, потери аппетита, тошноты и рвоты, желтухи или обесцвечивания кала.
- Следует рассмотреть необходимость отмены препарата Зепатир® в случае, если активность АЛТ превышает ВГН более чем в 10 раз.
- Следует прекратить прием препарата Зепатир®, если повышение активности АЛТ сопровождается признаками или симптомами воспаления печени или увеличением

112815 8

концентрации конъюгированного билирубина, активности щелочной фосфатазы или значения МНО.

Генотип-специфичная активность

Эффективность препарата Зепатир® не была установлена у пациентов с ВГС генотипов 2, 5 и 6. Не рекомендуется применять препарат Зепатир® пациентам, инфицированным данными генотипами.

Повторная терапия

Эффективность препарата Зепатир® не была показана у пациентов, ранее принимавших препарат Зепатир® или лекарственные препараты такого же класса, как препарат Зепатир® (ингибиторы NS5A или ингибиторы NS3/4A за исключением телапревира, симепревира, боцепревира).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Зепатир® и ингибиторов OATP1B, противопоказано, поскольку это может значительно повысить концентрацию гразопревира в плазме крови.

Одновременное применение препарата Зепатир® и индукторов CYP3A или P-gp противопоказано, поскольку это может значительно снизить концентрации элбасвира и гразопревира в плазме крови, и привести к снижению терапевтического эффекта препарата Зепатир®.

Одновременное применение препарата Зепатир® и сильных ингибиторов CYP3A повышает концентрации элбасвира и гразопревира, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Использование у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом после начала терапии инфекции ВГС препаратами ПНД может наблюдаться улучшение контроля глюкозы, потенциально приводящее к симптоматической гипогликемии. Необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, которые начинают терапию препаратами ПНД, особенно в течение первых трех месяцев, при необходимости терапия сахарного диабета может быть скорректирована. Лечащий врач, проводящий терапию сахарного диабета, должен быть проинформирован при начале терапии препаратами ПНД.

Коинфекция ВГС и ВГВ

Случаи реактивации ВГВ, некоторые из которых летальные, сообщались во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия. Скрининг на наличие ВГВ должен проводиться у всех пациентов до начала лечения. У коинфицированных

1728158

ВГС/ВГВ пациентов есть риск реактивации ВГВ, и их состояние должно мониторироваться и контролироваться в соответствии с текущими клиническими руководствами.

Вспомогательные вещества

Препарат Зепатир® содержит 3,04 ммоль (или 69,85 мг) натрия на единицу дозирования. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

Риски, связанные с совместным приемом рибавирина

Если препарат Зепатир® принимается совместно с рибавирином, необходимо соблюдать меры предосторожности при приеме рибавирина, включая особые меры для предотвращения наступления беременности у пациенток. Обратитесь к инструкции по применению рибавирина для информации о необходимых мерах предосторожности при приеме рибавирина.

Риски, связанные с совместным приемом софосбувира

Если препарат Зепатир® принимается совместно с софосбувиром, необходимо соблюдать меры предосторожности при приеме софосбувира. Обратитесь к инструкции по применению софосбувира для информации о необходимых мерах предосторожности при приеме софосбувира.

Печеночная недостаточность

Препарат Зепатир® противопоказан пациентам со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью клинических данных по безопасности и эффективности применения у данной популяции пациентов и ожидаемого увеличения плазменной концентрации гразопревира.

Препарат Зепатир® противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) ввиду ожидаемого значительного увеличения плазменной концентрации гразопревира и увеличенного риска повышения активности АЛТ.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Маловероятно, что препарат Зепатир® (принимаемый в монотерапии или в комбинации с рибавирином) будет влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать, что во время терапии препаратом Зепатир® сообщалось о повышенной утомляемости (см. раздел «Побочное действие»).

128158

Если Зепатир® применяется совместно с софосбувиром, за данной информацией следует обратиться к инструкции по применению софосбувира.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 50 мг.

Картонная обложка с 2 запаянными блистерами из ПВХ/Ал/ПА по 7 таблеток в каждом (14 таблеток в картонной обложке). По 2 картонные обложки в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Интернэшнл ГмбХ, Ирландия

MSD International GmbH, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

Выпускающий контроль качества:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium

или

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

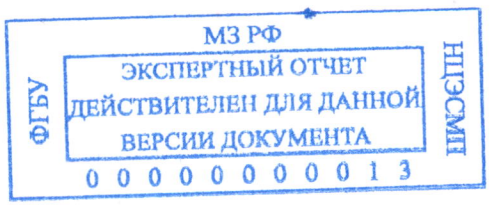
128158

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Назарова С.Б.





128158