ЛП-№(000948)-(РГ-RU) от 16.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эпклюза, 100 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Эпклюза, 50 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: велпатасвир, софосбувир.

Эпклюза, 100 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг велпатасвира и 400 мг софосбувира.

Эпклюза, 50 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг велпатасвира и 200 мг софосбувира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эпклюза, 100 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ромбовидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «7916» на другой.

Эпклюза, 50 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «S/V» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Эпклюза показан для лечения хронического гепатита С (ХГС) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше и с массой тела не менее 17 кг (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Эпклюза должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Режим дозирования

Взрослые
Рекомендуемая доза препарата Эпклюза для взрослых – это одна таблетка 100 мг + 400 мг один раз в сутки независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность лечения у взрослых, независимо от генотипа ВГС

Популяция взрослых пациентов[a]	**Продолжительность лечения**
Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом	Эпклюза в течение 12 недель Добавление рибавирина можно рассмотреть для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом (см. раздел 5.1)
Пациенты с декомпенсированным циррозом	Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель

[a] Включает пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и пациентов с рецидивом ВГС-инфекции после трансплантации печени (см. раздел 4.4).

При использовании рибавирина в комбинации с препаратом Эпклюза см. инструкцию по медицинскому применению рибавирина для дополнительной информации. Рекомендуется принимать рибавирин с едой, разделяя дозу препарата на два приема в день.

Таблица 2: Рекомендации по изменению дозы рибавирина для совместного приема с препаратом Эпклюза у взрослых пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Взрослый пациент	**Доза рибавирина**
Класс В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) цирроза печени у пациентов до трансплантации	1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг
Класс С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов до трансплантации Классы В или С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов после трансплантации	Начальная доза составляет 600 мг, но может быть увеличена до 1000 мг/1200 мг (1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг) в случае хорошей переносимости. Если начальная доза не является хорошо переносимой, то следует уменьшить дозу в соответствии с клиническими показаниями на основании концентрации гемоглобина.

В том случае, если рибавирин применяется для взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3 с компенсированным циррозом (до или после трансплантации), рекомендуемая доза рибавирина составляет 1000/1200 мг (1000 мг для взрослых пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для взрослых пациентов с массой тела ≥75 кг).

Для изменения дозы рибавирина необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

Прием препарата в случае возникновения рвоты
Пациентам следует знать, что в случае рвоты в течение 3 часов с момента приема препарата следует принять дополнительную дозу препарата Эпклюза. Если рвота возникла более чем через 3 часа после приема препарата, дополнительную дозу препарата Эпклюза принимать не нужно (см. раздел 5.1).

Пропуск приема препарата
Если опоздание в приеме препарата Эпклюза составило менее 18 часов, пациенту следует принять очередную дозу как можно скорее, а затем продолжить обычный прием препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Если опоздание в приеме препарата Эпклюза составило более 18 часов, пациенту следует подождать и прием следующей дозы осуществить в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу препарата Эпклюза.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста
Коррекция дозы препарата Эпклюза для пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек
Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата Эпклюза не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, данные по безопасности ограничены. Препарат Эпклюза можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени
Коррекция дозы препарата Эпклюза не требуется у пациентов с легкими, средними и тяжелыми нарушениями функции печени (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность препарата Эпклюза оценивалась у пациентов с циррозом печени класса В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт, но не у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Взрослые пациенты, с предшествующей неудачей лечения режимом, включающим NS5A
Можно рассмотреть схему терапии Эпклюза + рибавирин в течение 24 недель (см. раздел 4.4).

Дети

Рекомендуемая доза препарата Эпклюза для детей в возрасте от 6 лет и старше и с массой тела не менее 17 кг определяется в соответствии с массой тела, как указано в Таблице 3.

Таблица 3: Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии для детей в возрасте от 6 до 18 лет и с массой тела не менее 17 кг, независимо от генотипа ВГС

Масса тела (кг)	**Дозы препарата Эпклюза, таблетки**	**Суточная доза велпатасвира/ софосбувира**	**Рекомендованная схема лечения**
≥ 30	Одна таблетка 100 мг + 400 мг один раз в день или две таблетки 50 мг + 200 мг один раз в день	100 мг + 400 мг в день	Препарат Эпклюза в течение 12 недель
от 17 до 30	одна таблетка 50 мг + 200 мг один раз в день	50 мг + 200 мг в день	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Эффективность и безопасность применения препарата Эпклюза у детей младше 6 лет или с массой тела менее 17 кг не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь (см. раздел 5.2).

Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать из-за горького вкуса.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациенты, получающие сильные индукторы Р-гликопротеина и/или изоферментов цитохрома Р450 (CYP) (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]) (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Эпклюза не следует одновременно применять с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада)

Наблюдались случаи жизнеугрожающей тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном. Брадикардия, как правило, возникала в течение нескольких часов или дней, но наблюдались также случаи с более длительным временем ее развития, в основном, до двух недель после начала лечения ВГС-инфекции.

Амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают препарат Эпклюза только в случае, если другие альтернативные антиаритмические виды лечения не переносятся или противопоказаны.

В случае, если сопутствующий прием амиодарона считается необходимым, рекомендуется проводить тщательный мониторинг сердечных показателей пациентов в условиях стационара в течение первых 48 часов после начала совместного применения препаратов. После этого сердечный ритм следует контролировать в амбулаторных условиях или самостоятельно пациентом на ежедневной основе в течение не менее двух недель лечения.

Ввиду продолжительного периода полувыведения амиодарона, мониторинг сердечных показателей также должен осуществляться у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием препарата Эпклюза.

Всех пациентов, принимающих или недавно принимавших амиодарон, следует предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца (в частности,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) и порекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Коинфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита С/вирус гепатита В)

Во время или после приема противовирусных препаратов прямого действия сообщалось о случаях повторной активации ВГВ, некоторые из которых приводили к летальным исходам. Скрининг на выявление ВГВ должен проводиться для всех пациентов перед началом лечения. Пациенты, имеющие сопутствующие коинфекции ВГС/ВГВ, имеют риск повторной активации ВГВ, поэтому их состояние следует отслеживать и контролировать в соответствии с действующими клиническими руководствами.

Пациенты с неудачей лечения по схеме, включающей NS5A

Клинические данные, подтверждающие эффективность велпатасвира/софосбувира для лечения пациентов, продемонстрировавших отсутствие результатов предыдущего лечения режимом, включающим другой ингибитор NS5A, отсутствуют. Тем не менее, на основании вариантов, ассоциированных с резистентностью к NS5A, обычно наблюдавшихся у пациентов с неэффективностью предыдущего лечения, включающего другой ингибитор NS5A, фармакологии велпатасвира *in vitro*, а также результатов лечения в исследованиях Фазы 3 с применением велпатасвира/софосбувира у пациентов, ранее не получавших лечение режимом, содержащим ингибитор NS5A, и исходно имевших варианты, ассоциированные с резистентностью к NS5A, лечение препаратом Эпклюза + рибавирин в течение 24 недель может быть рассмотрено для пациентов с неудачей предыдущего лечения, включающего NS5A, и с высоким риском прогрессирования клинического заболевания при отсутствии альтернативных вариантов лечения.

Почечная недостаточность

Данные по безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, ограничены. Препарат Эпклюза можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см. разделы 5.1 и 5.2). При использовании препарата Эпклюза в комбинации с рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению рибавирина (см. разделы 4.8 и 5.2).

Применение совместно с умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или умеренными индукторами изоферментов цитохрома Р450

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или умеренными индукторами изоферментов цитохрома Р450 (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут снижать концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического действия препарата Эпклюза. Совместное применение препарата Эпклюза с такими препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Применение совместно с некоторыми схемами антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции

Препарат Эпклюза увеличивает экспозицию тенофовира, особенно при совместном применении со схемой лечения ВИЧ, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Эпклюза и фармакокинетического усилителя не установлена. Необходимо оценивать потенциальные риски и пользу, связанные с одновременным приемом препарата Эпклюза и комбинированного препарата с фиксированными дозами, содержащего элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или с приемом тенофовира дизопроксила фумарата совместно с усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, принимающие препарат Эпклюза совместно с такими препаратами, как элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира дизопроксила фумарат и усиленный ингибитор протеазы ВИЧ, должны наблюдаться на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовиром. Для ознакомления с рекомендациями по контролю функции почек см. инструкцию по медицинскому применению препаратов, в состав которых входят тенофовира дизопроксила фумарат, эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат.

Применение у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом может отмечаться улучшение контроля глюкозы, что может приводить к симптоматической гипогликемии после начала лечения препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С. Следует тщательно контролировать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, начинающих лечение препаратами прямого противовирусного действия, особенно в течение первых 3 месяцев, и, при необходимости, корректировать лекарственную терапию сахарного диабета. Врач, отвечающий за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован о начале лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Цирроз класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт

Безопасность и эффективность препарата Эпклюза не оценивалась у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (см. разделы 4.8 и 5.1).

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Безопасность и эффективность препарата Эпклюза у пациентов, инфицированных ВГС, перенесших трансплантацию печени, не оценивалась. При принятии решения относительно лечения с применением препарата Эпклюза согласно рекомендуемому дозированию (см. раздел 4.2), следует руководствоваться оценкой потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, следовательно, практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат Эпклюза содержит велпатасвир и софосбувир, при его приеме возможны любые случаи взаимодействия, обусловленные указанными действующими веществами по отдельности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Возможное влияние препарата Эпклюза на другие лекарственные средства

Велпатасвир является ингибитором переносчика Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3. Одновременное применение препарата Эпклюза с лекарственными препаратами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию этих лекарственных препаратов. См. Таблицу 4, в которой приведены примеры взаимодействий с чувствительными субстратами Р-гликопротеина (дигоксином), BCRP (розувастатином) и OATP (правастатином).

Возможное влияние других лекарственных средств на препарат Эпклюза

Велпатасвир и софосбувир являются субстратами переносчика Р-гликопротеина и BCRP. Велпатасвир также является субстратом транспортера препаратов OATP1B. В исследовании *in vitro* наблюдали медленный метаболический оборот велпатасвира посредством изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина и/или сильными индукторами изоферментов CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный *[Hypericum perforatum]*), способны снизить концентрацию велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта велпатасвира/софосбувира. Применение таких лекарственных препаратов с препаратом Эпклюза противопоказано (см. раздел 4.3). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или изоферментов CYP (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут вызывать снижение концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта препарата Эпклюза. Совместное применение препарата Эпклюза с такими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Совместное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин или BCRP, может повысить концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови. Лекарственные препараты, ингибирующие OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могут повысить концентрацию велпатасвира в плазме крови. Клинически значимые взаимодействия лекарственных препаратов с препаратом Эпклюза, опосредованные ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP или CYP450, не ожидаются. Препарат Эпклюза может применяться совместно с ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP и изоферментов CYP.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

Поскольку при совместном применении с препаратом Эпклюза может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

Изменения функции печени при приеме противовирусных препаратов прямого действия могут оказывать влияние на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся в печени (например, иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина), в отношении выведения ВГС из организма.

Взаимодействие препарата Эпклюза и других лекарственных средств

В Таблице 4 представлен список установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий лекарственных средств (90% доверительный интервал (ДИ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов, был без изменений - "↔", повысился - "↑", понизился - "↓" в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации велпатасвир/софосбувир или велпатасвира и софосбувира как отдельных действующих веществ, либо же существуют предпосылки для взаимодействия лекарственных средств, обусловленных применением комбинации велпатасвир/софосбувир. В таблицу включены не все препараты.

Таблица 4. Взаимодействия между препаратом Эпклюза и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ					
					Растворимость велпатасвира уменьшается с увеличением pH. Лекарственные средства, способные увеличивать pH желудка, могут снизить концентрацию велпатасвира
Антациды					
Например, Алюминия или Магния гидроксид; Кальция карбонат (Повышение pH желудка)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Рекомендуется сделать перерыв в 4 часа между приемом антацида и препарата Эпклюза.
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов					
Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)[c] Фамотидин одновременно с препаратом Эпклюза[d] Циметидин[e] Низатидин[e] Ранитидин[e] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↔	↔		Антагонисты H_2-рецепторов могут применяться одновременно или с временными интервалами с препаратом Эпклюза в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг дважды в сутки.
	Велпатасвир	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)[c] Фамотидин за 12 часов до препарата Эпклюза[d] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Велпатасвир	↔	↔		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Ингибиторы протонной помпы					
Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно, на голодный желудок)[c] Омепразол одновременно с препаратом Эпклюза[d] Лансопразол[e] Рабепразол[e] Пантопразол[e] Эзомепразол[e] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Не рекомендуется принимать совместно с ингибиторами протонной помпы. В том случае, когда рассматривается совместный прием, препарат Эпклюза необходимо принимать с едой, за 4 часа до ингибитора протонной помпы в максимальных дозах, сопоставимых с 20 мг омепразола.
	Велпатасвир	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		
Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно после еды)[c] Омепразол через 4 часа после приема препарата Эпклюза[d] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА					
Амиодарон	Неизвестен эффект на концентрации амиодарона, велпатасвира и софосбувира.				Совместное применение амиодарона с софосбувир-содержащими режимами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно с препаратом Эпклюза (см. разделы 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается*: ↔ Софосбувир				Одновременное применение препарата Эпклюза с дигоксином может привести к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении дигоксина с препаратом Эпклюза следует соблюдать осторожность, рекомендуется регулярный контроль терапевтической концентрации дигоксина.
Дигоксин (0.25 мг однократно)[f] / Велпатасвир (100 мг однократно) (Ингибирование Р-гликопротеина)	Эффект, оказываемый на экспозицию велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
	Наблюдается: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатрана этексилат (Ингибирование Р-гликопротеина)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↑ Дабигатран ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир				При совместном применении дабигатрана этексилата с препаратом Эпклюза рекомендуется проводить клинический мониторинг с целью обнаружения признаков кровотечения и анемии. Анализ на свертываемость крови помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением воздействия дабигатрана.
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не исследовалось.				При использовании совместно со всеми антагонистами витамина К требуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения препаратом Эпклюза.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Фенитоин Фенобарбитал (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Препарат Эпклюза противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. радел 4.3).
Карбамазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Велпатасвир				Препарат Эпклюза противопоказан одновременно с карбамазепином (см. радел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Окскарбазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Ожидается, что совместное применение препарата Эпклюза с окскарбазепином может понижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Эпклюза. Одновременный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА					
Кетоконазол	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир				Корректировка дозы препарата Эпклюза или кетоконазола не требуется.
Кетоконазол (200 мг 2 раза в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно)[d] (Ингибирование Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Эффект на экспозицию кетоконазола не исследовался. *Ожидается:* ↔ Кетоконазол				
	Наблюдается: Велпатасвир	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Итраконазол[e] Вориконазол[e] Позаконазол[e] Изавуконазол[e]					
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА					
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) / Софосбувир (400 мг однократно)[d] (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин				Совместное применение препарата Эпклюза с рифампицином противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно) (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин				
	Наблюдается: Велпатасвир	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Рифабутин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Велпатасвир				Совместное применение препарата Эпклюза с рифабутином противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Рифапентин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Ожидается, что совместное применение препарата Эпклюза с рифапентином может снижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Эпклюза. Одновременный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ					
Тенофовира дизопроксила фумарат	Препарат Эпклюза продемонстрировал повышение экспозиции тенофовира (ингибирование Р-гликопротеина). Повышение экспозиции тенофовира (AUC и C_{max}) составило около 40-80% во время совместного применения препарата Эпклюза и тенофовира дизопроксила фумарата/эмтрицитабина в различных схемах лечения ВИЧ. Пациенты, получающие одновременно тенофовира дизопроксила фумарат и препарат Эпклюза, должны подвергаться мониторингу на выявление нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксила фумаратом. См. инструкцию по медицинскому применению препаратов, содержащих тенофовира дизопроксила фумарат, для получения рекомендаций по мониторингу функции почек (см. раздел 4.4).				
Эфавиренз/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат	Эфавиренз	↔	↔	↔	Совместное применение препарата Эпклюза с препаратами эфавиренз/ эмтрицитабин/тенофовира
	Софосбувир	↑ 1,4	↔		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
(600 мг/200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]		(1,1, 1,7)			дизопроксила фумарат ожидаемо снижает концентрацию велпатасвира. Совместное применение препарата Эпклюза в схемах, содержащих эфавиренз, не рекомендуется (см. раздел 4.4).
	Велпатасвир	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Эмтрицитабин/ **рилпивирин**/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Рилпивирин	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза или эмтрицитабина/ рилпивирина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ					
Атазанавир, усиленный ритонавиром (300 мг/100 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c, d]	Атазанавир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Корректировка дозы препарата Эпклюза, атазанавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/100 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Дарунавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза, дарунавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Велпатасвир	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Лопинавир, усиленный ритонавиром (4 х 200 мг/50 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Лопинавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза, лопинавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,59 (0,49 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпатасвир	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ					
Ралтегравир (400 мг 2 раза в сутки)[g] + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир	Ралтегравир	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Корректировка дозы препарата Эпклюза, ралтегравира или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
(100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]					
Элвитегравир/ кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира алафенамида фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/ 10 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c, d]	Элвитегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза или элвитегравира/ кобицистата/эмтрицитабина/ тенофовира алафенамида фумарата не требуется.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	
	Тенофовира алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Велпатасвир	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Элвитегравир/ кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/ 300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Элвитегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза или элвитегравира/ кобицистата/эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравир (50 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)	Долутегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза или долутегравира не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Совместное применение препарата Эпклюза со зверобоем продырявленным противопоказано (см. раздел 4.3).
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[d]	*Наблюдается*: Аторвастатин	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Корректировка дозы препарата Эпклюза или аторвастатина не требуется.
Розувастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается*: ↔ Софосбувир				Совместное применение препарата Эпклюза и розувастатина может увеличить концентрацию розувастатина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Розувастатин в дозе, не превышающей 10 мг, может применяться с препаратом Эпклюза.
Розувастатин (10 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки)[d]	*Наблюдается*: Розувастатин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(Ингибирование OATP1B и BCRP)	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Правастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается*: ↔ Софосбувир				Корректировка дозы препарата Эпклюза или правастатина не требуется.
Правастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки)[d] (Ингибирование OATP1B)	*Наблюдается*: Правастатин	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
Другие статины	*Ожидается*: ↑ Статины				Взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не могут быть исключены. При совместном применении с препаратом Эпклюза следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статинов.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон (поддерживающая терапия метадоном [30-130 мг/сутки]) / Софосбувир (400 мг 1 раз/сутки)[d]	R-метадон	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза или метадона не требуется.
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Метадон	Изучалось только взаимодействие с софосбувиром. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин (600 мг однократно) / Софосбувир (400 мг однократно)[f]	Циклоспорин	↔	↔		Корректировка дозы препарата Эпклюза или циклоспорина на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг.
	Софосбувир	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Циклоспорин (600 мг однократно)[f] / Велпатасвир (100 мг однократно)[d]	Циклоспорин	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Такролимус (5 мг однократно)[f] / Софосбувир (400 мг однократно)[d]	Такролимус	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Корректировка дозы препарата Эпклюза или такролимуса на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг.
	Софосбувир	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		
Такролимус	Эффект, оказываемый на воздействие				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
	велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ					
Норгестимат/ этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) / Софосбувир (400 мг 1 раз в сутки)[d]	Норэлгестромин	↔	↔	↔	Корректировка дозы пероральных контрацептивов не требуется.
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Этинилэстрадиол	↔	↔	↔	
Норгестимат/ этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки)[d]	Норэлгестромин	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Этинилэстрадиол	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Среднее соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно принимаемого препарата с исследуемым лекарственным препаратом отдельно или в комбинации. Отсутствие эффекта = 1,00.
b. Все исследования межлекарственных взаимодействий проводились с участием здоровых добровольцев.
c. Принимаемый в составе препарата Эпклюза.
d. Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 70-143%.
e. Эти препараты относятся к классу, в котором представляется возможным предвидеть подобные случаи взаимодействия.
f. Пределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80-125%.
g. Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 50-200%.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных (менее 300 исходов беременностей) о применении софосбувира, велпатасвира или препарата Эпклюза во время беременности.

Софосбувир
Результаты доклинических исследований не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека (см. раздел 5.3).

Велпатасвир
Исследования на животных показали возможную связь с репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности применение препарата Эпклюза в период беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникают ли софосбувир, метаболиты софосбувира или велпатасвир в грудное молоко человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Имеющиеся данные по фармакокинетике у животных свидетельствуют о выделении велпатасвира и метаболитов софосбувира в грудное молоко.

Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Таким образом, препарат Эпклюза не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Эпклюза на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. Исследования применения софосбувира или велпатасвира на животных не выявили неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию.

Если рибавирин применяется совместно с препаратом Эпклюза, следует обратить внимание на противопоказания, связанные с применением рибавирина во время беременности и кормления грудью (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Эпклюза не оказывает или оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Эпклюза был определен на основании объединенных данных клинических исследований Фазы 3 у пациентов с генотипами ВГС 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В клинических исследованиях нежелательных реакций на препарат Эпклюза выявлено не было. В ходе пострегистрационных исследований сообщалось о случаях тяжелой брадикардии и блокады сердца при применении лекарственных препаратов, содержащих софосбувир, в сочетании с амиодароном. Также после лечения противовирусными препаратами прямого действия наблюдались случаи реактивации ВГВ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВГВ (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка нежелательных реакций на фоне приема препарата Эпклюза основана на данных по безопасности, полученных из клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения. Все нежелательные реакции представлены ниже в Таблице 5 и распределены по классам систем органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Таблица 5: Нежелательные лекарственные реакции, идентифицированные при применении препарата Эпклюза

Частота	**Нежелательная лекарственная реакция**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
Часто	сыпь[a]
Нечасто	ангионевротический отек[a]

[a] Нежелательная реакция, определенная в рамках пострегистрационного применения препарата, содержащего велпатасвир/софосбувир.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения сердечного ритма
Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном и/или другими препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи
Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие особые популяции

Пациенты с декомпенсированным циррозом

Профиль безопасности препарата Эпклюза оценивался в ходе одного открытого исследования, в котором пациенты с циррозом печени класса В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт принимали препарат Эпклюза в течение 12 недель (n = 90), Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель (n = 87) или Эпклюза в течение 24 недель (n = 90). Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствовали ожидаемым клиническим последствиям декомпенсированного заболевания печени или известному профилю токсичности рибавирина для пациентов, принимающих препарат Эпклюза в сочетании с рибавирином.

Среди 87 пациентов, получавших лечение с применением препарата Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель, снижение гемоглобина до значения менее 10 г/дл и 8,5 г/дл во время лечения было отмечено у 23% и 7% пациентов соответственно. Рибавирин был отменен у 15% пациентов, принимавших препарат Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель, вследствие нежелательных явлений.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность препарата Эпклюза оценивалась в 12-недельном неконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 59 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, при которых в доклинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений и летальных исходов на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Дети

Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Эпклюза с участием взрослых. Оценка безопасности применения препарата Эпклюза у детей в возрасте от 6 лет и старше основывается на данных, полученных в открытом клиническом исследовании Фазы 2 (исследование 1143), в котором принимало участие 175 пациентов, принимавших велпатасвир/софосбувир в течение 12 недель.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
109012, Москва, Славянская площадь, 4 стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 800 550 99 03Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Наибольшей документально зафиксированной дозой софосбувира и велпатасвира являлась однократная доза 1200 мг и однократная доза 500 мг соответственно. В исследованиях принимали участие взрослые здоровые добровольцы. При применении препарата в указанных дозах какого-либо неблагоприятного воздействия не отмечалось, а частота и тяжесть нежелательных явлений были аналогичны зарегистрированным в группах, получавших плацебо. Влияние более высоких доз неизвестно.

Лечение

Специфический антидот на случай передозировки препаратом Эпклюза отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки препаратом Эпклюза заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего циркулирующего метаболита софосбувира GS-331007 (коэффициент экстракции 53%). Учитывая то, что велпатасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению велпатасвира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.
Код АТХ: J05AP55.

Механизм действия

Софосбувир является пангенотипным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С (ВГС), необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидное пролекарство, которое в результате внутриклеточного метаболизма преобразуется в фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК ВГС с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором человеческой ДНК- и РНК-полимераз, а также не является ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Велпатасвир является ингибитором ВГС, который воздействует на неструктурный белок ВГС NS5A, необходимый и для репликации РНК, и для формирования вирионов ВГС. Выборочные исследования резистентности и перекрестной резистентности *in vitro* показывают, что механизм действия велпатасвира — это воздействие на NS5A.

Противовирусная активность

В исследованиях с использованием репликонов ВГС значения эффективной концентрации (EC_{50}) софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a составили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 и 0,04 мкмоль/л соответственно, а значения EC_{50} софосбувира против химерных репликонов генотипа 1b, несущих последовательности NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a, составили 0,014-0,015 мкмоль/л. Медиана EC_{50} софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составила 0,062 мкмоль/л для генотипа 1a; 0,102 мкмоль/л для генотипа 1b; 0,029 мкмоль/л для генотипа 2a и 0,081 мкмоль/л для генотипа 3a. Противовирусная активность софосбувира *in vitro* в отношении реже встречаемых генотипов 4, 5 и 6 была аналогичной активности в отношении генотипов 1, 2 и 3.

Значения EC_{50} велпатасвира против полноразмерных репликонов NS5A генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a и 6a составили от 0,002 до 0,021 мкмоль/л. Медиана EC_{50} велпатасвира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5A клинических изолятов с генотипами 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a и 6a, составили от 0,002 до 0,019 мкмоль/л.

Присутствие 40% сыворотки крови человека не оказывало влияния на активность софосбувира против ВГС, но снижало в 13 раз активность велпатасвира против репликонов генотипа 1a ВГС.

Софосбувир в комбинации с велпатасвиром не проявляли антагонистического действия при снижении уровня РНК ВГС в клетках репликонов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Резистентность

В культуре клеток
Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к софосбувиру были выделены в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная чувствительность к софосбувиру была связана с первичным замещением S282T в NS5B в репликонах всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах генотипов 1-6 приводил к 2-18-кратному снижению чувствительности к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 89-99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимических тестах способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) к ингибированию рекомбинантной полимеразы NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a с экспрессированием замены S282T была снижена по сравнению со способностью к ингибированию рекомбинантной полимеразы NS5B дикого типа, что подтверждено 8,5-24-кратным повышением 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}).

Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к велпатасвиру были выделены в клеточной культуре *in vitro* для многих генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Замены в позициях 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93 были связаны с резистентностью к ингибиторам NS5A. Варианты, ассоциированные с резистентностью, отобранные в двух или более генотипах, имели замены F28S, L31I/V и Y93H. Направленный мутагенез известных вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, показал, что заменами, указывающими на >100-кратное сокращение чувствительности к велпатасвиру, являются M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотипе 1a, A92K в генотипе 1b, C92T и Y93H/N в генотипе 2b, Y93H в генотипе 3, а также L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6. Отдельные замены, исследованные в генотипах 2a, 4a или 5a, не указывали на >100--кратное снижение чувствительности к велпатасвиру. Комбинации этих вариантов часто указывали на более выраженное снижение чувствительности к велпатасвиру, чем отдельные варианты, ассоциированные с резистентностью.

В клинических исследованиях

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом
В объединенном анализе пациентов без цирроза и с компенсированным циррозом, получавших препарат Эпклюза в течение 12 недель в ходе трех исследований Фазы 3, 12 пациентов (2 с генотипом 1 и 10 с генотипом 3) были квалифицированы как подходящие для анализа резистентности ввиду вирусологической неудачи. Ни у одного из пациентов с ВГС генотипов 2, 4, 5 или 6 не развилась вирусологическая неудача.

В обоих случаях вирусологической неудачи при генотипе 1 ВГС были выявлены варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью: один с заменой Y93N, другой с L31I/V и Y93H. У обоих пациентов исходно варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, не выявлялись. Варианты, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B, у этих 2 пациентов на момент вирусологической неудачи выявлены не были.

Из 10 пациентов с генотипом 3 и вирусологической неудачей, Y93H выявили у всех 10 пациентов на момент неудачи, у 4 пациентов Y93H также обнаруживался исходно. Варианты, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B, на момент неудачи не были выявлены ни у одного из 10 пациентов.

Пациенты с декомпенсированным циррозом
В ходе одного из исследований Фазы 3 у пациентов с декомпенсированным циррозом, получавших препарат Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель, 3 пациента (1 с генотипом 1 и 2 с генотипом 3) были квалифицированы как подходящие для анализа резистентности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0008)

ввиду вирусологической неудачи. Ни у одного из пациентов с генотипом 2 или 4 ВГС при лечении препаратом Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель не развилась вирусологическая неудача.

Из трех пациентов два пациента с генотипом 3 имели вариант Y93H в NS5A, ассоциированный с резистентностью, возникший на момент неудачи, и у другого пациента был вариант Y93H исходно и на момент вирусологической неудачи, а также на момент неудачи были выявлены на низком уровне (<5%) варианты N142T и E237G, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B. Анализ фармакокинетики у этого пациента указывал на отсутствие приверженности к лечению.

В данном исследовании у 2 пациентов, получавших лечение препаратом Эпклюза в течение 12 или 24 недель без рибавирина, наряду с L159F развился вариант NS5B S282T на низком уровне (<5%).

Влияние исходных уровней вариантов вируса гепатита С, ассоциированных с резистентностью, на результат лечения

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом
Были проведены анализы для изучения взаимосвязи между существующими исходными вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью, и исходом лечения у пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом в трех Фазах 3 клинических исследований (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). Из 1035 пациентов, получавших лечение велпатасвиром/софосбувиром в трех клинических исследованиях Фазы 3, 1023 пациента были включены в анализ вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью; 7 пациентов были исключены из исследования, так как они не достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО12), а также не имели вирусологическую неудачу и 5 пациентов дополнительно были исключены поскольку не удалось секвенирование гена NS5A. В объединенном анализе Фазы 3 исследований, у 380 из 1023 пациентов (37%) исходно имелись варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью. У пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2, 4 и 6, варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, встречались чаще (70%, 63% и 52% соответственно), чем у пациентов с генотипом 1 (23%), генотипом 3 (16%) и генотипом 5 (18%) ВГС.

Присутствующие исходно варианты, ассоциированные с резистентностью, не оказывали существенного воздействия на частоту достижения УВО12 у пациентов с генотипом 1, 2, 4, 5 и 6 ВГС, как показано в Таблице 6. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3, исходно с вариантом Y93H в NS5A, ассоциированным с резистентностью, реже достигали УВО12 в сравнении с пациентами без Y93H после лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель, в соответствии с данными Таблицы 7. В исследовании ASTRAL-3 варианты У93Н, ассоциированные с резистентностью, определялись в начале исследования у 9 % пациентов, получавших Эпклюза в течение 12 недель.

Таблица 6. УВО12 у пациентов с вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью, или без них, по генотипу ВГС в начале исследования (исследования ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3)

	Эпклюза в течение 12 недель			
	Генотип 1	**Генотип 3**	**Генотипы 2, 4, 5 или 6**	**Всего**
С любыми вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью, в начале исследования	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Без вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, в начале исследования	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Таблица 7: УВО12 у пациентов с или без Y93H в начале исследования, пороговое значение 1 % (Популяция анализа резистентности) ASTRAL-3

	Эпклюза в течение 12 недель		
	Все участники (n = 274)	**С циррозом (n = 80)**	**Без цирроза (n = 197)**
Общий 95 % ДИ	95,3 % (263/274) От 92,9 % до 98,0 %	91,3 % (73/80) От 82,8 % до 96,4 %	97,9 % (190/194) От 92,8 % до 98,6 %
УВО у пациентов с Y93H 95 % ДИ	84,0 % (21/25) От 63,9 % до 95,5 %	50,0 % (2/4) От 6,8 % до 93,2 %	90,5 % (19/21) От 69,6 % до 98,8 %
УВО у пациентов без Y93H 95 % ДИ	96,4 % (242/249) От 94,3 % до 98,9 %	93,4 % (71/76) 85,3 % - 97,8 %	98,8 % (171/173) От 95,9 % до 99,9 %

Варианты NS5B NI S282T, ассоциированные с резистентностью, не определялись в исходных последовательностях NS5B у каких-либо пациентов в фазе 3 исследований. УВО12 был достигнут у 77 пациентов, которые имели исходно варианты NS5B NI, ассоциированные с резистентностью, включающие N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/1, L320F/I/V, V321A/I и S282G+V321I.

Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт)

Были проведены анализы для изучения взаимосвязи между существующими исходно вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью, и исходом лечения у пациентов с декомпенсированным циррозом в одном клиническом исследовании Фазы 3 (ASTRAL-4). Из 87 пациентов, получавших препарат Эпклюза + рибавирин, 85 пациентов были включены в анализ вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью; 2 пациента были исключены из анализа, так как они как не достигли УВО12, так и не имели вирусологической неудачи. Среди пациентов, которые получали препарат Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель, 29% (25/85) пациентов имели в начале исследования варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13) и 50% (1/2) пациентов с генотипами 1, 2, 3 и 4 ВГС соответственно.

Достижение УВО12 у пациентов исходно с или без вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, получавших препарат Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель, представлено в Таблице 8.

Таблица 8: Достижение УВО12 у пациентов исходно с или без вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, по генотипу ВГС (исследование ASTRAL-4)

	Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель			
	Генотип 1	**Генотип 3**	**Генотипы 2 или 4**	**Всего**
Исходно с любыми вариантами NS5A, ассоциированными с резистентностью	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Исходно без вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Единственный пациент с генотипом 3, который имел исходно варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, и не достиг УВО12, имел замену Y93H в NS5A; фармакокинетические данные этого пациента свидетельствуют об отсутствии приверженности к терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Три пациента в группе Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель имели исходно варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью (N142T и L159F), и все три пациента достигли УВО12.

Дети

Наличие вариантов NS5A и NS5B, ассоциированных с резистентностью, не оказывало влияния на исход лечения. Все пациенты, имевшие исходно варианты, ассоциированные с резистентностью к NS5A (n = 23) или нуклеозидному ингибитору NS5B (n = 5), достигли УВО через 12 недель лечения препаратом Эпклюза.

Перекрестная резистентность

Данные *in vitro* предполагают, что большинство вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, которая указывает на устойчивость к ледипасвиру и даклатасвиру, оставались чувствительными к велпатасвиру. Велпатасвир был полностью активен при замене S282T в NS5B, ассоциированной с резистентностью к софосбувиру, в то время как все велпатасвир-резистентные замены в NS5A были полностью чувствительны к софосбувиру. Софосбувир и велпатасвир были в полной степени активны против замен, связанных с резистентностью к другим классам препаратов прямого противовирусного действия с разными механизмами действия, например, к ненуклеозидным ингибиторам NS5B и ингибиторам протеазы NS3. Эффективность препарата Эпклюза не оценивалась у пациентов с предшествующей неудачей лечения другими схемами, включающими ингибитор NS5A.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые

Эффективность препарата Эпклюза оценивалась в трех исследованиях Фазы 3 у пациентов с ХГС генотипов 1-6 с или без компенсированного цирроза, в одном исследовании Фазы 3 у пациентов с ХГС генотипов 1-6 с декомпенсированным циррозом, в одном исследовании Фазы 3 у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с ВГС генотипов 1-6 и в одном исследовании Фазы 2 у пациентов с ХГС и терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, как показано в Таблице 9.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Таблица 9: Проведенные исследования препарата Эпклюза у пациентов с ХГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6

Исследование	**Популяция**	**Группы исследования (Количество пациентов, получивших лечение)**
ASTRAL-1	Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6. Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, без цирроза печени или с компенсированным циррозом.	Эпклюза 12 недель (624) Плацебо 12 недель (116)
ASTRAL-2	Генотип 2. Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, без цирроза печени или с компенсированным циррозом.	Эпклюза 12 недель (134) Софосбувир + Рибавирин 12 недель (132)
ASTRAL-3	Генотип 3. Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, без цирроза печени или с компенсированным циррозом.	Эпклюза 12 недель (277) Софосбувир + Рибавирин 24 недели (275)
ASTRAL-4	Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, с циррозом печени класса B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт	Эпклюза 12 недель (90) Эпклюза + Рибавирин 12 недель (87) Эпклюза 24 недели (90)
ASTRAL-5	Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, без цирроза печени или с компенсированным циррозом, с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1	Эпклюза 12 недель (106)
GS-US-342-4062	Пациенты, ранее получавшие* или не получавшие терапию ХГС, без цирроза печени или с циррозом, с терминальной стадией почечной недостаточностью, когда необходимо проведение диализа	Эпклюза 12 недель (59)

* Пациенты, ранее получавшие терапию (включая пациентов с неудачей терапии пегинтерфероном альфа + рибавирином с или без ингибитора протеазы ВГС).

Доза рибавирина рассчитывалась по массе тела (1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥75 кг) и назначалась в два раздельных приема. Рибавирин принимали в комбинации с софосбувиром в исследованиях ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинации с препаратом Эпклюза в исследовании ASTRAL-4. Коррекция дозы рибавирина производилась согласно инструкции по применению рибавирина. Уровни РНК ВГС в сыворотке крови измеряли в ходе клинических исследований с помощью теста для определения наличия вируса гепатита С – «COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test» (версия 2.0) с нижним пределом количественного определения (НПКО) в 15 МЕ/мл. Устойчивый вирусологический ответ (УВО12), под которым понимали концентрацию РНК ВГС менее НПКО через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой для определения показателя эффективности лечения ВГС-инфекции.

Клинические исследования пациентов без цирроза и пациентов с компенсированным циррозом

Взрослые пациенты с ХГС генотипов 1, 2, 4, 5 и 6 – ASTRAL-1 (исследование 1138)

Исследование ASTRAL-1 было рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором оценивали лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель по сравнению с применением плацебо в течение 12 недель у пациентов с ХГС генотипов 1, 2, 4, 5 или 6. Пациенты с ХГС генотипов 1, 2, 4 или 6 были рандомизированы в группу лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель или группу плацебо в течение 12 недель в соотношении 5:1. Пациенты с ХГС генотипа 5 были включены в группу применения препарата Эпклюза. При рандомизации пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

были стратифицированы по генотипу ВГС (1, 2, 4, 6 и неопределенный) и по наличию или отсутствию цирроза.

Демографические и исходные характеристики между группами применения препарата Эпклюза и плацебо были сбалансированы. Из 740 пациентов, получивших лечение, медианный возраст составил 56 лет (диапазон: от 18 до 82 лет); 60% пациентов составляли мужчины; 79% принадлежали к европеоидной расе, 9% – к негроидной расе; 21% имели исходный индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м^2; доли пациентов с ХГС генотипов 1, 2, 4, 5 или 6 составляли 53%, 17%, 19%, 5% и 7% соответственно; 69% имели не-CC генотип аллели IL28B (CT или TT); 74% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 19% имели компенсированный цирроз и 32% ранее получали терапию ХГС.

Таблица 10 демонстрирует УВО12 в исследовании ASTRAL-1 по генотипу ВГС. Никто из участников в группе плацебо не достиг УВО12.

Таблица 10: Достижение УВО12 в исследовании ASTRAL-1 по генотипу ВГС

	Эпклюза в течение 12 недель (n = 624)							
	Всего (все генотипы) (n = 624)	**Генотип 1**			**Генотип 2 (n = 104)**	**Генотип 4 (n = 116)**	**Генотип 5 (n = 35)**	**Генотип 6 (n = 41)**
		Генотип 1a (n = 210)	**Генотип 1b (n = 118)**	**Всего (n = 328)**				
УВО12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Исходы у пациентов, не достигших УВО12								
Вирусологическая неудача при лечении	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Рецидив[a]	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Другое[b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

a Знаменателем при оценке частоты рецидива является количество пациентов с РНК ВГС <НПКО на момент последней оценки во время лечения.

b Категория «Другое» включает пациентов, которые не достигли УВО12 и которые не отвечают критериям вирусологической неудачи.

Взрослые пациенты с ХГС генотипа 2 – ASTRAL-2 (исследование 1139)

Исследование ASTRAL-2 было открытым рандомизированным исследованием, в котором оценивали лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель по сравнению с применением препаратов Софосбувир + Рибавирин в течение 12 недель у пациентов с ХГС генотипа 2. Пациенты были рандомизированы в группу лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель или группу Софосбувир + Рибавирин в течение 12 недель в соотношении 1:1. Рандомизацию стратифицировали по наличию или отсутствию цирроза и по предшествующему опыту терапии (ранее не получали или получали лечение).

Демографические и исходные характеристики в двух группах лечения были сбалансированы. Из 266 пациентов, получивших лечение, медианный возраст составил 58 лет (диапазон: от 23 до 81 лет); 59% пациентов составляли мужчины; 88% принадлежали к европеоидной расе, 7% – к негроидной расе; 33% имели исходный ИМТ ≥30 кг/м^2; 62% имели не-CC генотип аллели IL28B (CT или TT); 80% имели

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 14% имели компенсированный цирроз и 15% ранее получали терапию ХГС.

Таблица 11 демонстрирует УВО12 в исследовании ASTRAL-2.

Таблица 11: Достижение УВО12 в исследовании ASTRAL-2 (ВГС генотипа 2)

	Эпклюза 12 недель (n = 134)	**Софосбувир + Рибавирин 12 недель (n = 132)**
УВО12	99% (133/134)	94% (124/132)
Исходы у пациентов, не достигших УВО12		
Вирусологическая неудача при лечении	0/134	0/132
Рецидив[a]	0/133	5% (6/132)
Другое[b]	1% (1/134)	2% (2/132)

a Знаменателем при оценке частоты рецидива является количество пациентов с РНК ВГС <НПКО на момент последней оценки во время лечения.

b Категория «Другое» включает пациентов, которые не достигли УВО12 и которые не отвечают критериям вирусологической неудачи.

Лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство (p = 0,018) над терапией препаратами Софосбувир + Рибавирин в течение 12 недель (разница в лечении составляет +5,2%; 95% ДИ: от +0,2% до +10,3%).

Взрослые пациенты с ХГС генотипа 3 – ASTRAL-3 (исследование 1140)
Исследование ASTRAL-3 было открытым рандомизированным исследованием, в котором оценивали лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель по сравнению с применением препаратов Софосбувир + Рибавирин в течение 24 недель у пациентов с ХГС генотипа 3. Пациенты были рандомизированы в группу лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель и группу Софосбувир + Рибавирин в течение 24 недель в соотношении 1:1. Рандомизацию стратифицировали по наличию или отсутствию цирроза и по предшествующему опыту терапии (ранее не получали или получали лечение).

Демографические и исходные характеристики в двух группах лечения были сбалансированы. Из 552 пациентов, получивших лечение, медианный возраст составил 52 года (диапазон: от 19 до 76 лет); 62% пациентов составляли мужчины; 89% принадлежали к европеоидной расе, 9% были азиатами, 1% принадлежали к негроидной расе; 20% имели исходный ИМТ ≥30 кг/м^2; 61% имели не-CC генотип аллели IL28B (CT или TT); 70% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл; 30% имели компенсированный цирроз и 26% ранее получали терапию ХГС.

Таблица 12 демонстрирует УВО12 в исследовании ASTRAL-3.

Таблица 12: Достижение УВО12 в исследовании ASTRAL-3 (ВГС генотипа 3)

	Эпклюза 12 недель (n = 277)	**Софосбувир + Рибавирин 24 недели (n = 275)**
УВО12	95% (264/277)	80% (221/275)
Исходы у пациентов, не достигших УВО12		
Вирусологическая неудача при лечении	0/277	< 1% (1/275)
Рецидив[a]	4% (11/276)	14% (38/272)
Другое[b]	1% (2/277)	5% (15/275)

a Знаменателем при оценке частоты рецидива является количество пациентов с РНК ВГС <НПКО на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

момент последней оценки во время лечения.

b Категория «Другое» включает пациентов, которые не достигли УВО12 и которые не отвечают критериям вирусологической неудачи.

Лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство (p < 0,001) над терапией препаратами Софосбувир + Рибавирин в течение 24 недель (разница в лечении составляет +14,8%; 95% ДИ: от +9,6% до +20,0%).

Достижение УВО12 для отобранных подгрупп пациентов представлены в Таблице 13.

Таблица 13: Достижение УВО12 для отобранных подгрупп в исследовании ASTRAL-3 (ВГС генотипа 3)

	Эпклюза 12 недель		**Софосбувир + Рибавирин 24 недели[a]**	
УВО12	Пациенты, ранее не получавшие лечение (n = 206)	Пациенты, ранее получавшие лечение (n = 71)	Пациенты, ранее не получавшие лечение (n = 201)	Пациенты, ранее получавшие лечение (n = 69)
Пациенты без цирроза	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
Пациенты с циррозом	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a Пять пациентов в группе лечения Софосбувир + Рибавирин в течение 24 недель, у которых отсутствовала информация о наличии цирроза, были исключены из анализа для этой подгруппы.

Клинические исследования пациентов с декомпенсированным циррозом – ASTRAL-4 (исследование 1137)

Исследование ASTRAL-4 было открытым рандомизированным исследованием у пациентов инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и циррозом печени класса B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт. Пациенты были рандомизированы в группу лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель, группу лечения препаратом Эпклюза + рибавирин в течение 12 недель или группу лечения препаратом Эпклюза в течение 24 недель в соотношении 1:1:1. Рандомизация была стратифицирована по генотипу ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6 и неопределенный).

Демографические и исходные характеристики в группах лечения были сбалансированы. Из 267 пациентов, получивших лечение, медианный возраст составил 59 лет (диапазон: от 40 до 73 лет); 70% пациентов составляли мужчины; 90% принадлежали к европеоидной расе, 6% – к негроидной расе; 42% имели исходный ИМТ ≥30 кг/м^2. Доли пациентов с генотипами ВГС 1, 2, 3, 4 или 6 составляли 78%, 4%, 15%, 3% и <1% (1 пациент) соответственно. Ни один пациент с генотипом 5 ВГС не был включен в исследование. 76% пациентов имели не-CC генотип аллели IL28B (CT или TT); 56% имели исходный уровень РНК ВГС не менее 800 000 МЕ/мл, 55% ранее получали терапию ХГС; 90% и 95% пациентов имели цирроз класса B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт и ≤15 баллов по шкале MELD (модель для оценки терминальной стадии заболевания печени) на исходном уровне соответственно.

Таблица 14 демонстрирует УВО12 в исследовании ASTRAL-4 по генотипу ВГС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Таблица 14: Достижение УВО12 в исследовании ASTRAL-4 по генотипу ВГС

	Эпклюза 12 недель (n = 90)	**Эпклюза + рибавирин 12 недель (n = 87)**	**Эпклюза 24 недели (n = 90)**
УВО12 (всего)	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Генотип 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Генотип 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Генотип 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Генотип 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Генотипы 2, 4 и 6	100% (8/8)[a]	100% (6/6)[b]	86% (6/7)[c]

a n = 4 для генотипа 2 и n = 4 для генотипа 4.
b n = 4 для генотипа 2 и n = 2 для генотипа 4.
c n = 4 для генотипа 2, n = 2 для генотипа 4 и n = 1 для генотипа 6.

Таблица 15 демонстрирует вирусологические исходы у пациентов с инфекцией ВГС генотипов 1 или 3 в исследовании ASTRAL-4.

Ни у одного из пациентов с инфекцией ВГС генотипов 2, 4 или 6 не отмечалась вирусологическая неудача.

Таблица 15: Вирусологические исходы у пациентов с ХГС генотипов 1 и 3 в исследовании ASTRAL-4

	Эпклюза 12 недель	**Эпклюза + рибавирин 12 недель**	**Эпклюза 24 недели**
Вирусологическая неудача (рецидив или неудача при лечении)			
Генотип 1[a]	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Генотип 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Генотип 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Генотип 3	43% (6/14)	15% (2[b]/13)	42% (5[c]/12)
Другие[d]	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a Ни у кого из пациентов с генотипом 1 ВГС не отмечалась вирусологическая неудача на фоне терапии.
b Один пациент имел вирусологическую неудачу на фоне терапии; фармакокинетические данные этого пациента свидетельствовали об отсутствии приверженности к терапии.
c У одного пациента отмечалась вирусологическая неудача на фоне терапии.
d Категория «Другие» включает пациентов, которые не достигли УВО12 и которые не отвечают критериям вирусологической неудачи.

Изменения параметров по классификации Чайлд-Пью-Туркотт у пациентов, достигших УВО12, в исследовании ASTRAL-4 (все 3 схемы лечения) показаны в Таблице 16.

Таблица 16: Изменения параметров по классификации Чайлд-Пью-Туркотт от исходного уровня до значений через 12 и 24 недели после терапии у пациентов, достигших УВО12, в исследовании ASTRAL-4

	Альбумин	**Билирубин**	**МНО**	**Асцит**	**Энцефалопатия**
Неделя 12 после лечения (N = 236), % (n/N)					
Уменьшение по шкале (Улучшение)	34,5% (79/229)	17,9% (41/229)	2,2% (5/229)	7,9% (18/229)	5,2% (12/229)
Отсутствие изменений	60,3% (138/229)	76,4% (175/229)	96,5% (221/229)	89,1% (204/229)	91,3% (209/229)
Увеличение по шкале (Ухудшение)	5,2% (12/229)	5,7% (13/229)	1,3% (3/229)	3,1% (7/229)	3,5% (8/229)
Оценка не проводилась	7	7	7	7	7
Неделя 24 после лечения (N = 236), % (n/N)					
Уменьшение по шкале (Улучшение)	39,4% (84/213)	16,4% (35/213)	2,3% (5/213)	15,0% (32/213)	9,4% (20/213)
Отсутствие изменений	54,0% (115/213)	80,8% (172/213)	94,8% (202/213)	81,2% (173/213)	88,3% (188/213)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

	Альбумин	**Билирубин**	**МНО**	**Асцит**	**Энцефалопатия**
Увеличение по шкале (Ухудшение)	6,6% (14/213)	2,8% (6/213)	2,8% (6/213)	3,8% (8/213)	2,3% (5/213)
Оценка не проводилась	23	23	23	23	23

Примечание: Исходно частота асцитов была следующей: 20% – нет, 77% – легкой/средней степени, 3% – тяжелой степени.
Исходно частота энцефалопатий была следующей: 38% – нет, 62% – 1-2 степени.

Клинические исследования пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 – ASTRAL-5 (исследование 1202)

Исследование ASTRAL-5 оценивало лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель у пациентов с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3 или 4, коинфицированных ВИЧ-1 (генотипы 5 и 6 ВГС также допускались, но ни один пациент с этими генотипами не был включен). Пациенты принимали постоянную антиретровирусную терапию ВИЧ-1, которая включала эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или абакавир/ламивудин, принимаемые с ритонавиром, усиленным ингибитором протеазы (азатанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивирином, ралтегравиром или эмтрицитабином/тенофовира дизопроксила фумаратом/элвитегравиром/кобицистатом.

Из 106 пациентов, получивших лечение, медианный возраст составил 57 лет (диапазон: от 25 до 72 лет); 86% пациентов составляли мужчины; 51% принадлежали к европеоидной расе, 45% – к негроидной расе; 22% имели исходный ИМТ ≥30 кг/м^2; 19 пациентов (18%) имели компенсированный цирроз и 29% ранее получали лечение ХГС. Общее среднее количество CD4+ составило 598 клеток/мкл (диапазон: 183–1513 клеток/мкл).

Таблица 17 демонстрирует УВО12 в исследовании ASTRAL-5 по генотипу ВГС.

Таблица 17: Достижение УВО12 в исследовании ASTRAL-5 по генотипу ВГС

	Эпклюза в течение 12 недель (n = 106)						
	Всего (все генотипы) (n = 106)	**Генотип 1**			**Генотип 2 (n = 11)**	**Генотип 3 (n = 12)**	**Генотип 4 (n = 5)**
		Генотип 1a (n = 66)	**Генотип 1b (n = 12)**	**Всего (n = 78)**			
УВО12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Исходы у пациентов, не достигших УВО12							
Вирусологическая неудача при лечении	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Рецидив[a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Другое[b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

a Знаменателем при оценке частоты рецидива является количество пациентов с РНК ВГС <НПКО на момент последней оценки во время лечения.
b Категория «Другое» включает пациентов, которые не достигли УВО12 и которые не отвечают критериям вирусологической неудачи.

УВО12 был достигнут у 19 из 19 пациентов с циррозом. Ни у кого из пациентов не отмечалось активизации ВИЧ-1-инфекции в период исследования, количество CD4+ клеток было стабильным во время лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Клинические исследования пациентов с почечной недостаточностью - исследование 4062

Исследование 4062 было открытым клиническим исследованием, в котором оценивали лечение препаратом Эпклюза в течение 12 недель у 59 пациентов с инфекцией ВГС и терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. Доли пациентов с генотипами ВГС 1, 2, 3, 4, 6 или неопределенным составляли 42%, 12%, 27%, 7%, 3% и 9% соответственно. Исходно 29% пациентов имели цирроз, 22% ранее получали терапию, 32% перенесли трансплантацию почки, 92% находились на гемодиализе и 8% на перитонеальном диализе; средняя продолжительность диализа составляла 7,3 года (диапазон: от 0 до 40 лет). Среднее значение УВО составило 95% (56/59); из трех пациентов, которые не достигли УВО12, один пациент завершил терапию препаратом Эпклюза, и у него возник рецидив, двое пациентов не соответствовали критериям вирусологической неудачи.

Дети

Эффективность применения комбинации велпатасвир/софосбувир в течение 12 недель у детей в возрасте от 6 лет и старше, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6, оценивалась в открытом клиническом исследовании Фазы 2, включавшем 173 пациента с ХГС.

Пациенты в возрасте от 12 до <18 лет

Эффективность применения комбинации велпатасвир/софосбувир в течение 12 недель у детей в возрасте от 12 лет и < 18 лет, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6, оценивалась в открытом клиническом исследовании Фазы 2, включавшем 102 пациента с ХГС.

В общей сложности 80 пациентов (78%) ранее не получали противовирусную терапию, а 22 пациента (22%) имели опыт лечения. Средний возраст составлял 15 лет (от 12 до 17 лет); 51% пациентов были женского пола; 73% были европеоидной расы, 9% – афроамериканцы, 11% – азиатского происхождения; 14% были испаноговорящие/латиноамериканского происхождения; средний ИМТ составлял 22,7 кг/м^2 (в диапазоне от 12,9 до 48,9 кг/м^2); средняя масса тела составляла 61 кг (в диапазоне от 22 до 147 кг); 58% исходно имели уровень РНК ВГС, превышающий или равный 800 000 МЕ/мл; соотношение пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4 или 6 ВГС составляло 74%, 6%, 12%, 2% и 6% соответственно; ни один пациент не имел установленный цирроз печени. Большинство пациентов (89%) были инфицированы путем вертикальной передачи.

Общая частота УВО составила 95% (97/102): 93% (71/76) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1 и 100% у пациентов с ХГС генотипа 2 (6/6), генотипа 3 (12/12), генотипа 4 (2/2) и генотипа 6 (6/6). У одного пациента, который раньше прекратил лечение, развился рецидив; другие четыре пациента, которые не достигли УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неудачи (например, потеря из-под наблюдения).

Пациенты в возрасте от 6 до <12 лет

Применения комбинированного препарата велпатасвир/софосбувир оценивали у 71 пациента в возрасте от 6 до 12 лет, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4. В общей сложности 67 пациентов (94 %) ранее не получали терапии, а 4 пациента (6 %)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

получали терапию. Медианный возраст пациентов составлял 8 лет (диапазон: 6 – 11); 54% пациентов были женского пола; 90% принадлежали к европеоидной расе; 6% – к негроидной; 1% принадлежали к азиатской расе; 10% были испанского происхождения или латиноамериканцами; средний ИМТ составил 17,4 кг/м^2 (диапазон: 12,8 - 30,9 кг/м^2); средняя масса тела составила 30 кг (диапазон: 18 – 78 кг); 48% имели исходный уровень РНК ВГС в крови выше или равный 800 000 МЕ/мл; доля пациентов с генотипом ВГС 1, 2, 3 или 4 составила 76%, 3%, 15% и 6%, соответственно; ни у кого из пациентов не был диагностирован цирроз печени. Большинство пациентов были инфицированы путем вертикальной передачи (94%).

Общая частота достижения УВО составила 93% (66/71), 93% (50/54) в группе пациентов с генотипом 1, 91% (10/11) пациентов в группе пациентов с генотипом 3, и 100% (2/2) в группе пациентов с генотипом 2 и генотипом 4 (4/4) ВГС. У одного пациента была зарегистрирована вирусологическая неудача в процессе лечения; остальные 4 пациента, не достигшие УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неудачи (т.е. был утрачен контакт для дальнейшего наблюдения).

Пациенты пожилого возраста
В клинических исследованиях препарата Эпклюза приняли участие 156 пациентов в возрасте 65 лет и старше (12% от общего количества пациентов в Фазе 3 клинических исследований). Уровни ответа на лечение, наблюдавшиеся у пациентов ≥ 65 лет, были аналогичны тем, которые наблюдались у пациентов < 65 лет.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетические свойства софосбувира, основного циркулирующего неактивного метаболита софосбувира (GS-331007) и велпатасвира оценивались у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хроническим гепатитом С. После приема препарата Эпклюза внутрь софосбувир быстро всасывается, и средняя максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1 час после приема дозы. Средние максимальные концентрации неактивного метаболита (GS-331007) в плазме крови наблюдаются через 3 часа после приема дозы. Средние максимальные концентрации велпатасвира наблюдаются через 3 часа после приема дозы.

По результатам популяционных фармакокинетических исследований у пациентов, инфицированных ВГС, в равновесном состоянии значения AUC_{0-24} софосбувира (n = 982), неактивного метаболита (GS-331007) (n = 1428) и велпатасвира (n = 1425) составили 1260, 13970 и 2970 нг•ч/мл соответственно. Значения C_{max} софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) и велпатасвира в равновесном состоянии составили 566, 868 и 259 нг/мл соответственно. AUC_{0-24} и C_{max} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) были аналогичными у здоровых взрослых и у пациентов с инфекцией ВГС. Относительно здоровых субъектов (n = 331) показатели AUC_{0-24} и C_{max} велпатасвира были, соответственно, на 37% и 41% ниже у пациентов, инфицированных ВГС.

Влияние приема пищи
Прием однократной дозы препарата Эпклюза с умеренно жирной пищей (~600 ккал, 30% жира) или с пищей повышенной жирности (~800 ккал, 50% жира) приводил к повышению AUC_{0-inf} велпатасвира на 34% и 21% соответственно и к повышению C_{max} на 31% и 5% соответственно, по сравнению с приемом препарата натощак. Пища с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

умеренным или высоким содержанием жира повышала значение AUC_{0-inf} софосбувира на 60% и 78% соответственно, однако не оказывала существенного влияния на C_{max} софосбувира. Пища с умеренным или высоким содержанием жира не изменяла значение AUC_{0-inf} неактивного метаболита (GS-331007), но приводила к снижению C_{max} на 25% и 37% соответственно. Уровень эффективности в исследованиях Фазы 3 был одинаковым у пациентов, инфицированных ВГС, принимавших препарат Эпклюза вместе с приемом пищи или в другое время. Препарат Эпклюза может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

Степень связывания софосбувира с белками плазмы крови человека составляет 61-65%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание неактивного метаболита (GS-331007) с белками плазмы крови человека было минимальным. После однократного приема дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира у здоровых добровольцев коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы составил приблизительно 0,7.

Степень связывания велпатасвира с белками плазмы крови человека составляет >99,5%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 0,09 мкг/мл до 1,8 мкг/мл. После однократного приема дозы 100 мг [^{14}C]-велпатасвира у здоровых добровольцев коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы был в диапазоне от 0,52 до 0,67.

Биотрансформация

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного нуклеозидного аналога трифосфата GS-461203. Метаболический путь активации включает последовательный гидролиз эфира карбоновой кислоты, который катализируется катепсином А человека или карбоксилэстеразой 1, и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного метаболита (GS-331007), который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает действием против ВГС *in vitro*. Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются субстратами или ингибиторами UGT1A1 или изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. После приема однократной дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира внутрь, доля неактивного метаболита (GS-331007) составляет приблизительно >90% от общей системной экспозиции.

Велпатасвир является субстратом изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с медленным оборотом. При приеме однократной дозы 100 мг [^{14}C]-велпатасвира, большая часть (>98%) радиоактивности в плазме крови приходилось на исходную субстанцию препарата. Моногидроксилированный и дезметилированный велпатасвир – метаболиты, идентифицированные в плазме крови человека. Неизмененный велпатасвир является основной субстанцией, присутствующей в кале.

Элиминация

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг, средняя величина общего выведения радиоактивности [^{14}C] составила более 92%, из которой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял неактивный метаболит (GS-331007) (78%) и лишь 3,5% выводилось в неизмененном виде. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения неактивного метаболита (GS-331007). Средний терминальный период полувыведения софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) после приема препарата Эпклюза составляет 0,5 и 25 часов соответственно.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-велпатасвира в дозе 100 мг, средняя величина общего выведения радиоактивности [^{14}C] составила 95%, из которой приблизительно 94% и 0,4% выводилось с калом и мочой соответственно. Неизмененный велпатасвир являлся основной субстанцией, присутствовавшей в кале, из расчета около 77% от принятой дозы, с дальнейшим образованием моногидроксилированного велпатасвира (5,9%) и дезметилированного велпатасвира (3,0%). Эти данные указывают на то, что экскреция исходной субстанции препарата с жёлчью является основным путем выведения велпатасвира. Средний терминальный период полувыведения велпатасвира после приема препарата Эпклюза составляет около 15 часов.

Линейность (нелинейность)

Значение AUC велпатасвира повышается приблизительно пропорционально принятой дозе в диапазоне доз от 25 мг до 150 мг. Значения AUC софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 200 мг до 1200 мг.

Вероятность лекарственного взаимодействия велпатасвира/софосбувира *in vitro*

Софосбувир и велпатасвир являются субстратами транспортеров Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), а неактивный метаболит (GS-331007) – нет. Велпатасвир также является субстратом OATP1B. В исследовании *in vitro* наблюдали медленный метаболический оборот велпатасвира посредством изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4.

Велпатасвир является ингибитором транспортера Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, и его участие во взаимодействии препаратов с этими транспортерами, прежде всего, ограничивается процессом абсорбции. При клинически значимой концентрации в плазме велпатасвир не ингибирует печеночный белок-транспортер солей желчных кислот (BSEP), котранспортерный белок натрия таурохолата (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 или переносчики органических катионов (OCT1) и почечных транспортеров OCT2, OAT1, OAT3, белок множественной лекарственной резистентности (MRP2) или белок экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1) или изоферменты системы цитохрома P450 или уридинглюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1.

Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются ингибиторами транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. Неактивный метаболит (GS-331007) не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Пол и раса
Расовая принадлежность или пол не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) или велпатасвира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию компонентов препарата Эпклюза по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) суммировано в Таблице 18.

Таблица 18: Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира, его метаболита GS-331007 и велпатасвира по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	Пациенты без ВГС					**Пациенты, инфицированные ВГС**	
	Почечная недостаточность легкой степени тяжести (рСКФ ≥50 и <80 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ ≥30 и <50 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				Прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	Прием дозы препарата через 1 час после проведения диализа		
Софосбувир	↑ в 1,6 раз	↑ в 2,1 раз	↑ в 2,7 раз	↑ в 1,3 раз	↑ в 1,6 раз	↑ в ~2 раза	↑ в 1,8 раз
GS-331007	↑ в 1,6 раз	↑ в 1,9 раз	↑ в 5,5 раз	↑ в ≥10 раз	↑ в ≥20 раз	↑ в ~7 раз	↑ в 18 раз
Велпатасвир	-	-	↑ в 1,5 раза	-	-	-	↑ в 1,4 раз

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (рСКФ ≥50 и <80 мл/мин/1,73 м^2), средней (рСКФ ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2) и тяжелой (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым необходимо проведение гемодиализа. Фармакокинетику софосбувира оценивали в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ >80 мл/мин/1,73 м^2). Неактивный метаболит GS-331007 эффективно выводился при гемодиализе с коэффициентом экстракции примерно 53%. После однократного приема 400 мг софосбувира при 4-часовом сеансе гемодиализа выводилось 18% принятой дозы софосбувира.

Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 у пациентов, инфицированных ВГС, с почечной недостаточностью тяжелой степени, принимавших софосбувир в дозе 200 мг с рибавирином (n = 10) или софосбувир в дозе 400 мг с рибавирином (n = 10) в течение 24 недель или комбинацию ледипасвир/софосбувир в дозе 90 мг/400 мг в течение 12 недель (n = 18) была сопоставима с фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС.

Фармакокинетика велпатасвира изучалась после приема разовой дозы велпатасвира 100 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

Фармакокинетика велпатасвира, софосбувира и GS-331007 изучалась у пациентов, инфицированных ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, принимавших препарат Эпклюза в течение 12 недель (n = 59), и оценивалась в сравнении с пациентами без почечной недостаточности, принимавшими участие в клинических исследованиях велпатасвира/софосбувира 2/3 Фазы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Печеночная недостаточность
Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007).

Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира (см. раздел 4.2).

Лица пожилого возраста
На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, в диапазоне от 18 до 82 лет возраст не оказывает клинически значимого эффекта на экспозицию софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) или велпатасвира.

Дети
Экспозиция велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов детского возраста от 6 лет и старше, принимавших препарат велпатасвир/софосбувир в дозе 100 мг + 400 мг или 50 мг + 200 мг внутрь один раз в день, была аналогична экспозиции у взрослых пациентов, принимавших препарат велпатасвир/софосбувир в дозе 100 мг + 400 мг внутрь один раз в день.

Фармакокинетика велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей в возрасте младше 6 лет и с массой тела менее 17 кг не установлена.

Масса тела
На основании популяционных анализов фармакокинетики у взрослых установлено, что масса тела не оказывает клинически существенного влияния на экспозицию софосбувира или велпатасвира.

5.3 Данные доклинической безопасности

Софосбувир

Экспозиция софосбувира в исследовании на грызунах не определялась вероятно из-за высокой активности эстеразы, и вместо нее использовалась экспозиция основного метаболита GS-331007 для определения предела экспозиции.

Софосбувир не проявлял признаков генотоксичности в ряде *in vitro* или *in vivo* исследований, включая бактериологический анализ на мутагенность, анализ хромосомных аберраций с использованием человеческих лимфоцитов периферической крови и микроядерные анализы у мышей *in vivo*. В исследованиях токсического воздействия софосбувира на развитие плода у крыс и кроликов тератогенных эффектов не наблюдалось. Софосбувир не оказывал нежелательных эффектов на поведение, репродуктивную функцию или развитие потомства в пре- и постнатальном периодах развития.

Софосбувир не демонстрировал признаков канцерогенности в 2-летних исследованиях на мышах и крысах при экспозиции метаболита GS-331007 до 15 и 9 раз соответственно выше, чем экспозиция у человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Велпатасвир

Велпатасвир не проявлял признаков генотоксичности в ряде *in vitro* или *in vivo* исследований, включая бактериологический анализ на мутагенность, анализ хромосомных аберраций с использованием человеческих лимфоцитов периферической крови и микроядерные анализы у крыс *in vivo*.

Велпатасвир не демонстрировал признаков канцерогенности в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах rasH2 и в 2-летнем исследовании на крысах при экспозиции не менее, чем в 50 и 5 раз соответственно выше экспозиции у человека.

Велпатасвир не оказывал никаких нежелательных эффектов на способность к спариванию и фертильность. В исследованиях токсического воздействия велпатасвира на развитие плода у мышей и крыс при экспозиции AUC приблизительно в 31 и 6 раз соответственно выше, чем экспозиция у человека в рекомендованных клинических дозах, тератогенных эффектов не наблюдалось. Однако, возможный тератогенный эффект был отмечен у кроликов, у которых наблюдалось увеличение общих висцеральных пороков развития при экспозиции AUC у животных в 0,7 раза больше по сравнению с экспозицией у человека в рекомендованных клинических дозах. Релевантность этих заключений у человека не известна. Велпатасвир не оказывал нежелательных эффектов на поведение, репродуктивную функцию или развитие потомства в пре- и постнатальном периодах развития у крыс при экспозиции AUC, примерно в 5 раз превышающей экспозицию у человека в рекомендованных клинических дозах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Коповидон
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Оболочка таблетки

Опадрай II розовый 85F94644:
Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол 3350
Тальк
Краситель железа оксид красный

6.2 Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

6.3 Срок годности

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Эпклюза, 100 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 28 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 75 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.
Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэфирного волокна.
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»
По 28 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 75 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.
Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэфирного волокна.
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке из картона с контролем первого вскрытия.

Эпклюза, 50 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 28 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 45 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.
Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэфирного волокна.
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»
По 28 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 45 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.
Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэфирного волокна.
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке из картона с контролем первого вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания
Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд. / Gilead Sciences International Ltd.
Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, United Kingdom
Тел.: +44 (0) 1223 897300
Факс: +44 (0) 1223 897291
Адрес электронной почты: safety_fc@gilead.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 9
Тел.: +7 (495) 139 95 00
Адрес электронной почты: drugsafety.russia@gilead.com

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Российская Федерация
Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)
Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,
Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13
leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000948)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 28.06.2022.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

22.08.2024 г.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2025 № 12099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Общая характеристика лекарственного препарата Эпклюза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.