

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

ЗЕПАТИР®

ЛЕКАРСТВ. РОССНИ
ЛП - 005060 - 210918

СОГЛАСОВАНО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зепатир®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ
НАИМЕНОВАНИЕ:** гразопревир + элбасвир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

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

Вспомогательные вещества:

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

Пленочное покрытие:

Опадрай II Бежевый 39К170006, воск карнаубский.

Состав Опадрая II Бежевого 39К170006: лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид черный.

ОПИСАНИЕ

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство

КОД АТХ: J05AX68

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

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

111234

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

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

Противовирусная активность

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

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

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

Резистентность

В клеточной культуре

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

Для элбасвира: в репликонах ВГС генотипа 1a единичные замены аминокислот Q30D/E/H/R, L31M/V и Y93C/H/N в NS5A уменьшали противовирусную активность элбасвира в диапазоне от 6 до 2000 раз. В репликонах генотипа 1b единичные замены аминокислот L31F и Y93H в NS5A уменьшали противовирусную активность элбасвира в 17 раз. В репликонах генотипа 3 единичная замена Y93H в NS5A уменьшала противовирусную активность в 485 раз. В репликонах генотипа 4 единичные замены L30S, M31V, Y93H в NS5A уменьшали противовирусную активность элбасвира в диапазоне от 3 до 23 раз. В основном, в репликонах генотипов 1a, 1b и 4 комбинации замен, связанных с устойчивостью к элбасвиру, вели к дальнейшему уменьшению противовирусной активности элбасвира.

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

В клинических исследованиях

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

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

Перекрестная резистентность

Элбасвир является активным *in vitro* при следующих заменах в NS5A, обуславливающих резистентность к другим ингибиторам NS5A: M28V и Q30L – генотип 1a, L28M/V, R30Q,

L31V, Y93C - генотип 1b, M31V - генотип 4. В основном, другие замены в NS5A, приводящие к резистентности к ингибиторам NS5A, могут также привести к резистентности к элбасвиру. Замены в NS5A, приводящие к резистентности к элбасвиру, могут уменьшать противовирусную активность других ингибиторов NS5A.

Гразопревилр является активным *in vitro* при следующих заменах в NS3 генотипа 1a, обуславливающими резистентность к другим ингибиторам протеазы NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Гразопревилр является активным *in vitro* при следующих заменах в NS3 генотипа 1b, обуславливающими резистентность к другим ингибиторам протеазы NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Некоторые замены в NS3 в положениях A156 и D168 приводят к уменьшению противовирусной активности гразопревилра также как и к уменьшению противовирусной активности других ингибиторов протеазы NS3/4A. Замены, связанные с резистентностью к ингибиторам NS5B, не влияли на активность элбасвира и гразопревилра.

Устойчивость замен, связанных с резистентностью

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

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

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

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

Воздействие полиморфизмов на исходном уровне на эффективность терапии

По обобщенным данным клинических исследований у пациентов, у которых был получен

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

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

	УВО12 по режимам лечения			
	Зепатир® 12 недель		Зепатир® + рибавирин 16 недель	
Популяция пациентов	Пациенты без полиморфизмов NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты без полиморфизмов NS5A* на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS5A* на исходном уровне, % (n/N)
Генотип 1a ¹	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
Генотип 1b ²	99% (259/260)	92% (36/39)		
Генотип 3 ⁴	95% (21/22)	100% (3/3)		
	Пациенты без полиморфизмов NS3 ³ на исходном уровне, % (n/N)	Пациенты с полиморфизмами NS3 ³ на исходном уровне, % (n/N)		
Генотип 4 ⁵ (пациенты, ранее получавшие терапию)	86% (25/29)	100% (7/7)		
* NS5A полиморфизмы (приводящие к уменьшению активности элбасвира более чем в 5 раз) - M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N				
¹ Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 1a с полиморфизмами NS5A на исходном уровне по обобщенным данным составила 7% (55/825)				
² Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 1b с полиморфизмами NS5A на исходном уровне по обобщенным данным составила 14% (74/540)				
³ NS3 полиморфизмы при замене любой аминокислоты в позициях 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 и 175.				

⁴ Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 3 с полиморфизмами NS5A на исходном уровне составила 12% (3/25). Пациенты с ВГС генотипа 3 получали совместную терапию с софосбувиром.

⁵ Общая распространенность пациентов с ВГС генотипа 4 с полиморфизмами NS3 на исходном уровне по результатам обобщенных данных составила 19% (7/36)

Фармакокинетика

Всасывание

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

Влияние пищи на всасывание

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

Распределение

Элбасвир и grazoprevir активно связываются (>99,9% и 98,8% соответственно) с белками плазмы крови. Элбасвир и grazoprevir связываются с альбумином сыворотки крови и α 1-кислым гликопротеином. Связывание с белками плазмы существенно не меняется у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Метаболизм

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

Выведение

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

Экскреция

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

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У не инфицированных ВГС пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) без диализа значения AUC для элбасвира и grazопревира были выше на 86% и 65% соответственно по сравнению с не инфицированными ВГС пациентами с нормальной функцией почек (pСКФ >80 мл/мин/1,73 м²). Значения AUC элбасвира и grazопревира у не инфицированных ВГС пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, находящихся на диализе, были неизменны по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией. Концентрации элбасвира было невозможно определить количественно в образцах диализата. Менее 0,5% grazопревира было обнаружено в диализате после 4-часового сеанса диализа.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

У не инфицированных ВГС пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью, 5-6 баллов) равновесное значение AUC_{0-inf} элбасвира было ниже на 40%, а равновесное значение AUC₀₋₂₄ grazопревира было выше на 70% по сравнению со здоровыми добровольцами.

У не инфицированных ВГС пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью, 7-9 баллов) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов) степеней тяжести значение AUC элбасвира было ниже на 28% и 12% соответственно, при этом равновесное значение AUC₀₋₂₄ grazопревира увеличилось в 5 и 12 раз соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

Популяционный фармакокинетический анализ исследований 2 и 3 фазы у инфицированных ВГС пациентов показал, что равновесное значение AUC₀₋₂₄ grazопревира увеличилось примерно на 65% у инфицированных ВГС пациентов с компенсированным циррозом (все класс А по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с инфицированными ВГС пациентами без цирроза, при этом равновесное значение AUC элбасвира было одинаковым.

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Раса

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

Пол

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

Вес/ИМТ

В популяционном фармакокинетическом анализе не было отмечено влияния веса на фармакокинетику элбасвира. У пациентов с весом 53 кг значения AUC grazопревира были выше на 15% по сравнению с пациентами весом 77 кг. Данные различия не являются

клинически значимыми для градопревира. В связи с этим не требуется коррекции дозы препарата Зепатир® в зависимости от веса/ИМТ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к элбасвиру, градопревиру или любому другому из компонентов лекарственного препарата;
- У пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенями тяжести;
- Одновременное применение с ингибиторами полипептида 1В, транспортирующего органические анионы (ОАТР1В), такими как рифампицин, атазанавир, дарунавир, лопинавир, саквинавир, типранавир, кобицистат или циклоспорин;
- Одновременное применение с препаратами атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат;
- Одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 3А (СУР3А) или Р-гликопротеина (Р-gp), такими как эфавиренз, фенитоин, карбамазепин, бозентан, этравирин, модафинил и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с коинфекцией ВГС и ВГВ (вирус гепатита В);
- Не рекомендуется одновременно применять с сильными ингибиторами СУР3А, такими как кетоконазол;
- Следует с осторожностью применять одновременно со следующими препаратами: дабигатрана этексилат, антагонисты витамина К, аторвастатин, розувастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, такролимус, сунитиниб.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Если препарат Зепатир[®] применяется совместно с рибавирином или софосбувиром, необходимо учитывать информацию, указанную в инструкциях по применению данных препаратов в разделах, посвященных контрацепции, диагностике беременности, беременности, грудному вскармливанию, фертильности (см. инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов для дополнительной информации).

Беременность

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

Период грудного вскармливания

Нет данных об экскреции препарата Зепатир[®] с грудным молоком у людей. Элбасвир и grazoprevir экскретируются с молоком лактирующих крыс. Концентрации элбасвира были выше, а концентрации grazoprevira были ниже в грудном молоке, чем в материнской плазме у крыс. Воздействие на постнатальное развитие не наблюдалось у крыс, после того как кормящие самки подверглись воздействию элбасвира и grazoprevira. Следует оценить пользу грудного вскармливания наряду с необходимостью лечения матери и возможными нежелательными явлениями у ребенка, связанными с лечением матери препаратом Зепатир[®] и ее основным заболеванием.

Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Внутрь.

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

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

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

Генотип ВГС	Терапия и ее длительность
1a	<p>Препарат Зепатир® в течение 12 недель</p> <p>Применение препарата Зепатир® в течение 16 недель совместно с рибавирином¹ следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000 МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A, вызывающих по меньшей мере 5-кратное снижение активности элбасвира, для минимизации риска неэффективности лечения</p>
1b	<p>Препарат Зепатир® в течение 12 недель</p> <p><i>(длительность терапии 8 недель может быть рассмотрена для пациентов с генотипом 1b², ранее не получавших терапию, и при отсутствии значительных признаков фиброза или цирроза³)</i></p>
3	<p>Препарат Зепатир® с софосбувиром в течение 12 недель⁴</p>
4	<p>Препарат Зепатир® в течение 12 недель</p> <p>Применение препарата Зепатир® в течение 16 недель совместно с рибавирином¹ следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000 МЕ/мл для минимизации риска неэффективности лечения.</p>

¹ В клинических исследованиях доза рибавирина была рассчитана в зависимости от массы тела (< 66 кг - 800 мг/день, от 66 до 80 кг - 1000 мг/день, от 81 до 105 кг - 1200 мг/день, > 105 кг - 1400 мг/день) и разделена на две дозы, принимавшиеся вместе с пищей.

² Включая пациентов с известными подтипами генотипа 1, отличных от 1a или 1b.

³ Пациенты без клинически значимых признаков фиброза или цирроза по результатам биопсии печени (METAVIR F0-F2) или по результатам неинвазивных исследований.

⁴ Пациенты, ранее не получавшие терапию.

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

Пропуск дозы

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

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

Пожилые пациенты

Нет необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности

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

Печеночная недостаточность

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

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

Дети

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

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

В клинических исследованиях наиболее частыми сообщенными нежелательными реакциями (частота более 10%) были утомляемость и головная боль. У менее 1%

пациентов, получавших препарат Зепатир® совместно с рибавирином или без него, были серьезные нежелательные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1% пациентов, получавших препарат Зепатир® совместно с рибавирином или без него, полностью прекратили лечение из-за развития нежелательных реакций. Частота развития серьезных нежелательных реакций и прекращения приема препарата из-за развития нежелательных реакций у пациентов с компенсированным циррозом была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза.

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

Таблица нежелательных реакций

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

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

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

<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Часто	Артралгия, миалгия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Усталость
Часто	Слабость, раздражительность

СОГЛАСОВАНО

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Отклонение лабораторных показателей от нормы

Изменения выбранных лабораторных показателей описаны в Таблице 5.

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

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

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

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

Позднее увеличение активности АЛТ в сыворотке

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

не зависела от длительности терапии. Цирроз печени не являлся фактором риска для поздних увеличений активности АЛТ. Увеличение активности АЛТ до активности в 2,5-5 раз, превышающей ВГН, наблюдалось у менее 1% пациентов, получавших препарат Зепатир® с рибавирином или без рибавирина, прекращения терапии по причине таких увеличений уровней АЛТ не потребовалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Гемодиализ не выводит элбасвир и grazoprevir в связи с высоким сродством grazoprevira и элбасвира к белкам плазмы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Зепатир®

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

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

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

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

Влияние препарата Зепатир® на другие лекарственные препараты

Элбасвир и grazoprevir являются ингибиторами лекарственных транспортеров BCRP на кишечном уровне у человека и могут увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых субстратов BCRP. Элбасвир не является ингибитором

СYP3A *in vitro*, гразопревир является слабым ингибитором СYP3A у человека. Одновременное применение с гразопревиrom не приводило к клинически значимому увеличению экспозиции субстратов СYP3A, поэтому не требуется коррекция дозы субстратов СYP3A при одновременном применении с препаратом Зепатир®.

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

Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К

Рекомендуется проводить тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО) в связи с тем, что функция печени может изменяться в течение лечения.

Взаимодействия между препаратом Зепатир® и другими лекарственными препаратами

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

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

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

Лекарственный препарат по терапевтическим областям	Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Отношение средних значений (90% доверительный интервал) для AUC, C _{max} , C ₁₂	Рекомендации относительно одновременного применения с
		с

	или C ₂₄ (вероятный механизм взаимодействия)	препаратом Зелатир®
Антацидные средства		
<i>Антагонисты H₂ рецепторов</i>		
Фамотидин (20 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,92, 1,18) C _{max} 1,11 (0,98, 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,10 (0,95, 1,28) C _{max} 0,89 (0,71, 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97, 1,30)	Коррекции дозы не требуется
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>		
Пантопразол (40 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,93, 1,18) C _{max} 1,02 (0,92, 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,96, 1,30) C _{max} 1,10 (0,89, 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02, 1,34)	Коррекции дозы не требуется
<i>Антациды</i>		
Гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир	Коррекции дозы не требуется
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Дигоксин (0,25 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Дигоксин AUC 1,11 (1,02, 1,22) C _{max} 1,47 (1,25, 1,73) (ингибирование P-gp)	Коррекции дозы не требуется
АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СРЕДСТВА		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↑ Дабигатран (ингибирование P-gp)	Концентрации дабигатрана могут повышаться при одновременном применении с элбасвиром, что также повышает риск развития кровотечения. Рекомендовано проведение клинического и лабораторного мониторинга.
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено.	Необходим тщательный мониторинг МНО при одновременном приеме антагонистов витамина К. Это необходимо в связи с изменением функции печени при лечении препаратом

		Зепатир®
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		СОГЛАСОВАНО
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Кетоконазол		
(400 мг внутрь один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,80 (1,41, 2,29) C _{max} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Одновременное применение не рекомендуется
(400 мг внутрь один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг однократно)	↑ Гразопревир AUC 3,02 (2,42, 3,76) C _{max} 1,13 (0,77, 1,67) (ингибирование CYP3A)	
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин		
(600 мг внутривенно однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,22 (1,06, 1,40) C _{max} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Одновременное применение противопоказано
(600 мг внутривенно однократно)/ гразопревир (200 мг однократно)	↑ Гразопревир AUC 10,21 (8,68, 12,00) C _{max} 10,94 (8,92, 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40, 2,24) (ингибирование OATP1B)	
(600 мг внутрь однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,17 (0,98, 1,39) C _{max} 1,29 (1,06, 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03, 1,43)	
(600 мг внутрь однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 8,35 (7,38, 9,45) C _{max} 6,52 (5,16, 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53) (ингибирование OATP1B)	
(600 мг внутрь один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,93 (0,75, 1,17) C _{max} 1,16 (0,82, 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07, 0,13) (ингибирование OATP1B и индукция CYP3A)	
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ		
Монтелукаст (10 мг однократно)/ гразопревир (200 мг однократно)	↔ Монтелукаст AUC 1,11 (1,01, 1,20) C _{max} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Коррекции дозы не требуется
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
Бозентан		
	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГС		
Софосбувир (400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Софосбувир AUC 2,43 (2,12, 2,79) C _{max} 2,27 (1,72, 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05, 1,21) C _{max} 0,87 (0,78, 0,96)	Коррекции дозы не требуется

	C ₂₄ 1,53 (1,43, 1,63)	
СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция СУР3А или Р-gp)	Одновременное применение противопоказано
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГВ и ВИЧ: НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ		
Тенофовира дизопроксил фумарат		
(300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 0,93 (0,82, 1,05) C _{max} 0,88 (0,77, 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Тенофовир AUC 1,34 (1,23, 1,47) C _{max} 1,47 (1,32, 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18, 1,41)	Коррекции дозы не требуется
(300 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,86 (0,55, 1,12) C _{max} 0,78 (0,51, 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,09, 1,28) C _{max} 1,14 (1,04, 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10, 1,39)	
(300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг один раз в сутки)	↔ Тенофовир AUC 1,27 (1,20, 1,35) C _{max} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	
Ламивудин Абакавир Энтекавир	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир ↔ Ламивудин ↔ Абакавир ↔ Энтекавир	Коррекции дозы не требуется
Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)	Исследовалось взаимодействие с элвитегравиром/кобицистатом/эмтрицитабином/ тенофовира дизопроксил фумаратом (комбинированный препарат с фиксированными дозами) ↔ Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) СРЕДСТВА: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ		
Атазанавир/ритонавир		
(300 мг один раз в сутки)/ ритонавир (100 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↑ Элбасвир AUC 4,76 (4,07, 5,56) C _{max} 4,15 (3,46, 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51, 7,54) (комбинация механизмов, включая ингибирование СУР3А) ↔ Атазанавир AUC 1,07 (0,98, 1,17) C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	Одновременное применение противопоказано
(300 мг один раз в сутки)/ ритонавир (100 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в	↑ Гразопревир AUC 10,58 (7,78, 14,39) C _{max} 6,24 (4,42, 8,81)	

сутки)	C_{24} 11,64 (7,96, 17,02) (комбинация ингибирования ОАТР1В и СУР3А) ↔ Атазанавир AUC 1,43 (1,30, 1,57) C_{max} 1,12 (1,01, 1,24) C_{24} 1,23 (1,13, 2,34)	
Дарунавир/ритонавир		
(600 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,66 (1,35, 2,05) C_{max} 1,67 (1,36, 2,05) C_{24} 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Дарунавир AUC 0,95 (0,86, 1,06) C_{max} 0,95 (0,85, 1,05) C_{12} 0,94 (0,85, 1,05)	
(600 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг/два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 7,50 (5,92, 9,51) C_{max} 5,27 (4,04, 6,86) C_{24} 8,05 (6,33, 10,24) (комбинация ингибирования ОАТР1В и СУР3А) ↔ Дарунавир AUC 1,11 (0,99, 1,24) C_{max} 1,10 (0,96, 1,25) C_{12} 1,00 (0,85, 1,18)	
Лопинавир/ритонавир		
(400 мг дважды в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↑ Элбасвир AUC 3,71 (3,05, 4,53) C_{max} 2,87 (2,29, 3,58) C_{24} 4,58 (3,72, 5,64) (комбинация механизмов, включая ингибирование СУР3А) ↔ Лопинавир AUC 1,02 (0,93, 1,13) C_{max} 1,02 (0,92, 1,13) C_{12} 1,07 (0,97, 1,18)	
(400 мг два раза в сутки)/ ритонавир (100 мг два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Гразопревир AUC 12,86 (10,25, 16,13) C_{max} 7,31 (5,65, 9,45) C_{24} 21,70 (12,99, 36,25) (комбинация ингибирования ОАТР1В и СУР3А) ↔ Лопинавир AUC 1,03 (0,96, 1,16) C_{max} 0,97 (0,88, 1,08) C_{12} 0,97 (0,81, 1,15)	
Саквинавир/ритонавир Типранавир/ритонавир Атазанавир	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↑ Гразопревир (комбинация механизмов, включая ингибирование СУР3А)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ		
Эфавиренз		
(600 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↓ Элбасвир AUC 0,46 (0,36, 0,59) C_{max} 0,55 (0,41, 0,73) C_{24} 0,41 (0,28, 0,59) (индукция СУР3А или Р-gp) ↔ Эфавиренз AUC 0,82 (0,78, 0,86) C_{max} 0,74 (0,67, 0,82) C_{24} 0,91 (0,87, 0,96)	Одновременное применение противопоказано

(600 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↓ Гразопревир AUC 0,17 (0,13, 0,24) C _{max} 0,13 (0,09, 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25, 0,38) (индукция СУРЗА или P-gp) ↔ Эфавиренз AUC 1,00 (0,96, 1,05) C _{max} 1,03 (0,99, 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88, 0,98)	
Этравирин	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция СУРЗА или P-gp)	Одновременное применение противопоказано
Рилпивирин (25 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,15) C _{max} 1,07 (0,99, 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Гразопревир AUC 0,98 (0,89, 1,07) C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93, 1,07) ↔ Рилпивирин AUC 1,13 (1,07, 1,20) C _{max} 1,07 (0,97, 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)	Коррекции дозы не требуется
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕНОСА ЦЕПИ ИНТЕГРАЗЫ		
Долутегравир (50 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,04) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93, 1,03) ↔ Гразопревир AUC 0,81 (0,67, 0,97) C _{max} 0,64 (0,44, 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79, 0,93) ↔ Долутегравир AUC 1,16 (1,00, 1,34) C _{max} 1,22 (1,05, 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95, 1,36)	Коррекции дозы не требуется
Ралтегравир		
(400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 0,81 (0,57, 1,17) C _{max} 0,89 (0,61, 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55, 1,16) ↔ Ралтегравир AUC 1,02 (0,81, 1,27) C _{max} 1,09 (0,83, 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80, 1,22)	Коррекции дозы не требуется
(400 мг два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,89 (0,72, 1,09) C _{max} 0,85 (0,62, 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82, 0,99) ↔ Ралтегравир AUC 1,43 (0,89, 2,30) C _{max} 1,46 (0,78, 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,09, 2,00)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ПРОЧИЕ		
Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (комбинированный препарат с фиксированными дозами)		
Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ кобицистат (150 мг один раз в	↑ Элбасвир AUC 2,18 (2,02, 2,35)	Одновременное применение с

сутки)/ эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/ тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (100 мг один раз в сутки)	C_{\max} 1,91 (1,77, 2,05) C_{24} 2,38 (2,19, 2,60) (ингибирование СУР3А и ОАТР1В) ↑ Гразопревир AUC 5,36 (4,48, 6,43) C_{\max} 4,59 (3,70, 5,69) C_{24} 2,78 (2,48, 3,11) (ингибирование СУР3А и ОАТР1В) ↔ Элвитегравир AUC 1,10 (1,00, 1,21) C_{\max} 1,02 (0,93, 1,11) C_{24} 1,31 (1,11, 1,55) ↔ Кобицистат AUC 1,49 (1,42, 1,57) C_{\max} 1,39 (1,29, 1,50) ↔ Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) C_{\max} 0,96 (0,90, 1,02) C_{24} 1,19 (1,13, 1,25) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,13, 1,24) C_{\max} 1,25 (1,14, 1,37) C_{24} 1,20 (1,15, 1,26)	препаратом Зепатир® противопоказано
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин		
(20 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Аторвастатин AUC 3,00 (2,42, 3,72) C_{\max} 5,66 (3,39, 9,45) (в основном в результате ингибирования интестинального ВСРР) ↔ Гразопревир AUC 1,26 (0,97, 1,64) C_{\max} 1,26 (0,83, 1,90) C_{24} 1,11 (1,00, 1,23)	Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
(10 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Аторвастатин AUC 1,94 (1,63, 2,33) C_{\max} 4,34 (3,10, 6,07) C_{24} 0,21 (0,17, 0,26)	
Розувастатин		
(10 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Розувастатин AUC 1,59 (1,33, 1,89) C_{\max} 4,25 (3,25, 5,56) C_{24} 0,80 (0,70, 0,91) (ингибирование интестинального ВСРР) ↔ Гразопревир AUC 1,16 (0,94, 1,44) C_{\max} 1,13 (0,77, 1,65) C_{24} 0,93 (0,84, 1,03)	Доза розувастатина не должна превышать суточную дозу 10 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
(10 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↑ Розувастатин AUC 2,26 (1,89, 2,69) C_{\max} 5,49 (4,29, 7,04) C_{24} 0,98 (0,84, 1,13) (ингибирование интестинального ВСРР) ↔ Элбасвир AUC 1,09 (0,98, 1,21) C_{\max} 1,11 (0,99, 1,26) C_{24} 0,96 (0,86, 1,08) ↔ Гразопревир AUC 1,01 (0,79, 1,28) C_{\max} 0,97 (0,63, 1,50) C_{24} 0,95 (0,87, 1,04)	

Флувастатин Ловастатин Симвастатин	Взаимодействие не исследовалось. <i>Ожидается:</i> ↑ Флувастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP) ↑ Ловастатин (ингибирование CYP3A) ↑ Симвастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP и CYP3A)	Доза Флувастатина, ловастатина или симвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир®
Питавастатин (1 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Питавастатин AUC 1,11 (0,91, 1,34) C _{max} 1,27 (1,07, 1,52) ↔ Гразопревир AUC 0,81 (0,70, 0,95) C _{max} 0,72 (0,57, 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)	Коррекции дозы не требуется
Правастатин (40 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Правастатин AUC 1,33 (1,09, 1,64) C _{max} 1,28 (1,05, 1,55) ↔ Элбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,02) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92, 1,02) ↔ Гразопревир AUC 1,24 (1,00, 1,53) C _{max} 1,42 (1,00, 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)	Коррекции дозы не требуется
ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Циклоспорин (400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,98 (1,84, 2,13) C _{max} 1,95 (1,84, 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98, 2,47) ↑ Гразопревир AUC 15,21 (12,83, 18,04) C _{max} 17,00 (12,94, 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82, 4,09) (частично в результате ингибирования OATP1B и CYP3A) ↔ Циклоспорин AUC 0,96 (0,90, 1,02) C _{max} 0,90 (0,85, 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)	Одновременное применение противопоказано
Микофенолата мофетил (1000 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,14) C _{max} 1,07 (0,98, 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97, 1,14) ↔ Гразопревир AUC 0,74 (0,60, 0,92) C _{max} 0,58 (0,42, 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89, 1,06) ↔ Микофеноловая кислота AUC 0,95 (0,87, 1,03) C _{max} 0,85 (0,67, 1,07)	Коррекции дозы не требуется
Преднизон (40 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Элбасвир AUC 1,17 (1,11, 1,24) C _{max} 1,25 (1,16, 1,35) C ₂₄ 1,04 (0,97, 1,12) ↔ Гразопревир	Коррекции дозы не требуется

	<p>AUC 1,09 (0,95, 1,25) C_{max} 1,34 (1,10, 1,62) C_{24} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ Преднизон AUC 1,08 (1,00, 1,17) C_{max} 1,05 (1,00, 1,10) ↔ Преднизолон AUC 1,08 (1,01, 1,16) C_{max} 1,04 (0,99, 1,09)</p>	
<p>Такролимус (2 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)</p>	<p>↔ Элбасвир AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C_{24} 0,92 (0,83, 1,02) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C_{24} 0,94 (0,87, 1,02) ↑ Такролимус AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C_{12} 1,70 (1,49, 1,94) (ингибирование CYP3A)</p>	<p>Рекомендуется проводить частый мониторинг концентраций такролимуса в цельной крови, изменения функции почек, а также нежелательных явлений, связанных с приемом такролимуса после начала его одновременного применения с препаратом Зепатир®</p>
ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ		
<p>Сунитиниб</p>	<p>Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑ сунитиниб (возможно в результате ингибирования интестинального BCRP)</p>	<p>Одновременное применение препарата Зепатир® может увеличивать концентрации сунитиниба, что может приводить к увеличенному рisku нежелательных явлений, связанных с сунитинибом. Использовать с осторожностью: возможно потребуется коррекция дозы.</p>
ОПИОИДНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ		
Бупренорфин/налоксон		
<p>(8 мг/2 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)</p>	<p>↔ Элбасвир AUC 1,22 (0,98, 1,52) C_{max} 1,13 (0,87, 1,46) C_{24} 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,89, 1,08) C_{max} 0,94 (0,82, 1,08) C_{24} 0,98 (0,88, 1,09) ↔ Налоксон AUC 0,88 (0,76, 1,02)</p>	<p>Коррекции дозы не требуется</p>

СОГЛАСОВАНО

	C_{\max} 0,85 (0,66, 1,09)	
(8-24 мг/2-6 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Гразопревир AUC 0,80 (0,53, 1,22) C_{\max} 0,76 (0,40, 1,44) C_{24} 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,81, 1,19) C_{\max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Метадон		
(20-120 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ R-Метадон AUC 1,03 (0,92, 1,15) C_{\max} 1,07 (0,95, 1,20) C_{24} 1,10 (0,96, 1,26) ↔ S-Метадон AUC 1,09 (0,94, 1,26) C_{\max} 1,09 (0,95, 1,25) C_{24} 1,20 (0,98, 1,47)	Коррекции дозы не требуется
(20-150 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ R-Метадон AUC 1,09 (1,02, 1,17) C_{\max} 1,03 (0,96, 1,11) ↔ S-Метадон AUC 1,23 (1,12, 1,35) C_{\max} 1,15 (1,07, 1,25)	
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Этинилэстрадиол (EE)/Левоноргестрел (LNG)		
(0,03 мг EE/0,15 мг LNG однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)	↔ EE AUC 1,01 (0,97, 1,05) C_{\max} 1,10 (1,05, 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04, 1,24) C_{\max} 1,02 (0,95, 1,08)	Коррекции дозы не требуется
(0,03 мг EE/0,15 мг LNG однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ EE AUC 1,10 (1,05, 1,14) C_{\max} 1,05 (0,98, 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15, 1,32) C_{\max} 0,93 (0,84, 1,03)	
ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ацетат кальция (2668 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 0,92 (0,75, 1,14) C_{\max} 0,86 (0,71, 1,04) C_{24} 0,87 (0,70, 1,09) ↔ Гразопревир AUC 0,79 (0,68, 0,91) C_{\max} 0,57 (0,40, 0,83) C_{24} 0,77 (0,61, 0,99)	Коррекции дозы не требуется
Севеламера карбонат (2400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/ гразопревир (100 мг однократно)	↔ Элбасвир AUC 1,13 (0,94, 1,37) C_{\max} 1,07 (0,88, 1,29) C_{24} 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Гразопревир AUC 0,82 (0,68, 0,99) C_{\max} 0,53 (0,37, 0,76) C_{24} 0,84 (0,71, 0,99)	
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2 мг однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки)	↔ Мидазолам AUC 1,34 (1,29, 1,39) C_{\max} 1,15 (1,01, 1,31)	Коррекции дозы не требуется
СТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА		
Модафинил	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается:	Одновременное применение

	↓ Элбасвир ↓ Гразопревил (индукция CYP3A и P-gp)	
--	--	--

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Повышение активности АЛТ

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

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

- Следует проинформировать пациентов о необходимости безотлагательной консультации с лечащим врачом в случае приступа утомления, слабости, потери аппетита, тошноты и рвоты, желтухи или обесцвечивания кала.

- Следует рассмотреть необходимость отмены препарата Зепатир® в случае, если активность АЛТ превышает ВГН более чем в 10 раз.

- Следует прекратить прием препарата Зепатир®, если повышение активности АЛТ сопровождается признаками или симптомами воспаления печени или увеличением концентрации конъюгированного билирубина, активности щелочной фосфатазы или значения международного нормализованного отношения (МНО).

Генотип-специфичная активность

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

Повторная терапия

Эффективность препарата Зепатир® не была показана у пациентов, ранее принимавших препарат Зепатир® или лекарственные препараты такого же класса, как препарат Зепатир®

(ингибиторы NS5A или ингибиторы NS3/4A за исключением теллапревира, симепревира, боцпревира).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Зепатир[®] и ингибиторов ОАТР1В, противопоказано, поскольку это может значительно повысить концентрацию grazoprevira в плазме крови.

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

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

Коинфекция ВГС и ВГВ

Случаи реактивации ВГВ, некоторые из них летальные, сообщались во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия. Скрининг на наличие ВГВ должен проводиться у всех пациентов до начала лечения. У коинфицированных ВГС/ВГВ пациентов есть риск реактивации ВГВ, и их состояние должно мониторироваться и контролироваться в соответствии с текущими клиническими руководствами.

Вспомогательные вещества

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

Риски, связанные с совместным приемом рибавирина

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

Риски, связанные с совместным приемом софосбувира

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

Печеночная недостаточность

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

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

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

ФОРМА ВЫПУСКА

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

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

