

Инструкция по применению препарата Eprclusa № 28

Велпатасвир и софосбувир в таблетках

1.0 Описание препарата

Eprclusa - комбинированный препарат с установленной дозой в таблетках, содержащий велпатасвир - ингибитор (блокатор) NS5A вируса гепатита С и софосбувир, - нуклеотидный аналог, ингибитор полимеразы NS5B вируса гепатита С.

Каждая таблетка содержит 100мг велпатасвира и 400 мг софосбувира.

Вспомогательные вещества: коллоидный диоксид кремния, коповидон, кроскамеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, и микроскопические частицы целлюлозы.

Таблетки выпускаются в твердой форме, покрытые оболочкой, содержат следующие неактивные вещества: оксид железа (желтый), полиэтиленгликоль, поливинилалкоголь, тальк, диоксид титана.

2.0 Действие препарата

Eprclusa - комбинированный препарат с установленной дозой велпатасвира и софосбувира, противовирусное средство прямого действия против вируса гепатита С.

2.1 Фармакодинамика

Кардиоэлектрофизиология

Велпатасвир в дозировке 120 мг/ 2 раза в день (в 2,67 раз больше максимальной рекомендуемой дозы) и софосбувир 400 мг (максимально рекомендованная доза) и 1200 мг (в три раза больше максимальной рекомендуемой дозы) не вызывает удлинения интервала QTc согласно проведенным клиническим испытаниям.

2.2. Фармакокинетика

Всасывание (резорбция)

Исследование фармакокинетических свойств велпатасвира, софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 проводилось на группе взрослых здоровых добровольцев и на группе добровольцев с хроническим гепатитом С. При пероральном приеме, наибольшая средняя концентрация велпатасвира достигалась в течение 4-4,5 часов после приема препарата. Софосбувир быстро абсорбировался, и максимальная срединная концентрация в плазме крови наблюдалась через -0,8 - 1 час после приема. Средняя концентрация GS-331007 в плазме достигалась в течение 3,5-4 часов после приема препарата.

Взаимодействие с пищей

Прием натошак однократной дозы велпатасвира и софосбувира с умеренно калорийной (-600 калорий, 25% - 30% жира) или высококалорийной (-1000 калорий, 50% жира) пищей повышал AUC[^] софосбувира в 2 раза, но не оказывал существенного влияния на значение C[^] софосбувира. Доза GS-331007 и велпатасвира оставалась неизменной в присутствии пищи любого вида. Степень отклика на Этапе 3 испытания была одинаковой у пациентов инфицированных вирусом гепатита С, принимавших препарат с пищей и без пищи. Eprclusa могут приниматься независимо от приема пищи.

Велпатасвир >99.8% связывается с белком плазмы крови. После однократного приема 100 мг 14 С-велпатасвира здоровым добровольцем, отношение значений 14 С-радиоактивности крови и плазмы составляло 0,51 к 0,66.

Софосбувир связывается с белком плазмы крови примерно на 61-65%, связывание происходит независимо от концентрации препарата при значении от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы человека было минимальным. После однократного приема 400 мг 14 С-софосбувира у здоровых добровольцев, отношение значений 14С-радиоактивности плазмы и крови составляло приблизительно 0,7.

Метаболизм

In vitro, различного метаболизма велпатасвира по CYP1A2, CYP- P2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 человека не наблюдалось. Доказательств замедления окислительного метаболизма не обнаружено.

Пациенты детского возраста

Изучение фармакокинетики велпатасвира или софосбувира у пациентов детского возраста не проводилось.

Пациенты пожилого возраста:

Популяционный анализ фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, продемонстрировал, что в исследуемой возрастной группе (от 18 до 80 лет), возраст не оказывал клинически значимого эффекта на велпатасвир, софосбувир и GS-331007.

Пациенты с нарушением функций печени

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных гепатитом С, выявлено, что цирроз печени цирроз не оказывал клинически значимого эффекта на эффект велпатасвира, софосбувира и GS-331007.

3.0 Микробиология.

Механизм действия

Велпатасвир является ингибитором белка NS5A вируса гепатита С, необходимого для репликации вируса. Выбор резистентности в клеточной культуре и исследования

перекрестной резистентности демонстрируют направленность действия велпатасвира на NS5A.

Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, необходимой для репликации вируса. Софосбувир – нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса гепатита С с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. В биохимическом анализе GS-461203 ингибировал активность полимеразы рекомбинантного белка NS5B вируса гепатита С генотипов 1b, 2a, 3a и 4a со значениями IC50 в диапазоне от 0,7 до 2,6 пм. GS-461203 не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

В анализе репликонов вируса гепатита С значения EC велпатасвира против полноразмерных репликонов генотипов 1a и 1b составляли 0,031 нм и 0,004 нм, соответственно. Среднее значение EC50 велпатасвира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,018 нмоль для генотипа 1a (в диапазоне от 0,009 до 0,085 нмоль; N=30) и 0,006 нмоль для генотипа 1b (в диапазоне от 0,004 до 0,007 нмоль; N=3).

Велпатасвир обладает меньшей противовирусной активностью в сравнении с генотипом 1 относительно генотипов 4a, 5a и 6a с концентрацией в 0,39 мкм, 0,15 мкм и 1,1 мкм соответственно. Велпатасвир обладал менее выраженным противовирусным эффектом в отношении к генотипам 2a, 2b, 3a и 6e, причем значения EC50 составляло 21-249 нм, 16-530 нм, 168 нм и 264 нм.

Согласно анализу репликонов вируса гепатита С, концентрация софосбувира, вызывающая подавление вирусной репликации клинических и лабораторных штаммов против полноразмерных репликонов от генотипа 1a и 1b, 3a и 4a и химерных репликонов 1b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a варьировалась в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкм. Среднее значение EC 50 против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,062 мкм для генотипа 1a (диапазон 0,029-0,128 мкм; N=67), 0,102 мкм для генотипа 1b (диапазон 0,045 – 170 мкм; N=106). В анализах на вирусную инфекцию значение EC 50 софосбувира против генотипов 1a и 2a составляли 0,03 и 0,02 мкм соответственно. Присутствие 40% сыворотки человека не оказало влияния на действие софосбувира против гепатита С. Оценка применения софосбувира в комбинации с интерфероном альфа или рибавирином не продемонстрировали антагонистического эффекта в отношении снижения РНК вируса гепатита С в клетках репликона.

Резистентность в клеточной культуре

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к велпатасвиру были селектированы в клеточной культуре для генотипов 1a и 1b. Пониженная восприимчивость к велпатасвиру наблюдалась при первичной замене NS5A аминокислотами Y93H у генотипов 1a и 1b. Кроме того, Q30E-замена образовалась в

репликациях генотипа 1a. Направленный мутагенез Y93H в обоих генотипах 1a и 1b, также как и Q30E-замена в генотипе 1a, показал высокий уровень пониженной восприимчивости к велпатасвиру (кратность измерения концентрации, вызывающей 50% подавление вирусной репликации клинических и лабораторных штаммов выше, чем 1000-кратное).

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селективированы в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1 b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная восприимчивость к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T в NS5B у репликационных всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез S282T в репликациях 8 генотипов приводил к снижению к софосбувиру в 2-18 раз.

Перекрестная резистентность

Велпатасвир был полностью активен в отношении вызванной резистентностью к софосбувиру заменой S282T в NS5B, а все обусловленные действием велпатасвира замены в NS5A были в полной мере восприимчивы к софосбувиру. Оба компонента были полностью активны в отношении замен, вызванных резистентностью к другим классам противовирусных средств прямого действия с различными механизмами действия, таким как нуклеозидные ингибиторы NS5B и ингибиторы протеазы NS3. Замены NS5A, обеспечивающие резистентность к велпатасвиру, могут уменьшить противовирусный эффект других ингибиторов NS5A. Эффективность у пациентов, ранее не демонстрировавших отклика на лечение другими лекарственными средствами, включающими ингибитор NS5A, не установлена.

4.0 Показания к применению

Epclusa показан для лечения хронического гепатита С (ХГС) у взрослых пациентов с генотипом 1.

5.0 Способ применения и дозы

5.1. Рекомендуемая дозировка (взрослые)

Рекомендуемая доза Epclusa – перорально 1 таблетка 1 раз в день вне зависимости от приема пищи.

Продолжительность курса лечения

На степень риска рецидива оказывают влияние исходные факторы вируса и хозяина, а также различия в продолжительности лечения определенных подгрупп.

В Таблице 1 ниже представлены рекомендации по продолжительности приема Epclusa принимавшими и не принимавшими препарат, страдающими и не страдающими циррозом пациентами

Табл.1 Рекомендованная длительность приема препарата Epclusa пациентам с ХГС генотип 1

Пациенты	Рекомендованное лечение
Первичные пациенты с/без цирроза	12 недель*
Ранее леченые** пациенты без цирроза	12 недель
Ранее леченые** пациенты с циррозом	24 недель

* Epclusa может применяться в течение 8 недель у первичных пациентов без цирроза с вирусемией (вирусной нагрузкой) менее чем 6 миллионовед/мл.

**У ранее леченных пациентов с неэффективным лечением пегинтерфероном альфа и рибавирином или ингибитором протеазы вируса гепатита С в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Пациенты с острой почечной недостаточность и терминальной стадией почечной недостаточности

Рекомендации по дозировке для пациентов, страдающих тяжелыми нарушениями функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) отсутствуют в связи с повышенной концентрацией (до 20 раз) основного метаболита софосбувира.

6.0 Лекарственные формы и концентрация

Epclusa выпускается в таблетках желтого цвета овальной формы, покрытых пленочной оболочкой, с гравировкой «SL» с одной стороны и плоской гранью с другой. Каждая таблетка содержит 100 мг велпатавира и 400 мг софосбувира.

7.0 Противопоказания

Исследования не проводились.

8.0 Меры предосторожности

8.1. Тяжелая форма брадикардии с клиническими проявлениями совместно с приемом амиодарона.

После проведенных исследований возникали случаи симптоматической брадикардии, а также случаи остановки сердечной деятельности с летальным исходом и случаи, требующие вмешательства электрокардиостимуляторов, если амиодарон принимался совместно с велпатавиром и софосбувиром. Брадикардия выявлялась в диапазоне 1-24 часа, но наблюдались случаи возникновения брадикардии через две недели после проведения лечения от вирусного гепатита С. Пациенты, принимающие бета блокаторы, или принимающие препараты, стимулирующие сердечную деятельность и/или с заболеваниями печени в тяжелой стадии, могут находиться в зоне повышенного риска относительно брадикардии в случае приема препарата амиодарона. В большинстве

случаев брадикардия прекращалась при прекращении ВГС терапии. Механизм действия до конца не изучен.

Не рекомендован совместный прием препаратов амиодарона и Epclusa. В случае невозможности замены амиодарона, целесообразно следующее лечение при условии комбинирования препаратов:

- консультация пациентов о возможном риске появления серьезной симптоматической брадикардии;

- рекомендуется кардиомониторное наблюдение пациентов в стационаре в первые 48 часов совместного приема препаратов, после амбулаторный или самостоятельный мониторинг частоты сердечных сокращений, который должен производиться ежедневно минимум в течение 2 недель с начала лечения.

Пациентам, принимающим препарат, которым необходимо начать лечение амиодароном (если нет аналога), необходимо следовать тем же рекомендациям по кардиомониторингу, обозначенным выше.

В связи с длительным периодом полураспада препарата амиодарона, пациентам, прекратившим прием лекарственного средства (амиодарона) и начавшим прием Epclusa необходимо следовать тем же рекомендациям по кардиомониторингу, обозначенным выше.

Пациентам с признаками или симптомами брадикардии следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Симптомы могут включать в себя предобморочное или обморочное состояние, головокружение или дезориентацию в пространстве, общее недомогание, слабость, чрезмерное переутомление, одышку, боли в груди, дезориентацию во времени и пространстве или проблемы с памятью.

8.2. Риск возникновения снижения терапевтической эффективности препарата в связи с Р-гликопротеин стимуляторами

Совместный прием Epclusa и Р-гликопротеина стимуляторов (например, рифампицин, зверобой) могут значительно понизить концентрацию препаратов велпатасвира и софосбувира в плазме крови и стать причиной снижения терапевтической эффективности препарата.

Таким образом, применение Epclusa с Р-гликопротеин стимуляторами (например, рифампицин, зверобой) не рекомендовано.

8.3. Не рекомендован прием средства с родственными препаратами

Не рекомендуется принимать Epclusa с другими препаратами, содержащими софосбувир.

9.0 Побочное действие

9.1 Опыт клинических исследований

Самым распространенным побочным действием можно считать общую усталость и головные боли (>10%) у принимавших препарат на протяжении 8, 12 или 24 недель.

В табл.2 перечислены побочные действия (нежелательные реакции считаются причинно-следственными согласно исследованиям, на всех стадиях), которые насчитывают >5% у получавших лечение препаратами велпатасвира и софосбувира в течение 8, 12, 24 недель, согласно клиническим испытаниям. В таблице 2 представлена основная часть побочных реакций первой стадии заболевания. В таблице представлены прямые сопоставления для упрощения понимания; не следует применять метод прямого сопоставления в целом, в связи с использованием различных методов при исследованиях.

Табл.2 Побочные реакции (все стадии) у получавших лечение препаратом Epclusa в течение 8, 12, 24 недель.

	Epclusa 8 недель	Epclusa 12 недель	Epclusa 24 недели
	215 чел	539 чел	326 чел
Общее недомогание	16%	13%	18%
Головные боли	11%	14%	17%
Тошнота	6%	7%	9%
Диарея	4%	3%	7%
Бессонница	3%	5%	6%

Медицинские отклонения лабораторных показателей от нормы

Повышение уровня билирубина:

Повышение содержания билирубина более чем в 1,5 раза относительно верхней границы нормы наблюдалось у 3%, <1% и 2% пациентов, получавших Велпатасвир + Софосбувир в течение 8,12 и 24 недель.

Повышение уровня липазы:

Транзиторное, бессимптомное увеличение содержание липазы более чем 3 раза относительно верхней границы нормы наблюдались менее чем у <1%, 2% и 3% пациентов, получавших Велпатасвир + Софосбувир в течение 8,12 и 24 недель.

Креатинкиназа

Оценка креатинкиназы на Этапе 3 испытаний не проводилась. Изолированное, бессимптомное повышение содержания креатинкиназы (Степень 3 или 4) ранее

отмечались у пациентов, получавших софосбувир в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном/рибавирином в других клинических испытаниях.

9.2 Опыт пострегистрационного применения

В период пострегистрационного применения были выявлены следующие побочные реакции. Поскольку отчеты о реакциях в пострегистрационный период предоставлялись добровольно на основании данных о группе неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту, или установить причинно-следственные связи относительно воздействия лекарственного препарата.

Нарушения со стороны сердца. У пациентов, принимавших амиодарон, в начале лечения Велпатасвиром + Софосбувир отмечалась тяжелая симптоматическая брадикардия.

10.0 Лекарственные взаимодействия

10.1 Вероятность лекарственного взаимодействия

Так как Epclusa содержит велпатасвир и софосбувир, любые взаимодействия с этими препаратами, описанные выше, могут иметь место при применении препарата.

После перорального применения, софосбувир быстро всасывается и обуславливает длительное печеночное экстратирование. В клинических фармакологических исследованиях, и софосбувир, и неактивный метаболит GS-331007 подверглись испытаниям с целью фармакокинетического анализа. Велпатасвир, являясь ингибитором транспортера лекарств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, может вызвать повышенную всасываемость совместного комплекса препаратов этих транспортеров в кишечник.

Компоненты препарата создают питательную среду для транспортеров лекарственных средств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, в то время как GS-331007 не создает ее. Стимуляторы Р-гликопротеина (например, рифампин или зверобой) могут снизить концентрацию велпатасвира и софосбувира в плазме, что приведет к снижению эффективности лечения, таким образом, не рекомендуется взаимодействие Р-гликопротеина и Epclusa.

10.2 Комбинированный прием препаратов без значимых клинических проявлений

Основываясь на представленных исследованиях лекарственных препаратов велпатасвира и софосбувира, или их совместном приеме, не было выявлено никаких значимых клинических проявлений при комбинированном или отдельном приеме этих препаратов с абакавиром, атазанавиром/ритонавиром, циклоспорином, дарунавиром/ритонавиром, эфавирензэтрицитабином, ламивудином, метадоном, оральными контрацептивами, правастатином, рафтегравиром, нипивирином, такролимусом, тенофовирдизопроксилфуратом или верапамилом.

11.0 Особенности приема препарата у отдельных групп пациентов

11.1 Безопасность применения препарата при беременности

Достаточных и строго контролируемых исследований применения Велпатасвира + Софосбувира у беременных не проводились.

11.2 Данные, полученные в ходе исследования на животных

Велпатасвир:

При максимальных исследуемых дозах у крыс и кроликов не наблюдалось воздействия на развитие плода. У крыс и кроликов при приеме велпатасвира значение площади под фармакокинетической кривой (AUC) увеличивалось примерно в 4 и 2 раза, в сравнении со значением у человека в рекомендуемой клинической дозе.

Софосбувир:

При максимальных исследуемых дозах у крыс и кроликов не наблюдалось воздействия на развитие плода. У крыс и кроликов значение AUC под воздействием основного циркулирующего метаболита GS-331007 увеличивалось в 3-6 раз в период беременности от 3 до 6 раз и в от 7 до 17 раз в сравнении со значением у человека в рекомендуемой клинической дозе.

11.3 Лактация

В настоящее время нет данных о присутствии велпатасвира + софосбувира или их метаболитов в грудном молоке человека. При исследовании, проведенном на кормящих крысах, велпатасвир был обнаружен в плазме детенышей, потребляющих грудное молоко, в связи с наличием велпатасвира в молоке. Велпатасвир не имеет выраженного действия на щенят.

Основной циркулирующий метаболит софосбувира (GS- 331007) был основным компонентом, обнаруженным в молоке крыс в период вскармливания, при этом действие в отношении щенят в период вскармливания отсутствовало. Пользу грудного вскармливания для развития и здоровья необходимо рассматривать наряду с объемом потребности в лечении матери Epclusa и возможными побочными эффектами для грудного ребенка из-за присутствия лекарственного препарата в материнском молоке.

11.4 Применение у детей

Исследования о безопасности и эффективности препарата не проводились у детей и подростков до 18 лет.

11.5 Нарушение функции почек

Коррекция дозы у пациентов с легкой, или умеренной почечной недостаточностью не требуется. Эффективность и безопасность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (eGFR<30 мл/мин/1,73м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа, не доказана. Рекомендации по дозировке для

пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют.

11.6 Нарушение функций печени

Коррекция дозы у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класса А, В или С по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с декомпенсированным циррозом не изучалась.

12.0 Передозировка

Не существует специального антидота при передозировке. В случае передозировки, следует убедиться в отсутствии признаков интоксикации. Лечение при передозировке Erclusa состоит в проведении поддерживающих мер, включающих в себя мониторинг основных показателей состояния организма, а также наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Маловероятно, что гемодиализ приведет к существенному выводу велпатасвира, поскольку велпатасвир в значительной степени связывается с белками плазмы. Гемодиализ способствует эффективному выводу основного циркулирующего метаболита софосбувира, GS-331007, причем степень экстракции составляет 53%.

13.0 Формы выпуска и условия хранения

Erclusa выпускается в таблетках желтого цвета, овальной формы, покрытыми твердой оболочкой. В каждом флаконе содержится 28 таблеток, силикатный гель в качестве влагопоглощающего средства и уплотнитель из полиэстера, укупоренных защищенной от детей крышкой.

Хранить при температуре ниже 30°C.