

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ВІРПАС (VIRPAS)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* ледіпасвір, софосбувір;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг ледіпасвіру та 400 мг софосбувіру;

*допоміжні речовини:* коповідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: Opadry II Brown (85F565071).

#### **Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричневого кольору, овальної форми з фаскою, з тисненням «SL» з одного боку і гладкі з іншого.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування вірусу гепатиту С (HCV).

Код АТХ: J05A P51.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

##### Механізм дії

Ледіпасвір – інгібітор ВГС, мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріона ВГС. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження інгібування NS5A під дією ледіпасвіру дотепер неможливе. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A як на об'єкт свого впливу.

Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу.

Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатора синтезу. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

##### Противірусна активність

Значення EC<sub>50</sub> ледіпасвіру та софосбувіру щодо повноланцюгових або химерних репліконів, що кодують послідовності NS5A та NS5B у клінічних культурах, наведені у таблиці 1. Додавання сироватки крові людини у концентрації 40 % не впливало на противірусну активність софосбувіру, проте у 12 разів знижувало противірусну активність ледіпасвіру проти репліконів ВГС генотипу 1a.

**Таблиця 1. Активність ледіпасвіру та софосбувіру проти химерних репліконів**

Реплікони генотипу	Активність ледіпасвіру (EC <sub>50</sub> , нмоль)		Активність софосбувіру (EC <sub>50</sub> , нмоль)	
	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5A, медіана (діапазон) <sup>a</sup>	Стабільні реплікони	Перехідні реплікони NS5B, медіана (діапазон) <sup>a</sup>
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Генотип 2a	21-249	–	50	29 (14-81)
Генотип 2b	16-530 <sup>b</sup>	–	15 <sup>b</sup>	–
Генотип 3a	168	–	50	81 (24-181)
Генотип 4a	0,39	–	40	–
Генотип 4d	0,60	–	–	–
Генотип 5a	0,15 <sup>b</sup>	–	15 <sup>b</sup>	–
Генотип 6a	1,1 <sup>b</sup>	–	14 <sup>b</sup>	–
Генотип 6e	264 <sup>b</sup>	–	–	–

<sup>a</sup> Перехідні реплікони, що містять NS5A або NS5B, виділені в пацієнтів.

<sup>b</sup> Химерні реплікони, що несуть гени NS5A з генотипів 2b, 5a, 6a та 6e, використовувалися при вивченні ледіпасвіру, а химерні реплікони, що несуть гени NS5B з генотипів 2b, 5a або 6a, використовувалися при вивченні софосбувіру.

### Резистентність

#### *У культурах клітин*

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до ледіпасвіру були відібрані в культурах клітин для генотипів 1a і 1b. Знижена чутливість до ледіпасвіру була пов'язана із первинною NS5A заміною Y93H у генотипах 1a і 1b. Крім того, в репліконах у складі генотипу 1a виникло заміщення Q30E. Сайт-специфічний мутагенез RAV NS5A показав, що замінами, які призводять до >100- та ≤1000-кратної зміни чутливості до ледіпасвіру, є заміни Q30H/R, L31I/M/V, P32L та Y93T у генотипі 1a та P58D і Y93S – у генотипі 1b; замінами, що призводять до >1000-кратної зміни, є M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S у генотипі 1a та A92K і Y93H – у генотипі 1b.

Реплікони ВГС зі зниженою чутливістю до софосбувіру відібрані у культурах клітин для різних генотипів, у тому числі 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана із первинною NS5B заміною S282T у репліконах усіх вивчених генотипів. Сайт-специфічний мутагенез заміщеного фрагменту S282T у репліконах 8 генотипів призвів до зниження чутливості до софосбувіру у 2-18 разів та зниження здатності до вірусної реплікації на 89-99 % порівняно з відповідним диким типом.

#### *У клінічних дослідженнях, генотип 1*

Результати сукупного аналізу пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір у дослідженнях 3-ї фази (ION-3, ION-1 та ION-2), показали, що 37 пацієнтів (29 – із генотипом 1a та 8 – із генотипом 1b) підходили для аналізу резистентності через вірусологічну невдачу або передчасне завершення прийому досліджуваного препарату при вмісті РНК ВГС >1000 МО/мл. Дані поглибленого секвенування NS5A та NS5B після вихідного рівня (граничне значення аналізу 1 %) були отримані для 37/37 та 36/37 пацієнтів відповідно.

Варіанти NS5A, асоційовані з резистентністю (ВАР), встановлені після вихідного рівня в ізолятах від 29/37 пацієнтів (22/29 – генотипу 1a та 7/8 – генотипу 1b), які не досягли стабільної вірусологічної відповіді (СВВ). З 29 пацієнтів із генотипом 1a, придатних до аналізу резистентності, у 22 з 29 (76 %) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A за координатами K24, M28, Q30, L31, S38 та Y93 на момент невдачі, причому в решти – 7/29 пацієнтів – на момент невдачі не виявлено жодного ВАР NS5A. Найпоширеніші варіанти – Q30R, Y93H та L31M. Із 8 пацієнтів з генотипом 1b, придатних до аналізу резистентності, у 7/8 (88 %) пацієнтів був наявний один або більше ВАР NS5A у положеннях L31 та Y93 на момент невдачі, причому в 1/8 пацієнтів на момент невдачі не виявлено ВАР NS5A. Найпоширеніший варіант – Y93H. Із 8 пацієнтів, у яких на момент невдачі були відсутні ВАР NS5A, 7 пацієнтів пройшли 8-тижневий курс лікування (n = 3 з ледіпасвіром/софосбувіром; n = 4 із ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином) і 1 пацієнт пройшов курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром тривалістю 12 тижнів. При аналізі фенотипів встановлено, що ізоляти пацієнтів, у яких виявлено ВАР NS5A на момент невдачі, після вихідного рівня характеризуються зниженою чутливістю до ледіпасвіру від 20 до щонайменше 243 разів (найвища вивчена доза). Сайт-специфічний мутагенез заміщених фрагментів Y93H обох генотипів 1a та 1b, а також заміщених фрагментів Q30R та L31M генотипу 1a призвів до зниженої чутливості до ледіпасвіру (кратність змін EC<sub>50</sub> – від 544 до 1677 разів).

Заміщений фрагмент S282T у NS5B, що визначає резистентність до софосбувіру, не був зареєстрований у жодному ізоляті при вірусологічній невдачі у дослідженнях 3-ї фази. Проте заміну NS5B S282T у сукупності із замінами NS5A L31M, Y93H та Q30L встановлено в одного пацієнта із невдачею через 8 тижнів лікування ледіпасвіром/софосбувіром у дослідженні 2-ї фази (LONESTAR). Цей пацієнт у подальшому пройшов повторний курс лікування ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином протягом 24 тижнів та досяг СВВ після завершення лікування.

У дослідженні SIRIUS у 5 пацієнтів із вірусом генотипу 1 відмічений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром при одночасному застосуванні рибавірину або без нього. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні в 5/5 пацієнтів (при генотипі 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] та Q30R [n = 1]; при генотипі 1b: Y93H [n = 3]).

У дослідженні SOLAR-1 у 13 пацієнтів із вірусом генотипу 1 відмічений рецидив інфекційного захворювання після проведення лікування ледіпасвіром/софосбувіром при одночасному застосуванні рибавірину. ВАР NS5A під час рецидиву були наявні в 11/13 пацієнтів (при генотипі 1a: лише Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; при генотипі 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

*У клінічних дослідженнях, генотип 2, 3, 4, 5 та 6*

ВАР NS5A: жоден пацієнт, інфікований генотипом 2, не мав рецидиву протягом клінічного дослідження, тому дані щодо ВАР NS5A на момент невдачі відсутні.

У пацієнтів, інфікованих генотипом 3, у яких спостерігалася вірусологічна невдача, продукування ВАР NS5A (у тому числі збільшення кількості ВАР, наявних на вихідному рівні) в основному не спостерігалася на момент невдачі (n = 17).

При інфікуванні генотипом 4, 5 та 6 тільки невелика кількість пацієнтів пройшла оцінювання (всього 5 пацієнтів із невдачею). Заміна NS5A Y93C виникла при ВГС у одного пацієнта (генотип 4), тоді як ВАР NS5A, наявні на вихідному рівні, спостерігалися на момент невдачі у всіх пацієнтів.

ВАР NS5B: заміна NS5B S282T виникла при ВГС у 1/17 випадків невдачі при генотипі 3, а також при ВГС у 1/3, 1/1 та 1/1 випадків невдачі при генотипах 4, 5 та 6 відповідно.

## Вплив варіантів, асоційованих із резистентністю ВГС на вихідному рівні, на наслідки лікування

### *Генотип 1*

Проведено аналіз для вивчення зв'язку між ВАР NS5A на вихідному рівні та наслідками лікування. Результати сукупного аналізу у дослідженнях 3-ї фази показали, що в 16 % пацієнтів на вихідному рівні встановлена наявність ВАР NS5A за популяцію або глибокою послідовністю незалежно від підтипу. ВАР NS5A на вихідному рівні були більш вираженими в пацієнтів, у яких зареєстровано рецидив у дослідженнях 3-ї фази.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром без рибавірину пацієнтів, які проходили терапію (група 1 дослідження ION-2), в 4/4 пацієнтів з ВАР NS5A на вихідному рівні, в яких кратність змін при застосуванні ледіпасвіру становила  $\leq 100$ , досягли СБВ. У тій самій групі лікування усі пацієнти з ВАР NS5A, у яких кратність змін становила  $> 100$ , рецидив був у 4/13 (31 %) порівняно з 3/95 (3 %) у пацієнтів без ВАР на вихідному рівні або ВАР, який містив кратність змін  $\leq 100$ .

Після 12-тижневого курсу лікування ледіпасвіром/софосбувіром із рибавірином у пацієнтів із компенсованим цирозом (SIRIUS, n = 77), які проходили терапію, 8/8 пацієнтів із ВАР NS5A на вихідному рівні, які призвели до  $> 100$ -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, досягли СБВ12.

Група ВАР NS5A, які призвели до  $> 100$ -кратного зсуву та спостерігалися в пацієнтів, були наступними заміщеннями у генотипі 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) або у генотипі 1b (Y93H). Частка таких ВАР NS5A на вихідному рівні, встановлених шляхом поглибленого секвенування, коливалася від дуже низької (граничне значення для аналізу становить 1 %) до високої (основна частина популяції з відібраними зразками плазми).

Заміщення S282T, асоційоване з резистентністю до софосбувіру, не було знайдено у послідовності NS5B на вихідному рівні у будь-якого пацієнта у дослідженнях 3-ї фази, за популяцією або поглибленим секвенуванням. СБВ досягнуто в 24 пацієнтів (n = 20 – у випадку L159F + C316N; n = 1 – у випадку L159F та n = 3 – у випадку N142T), в яких на вихідному рівні були наявні варіанти, асоційовані з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів NS5B.

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром із рибавірином пацієнтів після трансплантації печінки з компенсованим захворюванням печінки (SOLAR-1) в жодного (n = 8) з пацієнтів, у яких на вихідному рівні були наявні ВАР NS5A, що призводили до кратності змін при застосуванні ледіпасвіру  $> 100$ , не було рецидивів. Після проведеного лікування ледіпасвіром/софосбувіром із рибавірином протягом 12 тижнів серед пацієнтів із декомпенсованим захворюванням (незалежно від того, чи було проведено трансплантацію печінки) у 3/7 пацієнтів із ВАР NS5A, що призводили до  $> 100$ -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, відмічено рецидив порівняно у 4/68 пацієнтів без ВАР на вихідному рівні або з ВАР, що призводили до  $\leq 100$ -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру.

### *Генотипи 2, 3, 4, 5 та 6*

З огляду на обмеженість дослідження, вплив вихідного рівня ВАР NS5A на результат лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС) генотипу 2, 3, 4, 5 або 6 не був оцінений повною мірою. Жодних значних відмінностей між результатами лікування у разі наявності або відсутності ВАР NS5A на вихідному рівні не спостерігалось.

### Перехресна резистентність

Ледіпасвір був повною мірою активний щодо асоційованого з резистентністю заміщення S282T у NS5B, причому усі асоційовані з резистентністю до ледіпасвіру заміщення у NS5A повністю підлягали дії софосбувіру. Як софосбувір, так і ледіпасвір були активними щодо заміщень, асоційованих із резистентністю до інших класів противірусних препаратів прямої

дії з відмінними механізмами дії, наприклад нуклеозидних інгібіторів NS5B та протеазних інгібіторів NS3. Заміщення NS5A, що визначали резистентність до ледіпасвіру, можуть пригнічувати протівірусну активність інших інгібіторів NS5A.

### *Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Після перорального прийому ледіпасвіру/софосбувіру ВГС-інфікованими пацієнтами медіана максимальної концентрації ледіпасвіру в плазмі крові ( $C_{max}$ ) спостерігалася через 4,0 години після введення. Поглинання софосбувіру відбувалося швидко, медіана  $C_{max}$  спостерігалася приблизно через 1 годину після прийому. Медіана  $C_{max}$  GS-331007 у плазмі крові спостерігалася через 4 години після прийому.

За результатами аналізу популяційної фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів встановлено, що у стаціонарному стані геометрично середня площа під фармакокінетичною кривою у межах тривалості спостереження ( $AUC_{0-24}$ ) ледіпасвіру ( $n = 2113$ ), софосбувіру ( $n = 1542$ ) та GS-331007 ( $n = 2113$ ) становила 7290, 1320 та 12 000 нг•год/мл відповідно.  $C_{max}$  ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у стаціонарному стані становила 323, 618 та 707 нг/мл відповідно.  $AUC_{0-24}$  та  $C_{max}$  GS-331007 були подібними в здорових дорослих добровольців та ВГС-інфікованих пацієнтів. Порівняно зі здоровими добровольцями ( $n = 191$ ), у ВГС-інфікованих пацієнтів  $AUC_{0-24}$  та  $C_{max}$  ледіпасвіру були на 24 % та 32 % нижчими відповідно. У діапазоні доз від 3 до 100 мг площа під фармакокінетичною кривою <концентрація-час> ( $AUC$ ) ледіпасвіру зберігала пропорційність дозі. В діапазоні доз від 200 до 400 мг  $AUC$  софосбувіру та GS-331007 були майже пропорційні дозі.

#### *Вплив прийому їжі*

Порівняно зі станом натще, разовий прийом ледіпасвіру/софосбувіру разом з їжею з помірним або високим вмістом жирів призводив до підвищення  $AUC_{0-inf}$  софосбувіру приблизно у 2 рази, проте незначно впливав на  $C_{max}$  софосбувіру. Показники концентрації GS-331007 та ледіпасвіру не змінювалися при наявності їжі будь-якого типу. Отже, приймати препарат Вірпас можна незалежно від вживання їжі.

#### Розподіл

Ледіпасвір зв'язується з білками плазми крові людини на >99,8 %. Після одноразового прийому здоровими добровольцями 90 мг [ $^{14}C$ ]-ледіпасвіру співвідношення концентрації [ $^{14}C$ ]-ледіпасвіру у крові та плазмі становило від 0,51 до 0,66.

Софосбувір зв'язується з білками плазми крові людини приблизно на 61-65 %, зв'язування не залежить від концентрації препарату в межах від 1 до 20 мкг/мл. Зв'язування GS-331007 у плазмі крові людини було мінімальним. Після одноразового прийому здоровими добровольцями 400 мг [ $^{14}C$ ]-софосбувіру співвідношення концентрації [ $^{14}C$ ]-софосбувіру у крові та плазмі становило приблизно 0,7.

#### Біотрансформація

*In vitro* не спостерігалася очевидного метаболізму ледіпасвіру ферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4 людини. Був наявний повільний оксидативний метаболізм, механізм якого не з'ясований. Після разового прийому [ $^{14}C$ ]-ледіпасвіру у дозі 90 мг системна експозиція визначалася майже повністю вихідним препаратом (> 98 %). Незмінений ледіпасвір також є основною сполукою, що виділяється з калом.

Софосбувір підлягає інтенсивному метаболізму в печінці з утворенням фармакологічно активного трифосфату нуклеозидного аналогу GS-461203. Активного метаболіту не виявлено. Шлях метаболічної активації включає послідовний гідроліз карбоксильно-ефірного компонента, який піддається перетворенню під дією катепсину А або карбоксилестерази 1 людини та фосфорамідатному розщепленню нуклеотидзв'язуючим білком 1 із гістидиновими тріадами з подальшим фосфорилуванням шляхом біосинтезу піримідинових нуклеотидів. Результатом дефосфорилування є утворення нуклеозидного метаболіту GS-331007, який неможливо ефективно фосфорилувати, зі зниженою активністю до ВГС *in vitro*. У складі ледіпасвіру/софосбувіру GS-331007 визначає приблизно 85 % загальної системної експозиції.

### Виведення

Після одноразового перорального прийому [<sup>14</sup>C]-ледіпасвіру у дозі 90 мг середнє загальне виведення [<sup>14</sup>C]-радіоактивних сполук із калом та сечею становило 87 %, причому основна частина радіоактивних речовин виводилася з калом (86 %). Незмінений ледіпасвір у складі калу становив у середньому 70 % введеної дози, окиснений метаболіт M19 складав 2,2 % введеної дози. На підставі цих даних можна стверджувати, що виділення незміненого ледіпасвіру з жовчю є основним шляхом виведення, а виділення нирками – другорядним шляхом (приблизно 1 %). Медіана термінального періоду напіввиведення ледіпасвіру у здорових добровольців після прийому ледіпасвіру/софосбувіру у стані натще становила 47 годин.

Після одноразового перорального прийому [<sup>14</sup>C]-софосбувіру у дозі 400 мг середнє загальне виведення дози перевищувало 92 %: приблизно 80 %, 14 % та 2,5 % виводилося із сечею, калом та видихуванним повітрям відповідно. Основна частина дози софосбувіру, що виводилася із сечею, була у формі GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % виводилося у вигляді софосбувіру. Ці дані вказують на те, що нирковий кліренс є основним шляхом виведення GS-331007, причому більша частина виводилася шляхом активної секреції. Медіана термінального періоду напіввиведення софосбувіру та GS-331007 після прийому ледіпасвіру/софосбувіру становила 0,5 та 27 годин відповідно.

Ані ледіпасвір, ані софосбувір не є субстратами печінкових переносників-поглиначів, переносника органічних катіонів (OCT) 1, поліпептиду-переносника органічних аніонів (OATP) 1B1 або OATP1B3. GS-331007 не є субстратом ниркових переносників, у тому числі переносника органічних аніонів (OAT) 1, OAT3 або OCT2.

### Потенціал ледіпасвіру/софосбувіру щодо впливу на інші лікарські препарати *in vitro*

При концентраціях, які досягалися в умовах клініки, ледіпасвір не виступав інгібітором клітинного транспорту в печінці, у тому числі щодо OATP 1B1 або 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, переносника-екструзора лікарських препаратів та токсинів (MATE) 1, білка множинної медикаментозної резистентності (MRP) 2 або MRP4. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами переносників лікарських препаратів P-глікопротеїну (P-gp), BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, і GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2 та MATE1.

Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами або індукторами ферментів CYP або уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (УГТ) 1A1.

### Фармакокінетика в особливих популяціях

#### *Расова приналежність та стать*

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007 на підставі расової приналежності не спостерігалось. Клінічно значущих відмінностей у

фармакокінетиці софосбувіру або GS-331007 залежно від статі не спостерігалось. AUC і  $C_{\max}$  ледіпасвіру були відповідно на 77 % та 58 % вищими у жінок, ніж у чоловіків, проте зв'язки між статтю та AUC ледіпасвіру не були клінічно значущими.

#### *Пацієнти літнього віку*

Аналіз популяційної фармакокінетики, проведений серед ВГС-інфікованих пацієнтів, показав, що в межах проаналізованого вікового діапазону (від 18 до 80 років) вік не мав клінічно значущого впливу на AUC ледіпасвіру, софосбувіру або GS-331007. У клінічні дослідження ледіпасвіру/софосбувіру включено 235 пацієнтів (8,6 % від загальної кількості пацієнтів) віком від 65 років.

#### *Ниркова недостатність*

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за умови одноразового введення ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативним пацієнтам із гострою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $<30$  мл/хв за формулою Кокрофта-Голта, медіана [діапазон] кліренс креатинину (CrCl) – 22 [17-29] мл/хв). Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці ледіпасвіру між здоровими добровольцями та пацієнтами із гострою нирковою недостатністю.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали у ВГС-негативних пацієнтів із легкою (рШКФ  $\geq 50$  та  $<80$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), помірною (рШКФ  $\geq 30$  та  $<50$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), важкою нирковою недостатністю (рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та пацієнтів із термінальною стадією ниркової незалежності (ТСНН), що вимагало гемодіалізу після одноразового введення софосбувіру у дозі 400 мг. Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок (рШКФ  $>80$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), AUC<sub>0-inf</sub> софосбувіру була на 61 %, 107 % та 171 % вищою у разі легкої, помірної та тяжкої ниркової недостатності, причому AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 була на 55 %, 88 % та 451 % вищою відповідно. У пацієнтів із ТСНН, порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок, AUC<sub>0-inf</sub> софосбувіру була на 28 % вищою при прийомі софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу та на 60 % вищою – при прийомі софосбувіру через 1 годину після гемодіалізу. AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 у пацієнтів із ТСНН, які приймали софосбувір за 1 годину до гемодіалізу і через 1 годину після нього, була щонайменше у 10 разів та у 20 разів вищою відповідно. GS-331007 ефективно виводиться під час гемодіалізу, причому коефіцієнт виведення становить приблизно 53 %. Після одноразового введення софосбувіру у дозі 400 мг протягом 4-годинного гемодіалізу виведено 18 % введеної дози софосбувіру. Безпечність та ефективність застосування софосбувіру пацієнтами із гострою нирковою недостатністю та ТСНН не встановлена.

#### *Печінкова недостатність*

Фармакокінетику ледіпасвіру вивчали за умови одноразового прийому ледіпасвіру у дозі 90 мг ВГС-негативними пацієнтами із гострою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією СРТ). Експозиція ледіпасвіру у плазмі крові (AUC<sub>inf</sub>) була подібною в пацієнтів із гострою печінковою недостатністю та в пацієнтів контрольної групи із нормальною функцією печінки. Аналіз популяційної фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію ледіпасвіру.

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного прийому софосбувіру у дозі 400 мг ВГС-інфікованими пацієнтами з помірною та важкою нирковою недостатністю (класи В та С за класифікацією СРТ). Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки, AUC<sub>0-24</sub> софосбувіру була на 126 % та 143 % вищою у разі помірної та тяжкої печінкової недостатності

відповідно, причому  $AUC_{0-24}$  GS-331007 була на 18 % та 9 % вищою відповідно. Аналіз популяційної фармакокінетики у ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що цироз не мав клінічно значущого впливу на дію софосбувіру та GS-331007.

#### *Маса тіла*

Маса тіла не мала значного впливу на експозицію софосбувіру, згідно з результатами аналізу популяційної фармакокінетики. Експозиція ледіпасвіру знижується з підвищенням маси тіла, проте така залежність не визнана клінічно значущою.

#### *Пацієнти дитячого віку*

Фармакокінетика ледіпасвіру, софосбувіру та GS-331007 у пацієнтів дитячого віку не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат Вірпас показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих пацієнтів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливі заходи безпеки» та «Спосіб застосування та дози»).

Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливі заходи безпеки».

#### ***Противопоказання.***

Гіперчутливість до активних компонентів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Сумісне застосування з розувастатином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Застосування із сильними індукторами Р-глікопротеїну (Р-рр)

Лікарські препарати, які є сильними індукторами Р-рр в кишечнику (рифампіцин, рифабутин, звіробій (*Hypericum perforatum*), карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн). Супутнє застосування значно знижує концентрацію ледіпасвіру і софосбувіру в плазмі крові і може призвести до зниження ефективності препарату Вірпас (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### ***Особливі заходи безпеки.***

Препарат Вірпас не слід застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, які містять софосбувір.

#### Генотип-специфічна активність

Рекомендовані для різних генотипів ВГС схеми лікування наведені у розділі «Спосіб застосування та дози». Інформація з генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності наведена у розділі «Фармакодинаміка».

Клінічні дані на підтримку застосування препарату Вірпас для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відносна ефективність 12-тижневого курсу лікування, представленого ледіпасвіром/софосбувіром + рибавірином, порівняно з 24-тижневим курсом лікування софосбувіром + рибавірином, не досліджена. Для усіх пацієнтів із генотипом 3, що пройшли курс терапії, а також хворих на

цироз печінки пацієнтів із генотипом 3, які не проходили попередньої терапії, рекомендований 24-тижневий курс консервативного лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Клінічні дані на підтримку застосування препарату Вірпас для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 та 6, обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Тяжка брадикардія та блокада серцевої провідності

У разі супутнього застосування препарату Вірпас та аміодарону разом з іншими препаратами, які сповільнюють серцевий ритм, або без них, зареєстровані випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності. Механізм цього явища не з'ясований.

Сумісне застосування з аміодароном протягом періоду клінічної розробки софосбувіру з противірусними препаратами прямої дії (ППД) було обмеженим. Оскільки сумісне застосування може загрожувати життю, то аміодарон слід призначати пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Вірпас, лише за умови, що інші альтернативні протиаритмічні лікарські засоби погано переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону необхідно, після призначення препарату Вірпас рекомендовано проводити постійний моніторинг стану пацієнта. Якщо буде встановлено, що пацієнт входить до групи високого ризику розвитку брадикардії, необхідно забезпечити безперервний моніторинг протягом 48 годин у належних умовах лікувального закладу.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід забезпечити належний моніторинг пацієнтів, які припинили курс прийому аміодарону протягом останніх кількох місяців та розпочали курс прийому препарату Вірпас.

Усі пацієнти, які приймають препарат Вірпас у комбінації з аміодароном або з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких, повинні знати симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності та звертатись по медичну допомогу відразу після виникнення таких симптомів.

#### Застосування пацієнтам, які раніше приймали противірусні препарати прямої дії для лікування ВГС-інфекції

У пацієнтів, в яких лікування ледіпасвіром/софосбувіром не дало ефекту, в більшості випадків спостерігається наявність мутацій резистентності NS5A, які знижують чутливість до ледіпасвіру (див. розділ «Фармакодинаміка»). Деякі дані вказують, що такі мутації NS5A не проявляють себе повторно протягом тривалого подальшого спостереження. Дотепер немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування із використанням інгібітора NS5A пацієнтів, у яких ефективність ледіпасвіру/софосбувіру була відсутня. Аналогічно, на сьогодні відсутні дані, які б підтвердили ефективність застосування протеїназних інгібіторів NS3/4A пацієнтам, у яких попередній курс терапії із використанням протеїназних інгібіторів NS3/4A виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів препарату для усунення інфекції ВГС. Отже, слід розглянути можливість подовження періоду лікування пацієнтів із невизначеними варіантами подальшої терапії.

#### Ниркова недостатність

Корекція дози препарату Вірпас для пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність застосування препарату Вірпас пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або ТСНН з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена. У разі застосування препарату Вірпас із рибавірином пацієнтам, у яких CrCl <50 мл/хв, слід також керуватися інформацією, наведеною в інструкції для медичного застосування рибавірину (див. розділ «Фармакокінетика»).

### Пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки

Ефективність застосування ледіпасвіру/софосбувіру пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 5 та генотипу 6, із декомпенсованим цирозом печінки та/або тим, хто очікує на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки, не вивчалася. Лікування препаратом Вірпас потрібно проводити з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризику для кожного окремого пацієнта.

### Застосування із помірними індукторами P-gp

Лікарські засоби, які є помірними індукторами P-gp в кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Вірпас. Супутнє застосування таких лікарських засобів не рекомендоване разом із препаратом Вірпас (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Застосування деяких засобів антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ

Встановлено, що препарат Вірпас призводить до підвищення експозиції тенофовіру, особливо у разі одночасного застосування з терапією ВІЛ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату та активатора фармакокінетики (ритонавіру або кобіцистату). Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Вірпас та активатора фармакокінетики не вивчена. Потенційні ризики та переваги, пов'язані із супутнім застосуванням препарату Вірпас та комбінованих таблеток елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату у фіксованій дозі або тенофовіру дизопроксилу фумарату разом із підсиленням протеазним інгібітором ВІЛ (наприклад, атазанавіром або дарунавіром), необхідно враховувати завжди, особливо при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком ниркової дисфункції. За пацієнтами, які приймають препарат Вірпас разом із елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом або з тенофовіру дизопроксилу фумаратом та підсиленням протеїназним інгібітором ВІЛ, необхідний контроль щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних із дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функцій нирок викладені в інструкціях для медичного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату.

### Застосування з редуктазними інгібіторами HMG-CoA

Супутнє застосування препарату Вірпас та редуктазних інгібіторів HMG-CoA (статинів) може спричинити суттєве підвищення концентрації статинів, що призведе до підвищеної вірогідності розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Супутнє інфікування ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В)

Було зафіксовано випадки реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ), деякі з них – летальні, під час або після лікування противірусними препаратами прямої дії. Слід проводити ВГВ-скринінг для всіх пацієнтів перед початком лікування. У пацієнтів із супутнім інфікуванням ВГС/ВГВ є ризик реактивації ВГВ, тому вони повинні проходити моніторинг та отримувати лікування згідно з поточними клінічними рекомендаціями.

### Пацієнти дитячого віку

Вірпас не рекомендовано призначати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки безпеку та ефективність препарату для такої популяції пацієнтів не встановлено.

### Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із такими спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки до складу препарату Вірпас входить ледіпасвір та софосбувір, будь-які види взаємодії, встановлені для цих компонентів, можуть виникати у разі лікування препаратом Вірпас.

### Здатність препарату Вірпас впливати на дію інших лікарських засобів

Ледіпасвір *in vitro* виступає інгібітором переносника лікарських засобів P-gp та білка, що визначає резистентність до раку молочної залози (BCRP), та може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих переносників. Дані *in vitro* свідчать про те, що ледіпасвір може виступати слабким індуктором метаболізуючих ферментів, наприклад CYP3A4, CYP2C та UGT1A1. При застосуванні речовин, що є субстратами таких ферментів, одночасно з ледіпасвіром/софосбувіром їх концентрація у плазмі крові може знижуватись. Ледіпасвір *in vitro* призводив до інгібування CYP3A4 та UGT1A1 кишечника. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, а також ті, що метаболізуються цими ферментами, слід призначати з обережністю та вести постійний моніторинг.

### Здатність інших препаратів впливати на дію препарату Вірпас

Ледіпасвір та софосбувір є субстратами переносників лікарських засобів P-gp та BCRP, на відміну від GS-331007.

Препарати, які є сильними індукторами P-gp (наприклад, рифампіцин, рифабутин, препарати звіробію, карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн), можуть значно знизити концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, відповідно знижуючи терапевтичну ефективність ледіпасвіру/софосбувіру, тому застосування їх із препаратом Вірпас протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які є помірними індукторами P-gp в кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Вірпас. Супутнє застосування таких лікарських засобів разом із препаратом Вірпас не рекомендується (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Супутнє застосування з лікарськими засобами, які інгібують P-gp та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрації ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; супутнє застосування препарату Вірпас з інгібіторами P-gp та/або BCRP не виключене. Клінічно значущі види медикаментозної взаємодії з ледіпасвіром/софосбувіром, опосередковані ферментами CYP450 або UGT1A1, малоймовірні.

### Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Враховуючи те, що функція печінки може змінитися під час лікування препаратом Вірпас, для таких пацієнтів рекомендується вести ретельний моніторинг значень Міжнародного нормалізованого відношення.

### Взаємодія препарату Вірпас з іншими лікарськими засобами

У таблиці 2 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] межі геометричного середнього [МГС] відношення знаходився у межах «↔», збільшувався «↑» або зменшувався «↓» щодо попередньо встановлених меж еквівалентності). Описані види медикаментозної взаємодії базуються на дослідженнях, проведених або із застосуванням ледіпасвіру/софосбувіру, або ледіпасвіру та софосбувіру як незалежних лікарських засобів, або являють собою ймовірні види медикаментозної взаємодії, можливі у разі застосування ледіпасвіру/софосбувіру. Дані таблиці не є вичерпними.

**Таблиця 2. Взаємодія препарату Вірпас з іншими лікарськими засобами**

Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90 % ДІ) для AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Рекомендації щодо спільного застосування з препаратом Вірпас
<b>ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ</b>		
<i>Антациди</i>		
Наприклад, гідроксид алюмінію або магнію; карбонат кальцію	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (підвищення рН шлункового соку)	Розчинність ледіпасвіру знижується з підвищенням рН. Передбачається, що препарати, які знижують рН шлункового соку, призводять до зниження концентрації ледіпасвіру. Рекомендується приймати антациди та Вірпас окремо, інтервал між прийомами повинен становити 4 години.
<i>Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів</i>		
Фамотидин (одноразовий прийом – 40 мг)/ ледіпасвір (одноразовий прийом – 90 мг) <sup>c</sup> /софосбувір (одноразовий прийом – 400 мг) <sup>c,d</sup>	Ледіпасвір ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Софосбувір ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)	Антагоністи H <sub>2</sub> -рецепторів можна застосовувати незалежно від застосування препарату Вірпас у дозах, які не перевищують порівнянні із 40 мг фамотидину при прийомі 2 рази на добу.
Одночасний прийом фамотидину та препарату Вірпас <sup>d</sup>	GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)	
Циметидин <sup>e</sup> Нізатидин <sup>e</sup> Ранітидин <sup>e</sup>	(підвищення рН шлункового соку)	
Фамотидин (одноразовий прийом – 40 мг)/ ледіпасвір (одноразовий прийом – 90 мг) <sup>c</sup> /софосбувір	Ледіпасвір ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Софосбувір	

<p>(одноразовий прийом – 400 мг)<sup>c,d</sup></p> <p>Прийом фамотидину за 12 годин до прийому препарату Вірпас<sup>d</sup></p>	<p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(підвищення рН шлункового соку)</p>	
<b>Інгібітори протонної помпи</b>		
<p>Омепразол (20 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг одноразово)<sup>c</sup>/софосбувір (400 мг одноразово)<sup>c</sup></p> <p>Омепразол при одночасному прийомі з препаратом Вірпас</p> <p>Ланзопразол<sup>e</sup> Рабепразол<sup>e</sup> Пантопразол<sup>e</sup> Езомепразол<sup>e</sup></p>	<p>Ледіпасвір ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(підвищення рН шлункового соку)</p>	<p>Інгібітори протонної помпи у дозах, порівнянних із 20 мг омепразолу, можна приймати разом із препаратом Вірпас. Інгібітори протонної помпи не слід приймати до прийому препарату Вірпас.</p>
<b>ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ</b>		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Призначати лише за відсутності альтернатив. У разі застосування цього лікарського засобу разом із препаратом Вірпас рекомендований безперервний моніторинг (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Побічні реакції»).
Дигоксин	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дигоксин ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(інгібування P-gp)</p>	Одночасне застосування препарату Вірпас із дигоксином може призвести до підвищення концентрації дигоксину. У разі одночасного застосування з препаратом Вірпас слід бути обережними та вести моніторинг терапевтичних концентрацій дигоксину.
<b>АНТИКОАГУЛЯНТИ</b>		
Дабігатрану етексилат	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дабігатран ↔ ледіпасвір</p>	У разі одночасного застосування дабігатрану етексилату з препаратом Вірпас рекомендований клінічний

	↔ софосбувір ↔ GS-331007  (інгібування P-гр)	моніторинг, контроль ознак кровотечі та анемії. Коагулограма дає змогу виявити пацієнтів групи підвищеного ризику кровотечі через підвищення експозиції дабігатрану.
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчена	Рекомендується вести моніторинг для всіх антагоністів вітаміну К, оскільки функція печінки змінюється під час застосування препарату Вірпас.
<b>ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ</b>		
Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007  (індукція P-гр)	Застосування препарату Вірпас із карбамазепіном, фенобарбіталом та фенітоїном, сильними індукторами P-гр у кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Окскарбазепін	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007  (індукція P-гр)	Одночасне застосування препарату Вірпас та окскарбазепіну може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що є причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Вірпас. Таке одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
<b>ПРОТИМІКОБАКТЕРІЙНІ ЗАСОБИ</b>		
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг одноразово) <sup>d</sup>	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> рифампіцин ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Фактично:</i> ледіпасвір ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (індукція P-гр)	Застосування препарату Вірпас із рифампіцином, сильним індуктором P-гр у кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу)/софосбувір (400 мг одноразово) <sup>d</sup>	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> рифампіцин	

	<p>↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Фактично:</i> софосбувір ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	
Рифабутин Рифапентин	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-гр)</p>	<p>Застосування препарату Вірпас із рифабутином, потенційним індуктором P-гр, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p>Одночасне застосування препарату Вірпас та рифабутину або рифапентину може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Вірпас. Таке одночасне застосування не рекомендується.</p>
<b>ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС</b>		
Симепревір (150 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (30 мг 1 раз на добу)	<p>Симепревір ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	<p>Концентрації ледіпасвіру, софосбувіру та симепревіру підвищуються при одночасному застосуванні симепревіру та препарату Вірпас. Одночасне застосування не рекомендується.</p>
Симепревір <sup>h</sup>	<p>Симепревір ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Софосбувір ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

**ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної  
ТРАНСКРИПТАЗИ**

<p>Ефавіренц/емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарату (600 мг/200 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>c</sup>/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)<sup>c,d</sup></p>	<p>Ефавіренц ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Емтрицитабін ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Тенофовір ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ледіпасвір ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Корекція дози препарату Вірпас або ефавіренцу/емтрицитабіну/ тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.</p>
<p>Емтрицитабін/рилпівірін/ тенофовіру дизопроксилу фумарату (200 мг/25 мг/300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>c</sup>/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)<sup>c,d</sup></p>	<p>Емтрицитабін ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Рилпівірін ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Тенофовір ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p>	<p>Корекція дози препарату Вірпас або емтрицитабіну/рилпівіріну/ тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.</p>

	<p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	
Абакавір/ламівудин (600 мг/300 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) <sup>c</sup> /софосбувір (400 мг 1 раз на добу) <sup>c,d</sup>	<p>Абакавір ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Ламівудин ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Корекція дози препарату Вірпас або абакавіру/ламівудину не потрібна.
<b>ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНАЗИ ВІЛ</b>		
Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/100 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) <sup>c</sup> /софосбувір (400 мг 1 раз на добу) <sup>c,d</sup>	<p>Атазанавір ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ледіпасвір ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p>	<p>Корекція дози препарату Вірпас або атазанавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.</p>

	<p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	
<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>c</sup>/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)<sup>c,d</sup></p> <p>Одночасний прийом<sup>f</sup></p>	<p>Атазанавір</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14)</p> <p>↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ритонавір</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Емтрицитабін</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)</p> <p>↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Тенофовір</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58)</p> <p>↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ледіпасвір</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84)</p> <p>↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Софосбувір</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15)</p> <p>↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23)</p> <p>↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>У разі застосування разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом у сукупності з атазанавіром/ритонавіром препарат Вірпас підвищує концентрацію тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Вірпас та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернатива відсутня (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p> <p>Концентрації атазанавіру також зростають із ризиком зростання рівня білірубіну/виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий, якщо рибавірин застосовують у комплексі лікування ВГС.</p>
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/100 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>d</sup></p>	<p>Дарунавір</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)</p> <p>↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ледіпасвір</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)</p> <p>↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Корекція дози препарату Вірпас або дарунавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + дарунавір/ритонавір наведені нижче.</p>

<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/100 мг 1 раз на добу)/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Дарунавір  <math>\leftrightarrow C_{\max} 0,97 (0,94; 1,01)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 0,97 (0,94; 1,00)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 0,86 (0,78; 0,96)</math></p> <p>Софосбувір  <math>\uparrow C_{\max} 1,45 (1,10; 1,92)</math>  <math>\uparrow AUC 1,34 (1,12; 1,59)</math></p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{\max} 0,97 (0,90; 1,05)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,24 (1,18; 1,30)</math></p>	
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>c</sup>/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)<sup>c,d</sup></p> <p>Одночасний прийом<sup>f</sup></p>	<p>Дарунавір  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,01 (0,96; 1,06)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,04 (0,99; 1,08)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 1,08 (0,98; 1,20)</math></p> <p>Ритонавір  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,17 (1,01; 1,35)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,25 (1,15; 1,36)</math>  <math>\uparrow C_{\min} 1,48 (1,34; 1,63)</math></p> <p>Емтрицитабін  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,02 (0,96; 1,08)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,04 (1,00; 1,08)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 1,03 (0,97; 1,10)</math></p> <p>Тенофовір  <math>\uparrow C_{\max} 1,64 (1,54; 1,74)</math>  <math>\uparrow AUC 1,50 (1,42; 1,59)</math>  <math>\uparrow C_{\min} 1,59 (1,49; 1,70)</math></p> <p>Ледіпасвір  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,11 (0,99; 1,24)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,12 (1,00; 1,25)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 1,17 (1,04; 1,31)</math></p> <p>Софосбувір  <math>\downarrow C_{\max} 0,63 (0,52; 0,75)</math>  <math>\downarrow AUC 0,73 (0,65; 0,82)</math></p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{\max} 1,10 (1,04; 1,16)</math>  <math>\leftrightarrow AUC 1,20 (1,16; 1,24)</math>  <math>\leftrightarrow C_{\min} 1,26 (1,20; 1,32)</math></p>	<p>При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом із тенофовіру дизопроксилу фумаратом препарат Вірпас призводить до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Вірпас та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо альтернатива відсутня (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
<p>Лопінавір, активований ритонавіром + емтрицитабін/</p>	<p>Взаємодія не вивчена.  <i>Прогнозується:</i></p>	<p>При застосуванні з лопінавіром/ритонавіром разом із тенофовіру</p>

тенофовіру дизопроксилу фумарат	<p>↑ лопінавір ↑ ритонавір</p> <p>↔ емтрицитабін ↑ тенофовір</p> <p>↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>дизопроксилу фумаратом препарат Вірпас може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Вірпас та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
Типранавір, активований ритонавіром	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i></p> <p>↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція Р-гр)</p>	<p>Одночасне застосування препарату Вірпас та типранавіру (активованого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру, що може призвести до зниження терапевтичної ефективності препарату Вірпас. Одночасне застосування не рекомендується.</p>
<b>ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ</b>		
Ралтегравір (400 мг 2 рази на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) <sup>d</sup>	<p>Ралтегравір ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	<p>Корекція дози препарату Вірпас або ралтегравіру не потрібна.</p>
Ралтегравір (400 мг 2 рази на добу)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу) <sup>d</sup>	<p>Ралтегравір ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Софосбувір ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007</p>	

	<p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
<p>Елвітегравір/кобіцистат/ емтрицитабін/тенфовіру дизопроксилу фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/300 мг 1 раз на добу)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)<sup>с</sup>/софосбувір (400 мг 1 раз на добу)<sup>с</sup></p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір</p> <p><i>Фактично:</i> елвітегравір ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>кобіцистат ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>ледіпасвір ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>софосбувір ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Препарат Вірпас у разі одночасного застосування з елвітегравіром/кобіцистатом/ емтрицитабіном/тенфовіру дизопроксилу фумаратом може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Вірпас та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).</p>
<p>Долутегравір</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ долутегравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>Корекція дози не потрібна.</p>
<p><b>РОСЛИННІ ДОБАВКИ</b></p>		
<p>Звіробій</p>	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-гр)</p>	<p>Застосування препарату Вірпас з препаратами звіробою, сильними індукторами P-гр в кишечнику, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).</p>

<b>ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ НМГ-СоА</b>		
Розувастатин <sup>g</sup>	↑ розувастатин  (інгібування переносників лікарських препаратів ОАТР та ВСРР)	Одночасне застосування препарату Вірпас та розувастатину може спричинити суттєве підвищення концентрації розувастатину (збільшення АUC у декілька разів), що призводить до підвищення ризику міопатії, у тому числі рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Вірпас із розувастатином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Правастатин <sup>g</sup>	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Вірпас із правастатином може спричинити суттєве підвищення концентрації правастатину, що призведе до підвищення ризику міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, і може виникнути необхідність у корекції дози (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Інші статини	<i>Прогнозується:</i> ↑ статини	Не можна виключати вірогідність взаємодії з іншими інгібіторами редуктази НМГ-СоА. При одночасному застосуванні з препаратом Вірпас рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг щодо небажаних реакцій на статини (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
<b>НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ</b>		
Метадон	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Вірпас або метадону не потрібна.
Метадон (метадон як підтримуюча терапія [від 30 до 130 мг/добу])/софосбувір (400 мг 1 раз на добу) <sup>d</sup>	R-метадон ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-метадон ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17)	

	<p>↔ <math>C_{\min}</math> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Софосбувір  ↓ <math>C_{\max}</math> 0,95 (0,68; 1,33)  ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007  ↓ <math>C_{\max}</math> 0,73 (0,65; 0,83)  ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
<b>ІМУНОСУПРЕСАНТИ</b>		
Циклоспорин <sup>g</sup>	<p>Взаємодія не вивчена.  <i>Прогнозується:</i>  ↑ ледіпасвір  ↔ циклоспорин</p>	Корекція дози препарату Вірпас або циклоспорину не потрібна.
Циклоспорин (600 мг одноразово)/софосбувір (400 мг одноразово) <sup>h</sup>	<p>Циклоспорин  ↔ <math>C_{\max}</math> 1,06 (0,94; 1,18)  ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Софосбувір  ↑ <math>C_{\max}</math> 2,54 (1,87; 3,45)  ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007  ↓ <math>C_{\max}</math> 0,60 (0,53; 0,69)  ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Такролімус	<p>Такролімус  Взаємодія не вивчена.  <i>Прогнозується:</i>  ↔ ледіпасвір</p>	Корекція дози препарату Вірпас або такролімусу не потрібна.
Такролімус (5 мг одноразово)/софосбувір (400 мг одноразово) <sup>h</sup>	<p>Такролімус  ↓ <math>C_{\max}</math> 0,73 (0,59; 0,90)  ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Софосбувір  ↓ <math>C_{\max}</math> 0,97 (0,65; 1,43)  ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007  ↔ <math>C_{\max}</math> 0,97 (0,83; 1,14)  ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	
<b>ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Норгестимат/етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/етинілестрадіол 0,025 мг)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) <sup>d</sup>	<p>Норелгестромін  ↔ <math>C_{\max}</math> 1,02 (0,89; 1,16)  ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18)  ↔ <math>C_{\min}</math> 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Норгестрел</p>	Корекція дози пероральних контрацептивів не потрібна.

	↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Етинілестрадіол ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	
Норгестимат/етинілестрадіол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/етинілестрадіол 0,025 мг/софосбувір (400 мг 1 раз на добу) <sup>d</sup>	Норелгестромін ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Норгестрел ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Етинілестрадіол ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

<sup>a</sup> Середнє відношення (90 % ДІ) фармакокінетики супутнього лікарського засобу, призначеного разом із досліджуваними препаратами, незалежно або у комбінації. Відсутність ефекту = 1,00.

<sup>b</sup> Усі дослідження з вивчення взаємодії проведені за участю здорових добровольців.

<sup>c</sup> Прийом у вигляді препарату Вірпас.

<sup>d</sup> Межі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70-143 %.

<sup>e</sup> Ці препарати входять до класу препаратів, де неможливо прогнозувати подібні види взаємодії.

<sup>f</sup> Поетапний прийом (1 раз на 12 годин) атазанавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або дарунавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату та препарату Вірпас дав подібні результати.

<sup>g</sup> Дослідження проведено при застосуванні двох інших протівірусних препаратів прямої дії.

<sup>h</sup> Межі біоеквівалентності/еквівалентності 80-125 %.

### **Особливості застосування.**

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

У разі застосування препарату Вірпас із рибавірином необхідно докладати максимальних зусиль для попередження вагітності пацієток та партнерок чоловіків-пацієнтів. У тварин, яким вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріоцидальні ефекти. Жінки репродуктивного віку або їх партнери повинні використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та після завершення лікування, згідно з рекомендаціями,

наведеними в інструкції для медичного застосування рибавірину. Для отримання додаткової інформації дивіться інструкцію для медичного застосування рибавірину.

### Вагітність

Дані щодо застосування ледіпасвіру, софосбувіру або препарату Вірпас вагітними жінками відсутні або таких даних дуже мало (менше 300 наслідків вагітності).

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось ознак репродуктивної токсичності. В щурів та кролів не відмічено суттєвого впливу на розвиток плода при застосуванні ледіпасвіру або софосбувіру. Не було можливості повністю встановити межі експозиції софосбувіру в щурів щодо експозиції у людини при рекомендованій клінічній дозі.

Як профілактичний захід рекомендовано уникати застосування препарату Вірпас під час вагітності.

### Період годування груддю

Невідомо, чи ледіпасвір або софосбувір та його метаболіти виводяться у грудне молоко.

Наявні дані фармакокінетики у тварин показали, що ледіпасвір та метаболіти софосбувіру наявні у грудному молоці.

Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. Відповідно, протягом годування груддю препарат Вірпас застосовувати не слід.

### Фертильність

Дані щодо впливу препарату Вірпас на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не показали негативного впливу ледіпасвіру або софосбувіру на фертильність.

У разі одночасного застосування рибавірину та препарату Вірпас протипоказання щодо призначення рибавірину під час вагітності та годування груддю додаються (див. також інструкцію для медичного застосування рибавірину).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Вірпас (при застосуванні як монотерапії або у комбінації з рибавірином) не виявляє негативного впливу на здатність керувати транспортним засобом та працювати з іншими механізмами. Однак пацієнтам слід наголосити, що при застосуванні ледіпасвіру/софосбувіру втомлюваність спостерігалася частіше, ніж при прийомі плацебо.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Призначення препарату Вірпас та моніторинг його прийому повинен здійснювати лікар, який має досвід лікування пацієнтів із ХГС.

### Дозування

Рекомендована доза Вірпас становить 1 таблетку 1 раз на добу. Застосовують незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

**Таблиця 3. Рекомендована тривалість лікування препаратом Вірпас та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавіріну для певних підгруп пацієнтів**

Популяція пацієнтів*	Лікування та тривалість
<i>Пацієнти із ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6</i>	
Пацієнти без цирозу	Вірпас протягом 12 тижнів – Вірпас протягом 8 тижнів можна рекомендувати для груп пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не проходили лікування (див. розділ «Фармакодинаміка», дослідження ION-3). – Вірпас + рибавірін протягом 12 тижнів або Вірпас (без рибавіріну) протягом 24 тижнів слід призначати пацієнтам, які проходили лікування, з невизначеними шляхами подальшого лікування (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти з компенсованим цирозом	Вірпас + рибавірін протягом 12 тижнів або Вірпас (без рибавіріну) протягом 24 тижнів – Вірпас (без рибавіріну) протягом 12 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання та в яких визначено подальші варіанти терапії (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Пацієнти після трансплантації печінки з цирозом або компенсованим цирозом	Вірпас + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка») – Вірпас (без рибавіріну) протягом 12 тижнів (пацієнтам без цирозу) або 24 тижнів (пацієнтам із цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або в яких існує непереносимість рибавіріну.
Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності трансплантації	Вірпас + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка») – Вірпас (без рибавіріну) протягом 24 тижнів (пацієнтам із цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або в яких існує непереносимість рибавіріну.
<i>Пацієнти з генотипом 3 ХГС</i>	
Пацієнти з компенсованим цирозом та/або неефективністю попереднього лікування	Вірпас + рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливі заходи безпеки»).

\* У тому числі пацієнти, коінфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

У разі застосування у комбінації з рибавірином див. також інструкцію для медичного застосування рибавіріну.

У пацієнтів із декомпенсованим цирозом, що вимагає додавання рибавіріну до курсу лікування (див. таблицю 3), добова доза рибавіріну залежить від маси тіла (<75 кг = 1000 мг та ≥75 кг = 1200 мг); дві окремі дози слід приймати перорально під час їди.

Пацієнтам із декомпенсованим цирозом рибавірін слід приймати у початковій дозі 600 мг, наведеній у розділеній добовій дозі. За достатньої переносимості препарату у початковій дозі

допускається титрування дози до максимальної – 1000-1200 мг на добу (1000 мг, якщо маса тіла пацієнта <75 кг, та 1200 мг, якщо маса тіла пацієнта  $\geq$ 75 кг). За недостатньої переносимості препарату у початковій дозі її необхідно зменшити за клінічними показаннями, виходячи з рівня гемоглобіну.

*Корекція дози рибавіріну пацієнтам, які приймають 1000-1200 мг/добу.*

У разі застосування препарату Вірпас у комбінації з рибавірином та за наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно пов'язаної з рибавірином, необхідно провести корекцію дози рибавіріну або відмінити його у разі необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено або доки не зменшиться її ступінь тяжкості. У таблиці 4 наведено рекомендації з корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

**Таблиця 4. Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну при одночасному застосуванні з препаратом Вірпас**

Лабораторні показники	Знизити дозу рибавіріну до 600 мг/добу, якщо:	Припинити лікування рибавірином, якщо:
Гемоглобін у пацієнтів при відсутності кардіологічної патології	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Гемоглобін у пацієнтів при наявності в анамнезі стабільного серцевого захворювання	$\geq$ 2 г/дл зниження рівня гемоглобіну протягом будь-якого 4-тижневого періоду лікування	<12 г/дл, незважаючи на прийом у зниженій дозі протягом 4 тижнів

Після відміни рибавіріну через відхилення лабораторних показників або розвиток клінічних проявів слід спробувати поновити прийом рибавіріну у дозі 600 мг/добу з подальшим підвищенням дози до 800 мг на добу. Не рекомендується підвищення дози рибавіріну до початково призначеної (від 1000 мг до 1200 мг на добу).

Пацієнтам слід повідомити, що у разі блювання протягом 5 годин з моменту прийому слід прийняти наступну таблетку. Якщо блювання виникло більше ніж через 5 годин після прийому, додатковий прийом не потрібний (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо прийом препарату пропущений і ще не пройшло 18 годин з моменту пропущеного прийому, пацієнтові слід прийняти таблетку якомога швидше, а наступний прийом – у запланований час. Якщо з моменту прийому пройшло 18 годин, пацієнтові необхідно дочекатися часу наступного планового прийому. Пацієнтам заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

*Пацієнти літнього віку.*

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не проводиться (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Ниркова недостатність.*

Корекція дози препарату Вірпас для пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Безпечність ледіпасвіру/софосбувіру для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або ТСНН з необхідністю проведення гемодіалізу не вивчена (див. розділ «Фармакокінетика»).

### *Печінкова недостатність*

Корекція дози препарату Вірпас для пацієнтів із легкою, помірною або тяжкою печінковою недостатністю (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркотта [СРТ]) не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпечність та ефективність ледіпасвіру/софосбувіру встановлені для пацієнтів із декомпенсованим цирозом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### Шлях введення

Для перорального прийому.

Таблетку ковтають цілою. Застосовують незалежно від вживання їжі. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають гіркий смак, тому не рекомендується їх розжовувати або розкушувати (див. розділ «Фармакокінетика»).

### *Діти*

Безпечність препарату Вірпас для дітей та підлітків віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

### ***Передозування.***

Найвищі документовані дози ледіпасвіру та софосбувіру становили 120 мг 2 рази на добу протягом 10 днів та одноразово у дозі 1200 мг відповідно. У дослідженнях, проведених за участю здорових добровольців, не спостерігалось непередбачених ефектів при вищезазначених рівнях доз, частота та тяжкість небажаних явищ були близькими до таких у групі плацебо. Вплив препарату у вищих дозах невідомий.

Специфічного антидоту при передозуванні препарату Вірпас не існує. У разі передозування необхідно вести моніторинг стану пацієнта щодо токсичності. Лікування передозування препаратом Вірпас включає загальні підтримуючі заходи, у тому числі моніторинг основних функцій життєдіяльності, а також спостереження за клінічним статусом пацієнта. Ефективне видалення ледіпасвіру за допомогою гемодіалізу малоімовірно, оскільки ледіпасвір зв'язується з білками плазми крові. Гемодіаліз дає змогу ефективно видаляти основний метаболіт софосбувіру у крові, GS-331007, із коефіцієнтом видалення 53 %.

### ***Побічні реакції.***

#### Загальна інформація щодо профілю безпечності

Аналіз безпечності ледіпасвіру/софосбувіру базується на сукупних даних трьох клінічних досліджень 3-ї фази (ION-3, ION-1 та ION-2) за участю 215, 539 та 326 пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно, і 216, 328 та 328 пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно. У цих дослідженнях не було контрольної групи без прийому ледіпасвіру/софосбувіру. Додаткові дані включають подвійне сліпе порівняння безпечності ледіпасвіру/софосбувіру (12 тижнів) та плацебо в 155 пацієнтів із цирозом.

Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, становить 0 %, <1 % та 1 % серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно і <1 %, 0 % та 2 % серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно.

У клінічних дослідженнях втомлюваність та головний біль частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Коли проводили вивчення дії ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином, найчастішими побічними реакціями на ледіпасвір/софосбувір + рибавірин у складі комбінованої терапії відповідали встановленому

профілю безпечності рибавіріну без зростання частоти або ступеня тяжкості передбачуваних побічних реакцій.

Небажані реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Вірпас, наведені за класом систем органів та частотою (див. таблицю 5). Частота визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

**Таблиця 5. Побічні медикаментозні реакції, виявлені в період застосування препарату Вірпас**

Частота	Побічна реакція на препарат
<i>З боку нервової системи:</i>	
дуже часто	головний біль
<i>Шкірні та підшкірні захворювання тканин:</i>	
часто	висипання
частота невідома	набряк Квінке
<i>Розлади загального характеру:</i>	
дуже часто	втомлюваність

Пацієнти із декомпенованим цирозом та/або пацієнти, які очікували на трансплантацію печінки або перебували після трансплантації печінки

Профіль безпечності ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином при прийомі протягом 12 або 24 тижнів пацієнтами з декомпенованим захворюванням печінки та/або пацієнтами після трансплантації печінки вивчали у відкритому дослідженні (SOLAR-1). У пацієнтів із декомпенованим цирозом та/або у пацієнтів після трансплантації печінки, які приймали ледіпасвір/софосбувір із рибавірином, не виявлено нових побічних реакцій. Хоча небажані явища, у тому числі серйозні, виявлялися частіше, ніж у дослідженнях, у яких не брали участі пацієнти з декомпенсацією та/або пацієнти у період після трансплантації печінки, наявні небажані явища були передбачувані як клінічні наслідки запущеного захворювання печінки та/або трансплантації або відповідали встановленому профілю безпечності рибавіріну.

Зниження рівня гемоглобіну до  $< 10$  г/дл та  $< 8,5$  г/дл протягом лікування спостерігалось у 39 % та 13 % пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір із рибавірином відповідно. Рибавірин відмінено у 19 % пацієнтів.

10 % реципієнтам печінкового трансплантата замінено імуносупресивні засоби.

Пацієнти дитячого віку

Безпечність застосування препарату Вірпас дітям та підліткам віком до 18 років не вивчена. Дані відсутні.

Опис окремих побічних реакцій

*Серцева аритмія*

Випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у разі застосування препарату Вірпас разом із аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення переваги/ризик

лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою державної системи інформування.

***Термін придатності.***

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Білий флакон із поліетилену високої щільності, закритий алюмінієвою фольгою з поліпропіленовою кришкою для захисту від дітей. Кожен флакон містить 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з осушувачем із силікагелю і поліефірною катушкою. По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Страйдс Шасун Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

№ 36/7, Сурагаджакканahalлі, Індлаваді Кросс, Анекал Талук, Бангалор, Карнатака 562106, Індія.

**Заявник.**

Страйдс Шасун Лімітед.

**Місцезнаходження заявника.**

201, Деваврата Сектор 17, Ваші, Наві Мумбай – 400 703, Індія.