|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-GREL |
| **МНН:** | гразопревир+элбасвир |
| **Торговое название** | нет |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ051125282 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 03 октября 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 20 сентября 2023 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc147301834)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc147301835)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc147301836)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc147301837)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc147301838)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc147301839)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc147301840)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc147301841)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc147301842)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc147301843)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc147301844)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc147301845)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc147301846)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc147301847)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc147301848)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc147301849)

[Список литературы 16](#_Toc147301850)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc147301851)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc147301852)

[2.1.1. Химическая формула 17](#_Toc147301853)

[2.1.2. Структурная формула 17](#_Toc147301854)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 18](#_Toc147301855)

[2.2. Лекарственная форма 19](#_Toc147301856)

[2.2.1. Название лекарственной формы 19](#_Toc147301857)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 19](#_Toc147301858)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 19](#_Toc147301859)

[2.2.4 Форма выпуска 21](#_Toc147301860)

[2.3. Правила хранения и обращения 21](#_Toc147301861)

[2.3.1. Условия хранения 21](#_Toc147301862)

[2.3.2. Срок годности 21](#_Toc147301863)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 21](#_Toc147301864)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 21](#_Toc147301865)

[Введение и резюме 21](#_Toc147301866)

[3.1 Доклиническая фармакология 23](#_Toc147301867)

[3.1.1. Механизм действия 23](#_Toc147301868)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 24](#_Toc147301869)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 27](#_Toc147301870)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 29](#_Toc147301871)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc147301872)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 32](#_Toc147301873)

[3.2.1. Всасывание 33](#_Toc147301874)

[3.2.2. Распределение 34](#_Toc147301875)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 35](#_Toc147301876)

[3.2.4. Метаболизм 36](#_Toc147301877)

[3.2.5. Выведение 38](#_Toc147301878)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 39](#_Toc147301879)

[3.3. Токсикологические исследования 40](#_Toc147301880)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 40](#_Toc147301881)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 41](#_Toc147301882)

[3.3.3. Генотоксичность 55](#_Toc147301883)

[3.3.4. Канцерогенность 55](#_Toc147301884)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 55](#_Toc147301885)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 55](#_Toc147301886)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 57](#_Toc147301887)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 59](#_Toc147301888)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 60](#_Toc147301889)

[3.3.6. Местная переносимость 60](#_Toc147301890)

[3.3.7. Токсикокинетика 60](#_Toc147301891)

[3.3.8. Прочие исследования 61](#_Toc147301892)

[3.3.8.1. Фототоксичность 62](#_Toc147301893)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 63](#_Toc147301894)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 63](#_Toc147301895)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 63](#_Toc147301896)

[Список литературы 64](#_Toc147301897)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 65](#_Toc147301898)

[Введение и резюме 65](#_Toc147301899)

[4.1. Фармакокинетика у человека 66](#_Toc147301900)

[4.2. Фармакодинамика у человека 71](#_Toc147301901)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 77](#_Toc147301902)

[4.3. Безопасность и эффективность 78](#_Toc147301903)

[4.3.1. Клиническая эффективность 78](#_Toc147301904)

[4.3.1.1 Вирусный гепатит С 78](#_Toc147301905)

[4.3.1.2. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов 80](#_Toc147301906)

[4.3.2. Клиническая безопасность 82](#_Toc147301907)

[4.3.2.1. Нежелательные явления 82](#_Toc147301908)

[4.3.2.2. Лабораторные отклонения 83](#_Toc147301909)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 84](#_Toc147301910)

[Список литературы 84](#_Toc147301911)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 87](#_Toc147301912)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 87](#_Toc147301913)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 90](#_Toc147301914)

[5.3. Инструкции для исследователя 93](#_Toc147301915)

[5.3.1. Показания к применению 93](#_Toc147301916)

[5.3.2. Противопоказания 93](#_Toc147301917)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 93](#_Toc147301918)

[5.3.4. Способ применения и дозы 94](#_Toc147301919)

[5.3.5. Побочное действие 95](#_Toc147301920)

[5.3.6. Передозировка 97](#_Toc147301921)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 97](#_Toc147301922)

[5.3.8. Особые указания 111](#_Toc147301923)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 113](#_Toc147301924)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 114](#_Toc147301925)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 115](#_Toc147301926)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 03 октября 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-GREL (МНН: гразопревир+элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг + 50 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Зепатир® (МНН: гразопревир+элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг + 50 мг (производитель: АО «АКРИХИН», Россия / Органон Хейст бв, Бельгия; владелец РУ: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия).

**Заявляемые показания:**

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

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме крови - время» |
| BCRP | Белка резистентности рака молочной железы |
| CLp | средний плазменный клиренс |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| F | Биодоступность |
| FDA | Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| GT | Генотип |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| MDRD | Модификация диеты при заболеваниях почек |
| NHS | Нормальной человеческой сыворотки |
| NOAEL | Уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия |
| OAT | Транспортеры органических анионов |
| OCT | Транспортеры органических катионов |
| peg-IFN | Пегилированный интерферон альфа-2b |
| RAV | Вариант, связанный с резистентностью |
| RBV | Рибавирин |
| T1/2 | Период полувыведения из плазмы крови |
| ULN | Верхняя граница нормы согласно данным испытательной лаборатории |
| Vd | Объем распределения |
| Vdss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| БЭ | Биоэквивалентность |
| ВГВ | Вирусный гепатит В |
| ВГС | Вирусный гепатит С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВЭЖХ/МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| ГТ | Генотип |
| ГЦК | Гепатоцеллюлярная карцинома |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДЛ | День лактации |
| ЕС | Европейский Союз |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖСС | Жидкостный сцинтилляционный счет |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| КЖП | Канюлирование желчных протоков |
| ЛВ | Лекарственные взаимодействия |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| НАДФ | Никотинамидадениндинуклеотидфосфа́т |
| НД | Нормативный документ |
| НИОТ | Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| ННИОТ | Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ПВТ | Противовирусная терапия |
| ПИН | Потреблители инъекционных наркотиков |
| ПППД | Противовирусные препараты прямого действия |
| РБВ | Рибавирин |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РФ | Российская Федерация |
| СНЯ | Серьезные нежелательные явления |
| СП | Санитарные правила |
| ТЕМ | Просвечивающая электронная микроскопия |
| ТНП | Терминальная почечная недостаточность |
| УВО | Устойчивый вирусологический ответ |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХВГС | Хронический вирусный гепатит С |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЦП | Цирроз печени |
| ЩФ | Щелочной фосфатазы |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 03-окт-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

По последним оценкам, более 185 миллионов человек по всему миру инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), из которых более 350 000 умирают каждый год. По прогнозам, у одной трети тех пациентов, кто становится хронически инфицированным, развивается цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Несмотря на высокую распространенность болезни, большинство людей, инфицированных этим вирусом, не подозревают о своей инфекции. Кроме того, для многих из тех, кому был поставлен диагноз ВГС, лечение остается недоступным.

Комбинация гразопревир + элбасвир сочетает два компонента с различными механизмами действия и неперекрывающимися профилями резистентности для воздействия на вирус гепатита С (ВГС) на различных стадиях жизненного цикла вируса. Элбасвир является ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона. Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A ВГС, которая необходима для протеолитического расщепления, кодируемого полипротеина ВГС (на зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и репликации вируса. В биохимическом исследовании гразопревир ингибировал протеолитическую активность энзимов рекомбинантной протеазы NS3/4A ВГС генотипов la, lb, 2, 3 и 4а со значениями IC50 от 4 до 690 пмоль/л. В России гразопревир + элбасвир зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2018 г.

Для изучения гразопревира+элбасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства гразопревира+элбасвира.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были проведены: исследования эффективности гразопревира с помощью ферментных анализов *in vitro* для генотипов (GT) 1-6, исследования развития резистентности *de novo* при применении гразопревира, кроме того эффективность гразопревира *in vitro* на моделях клеточных культур была дополнительно изучена на модели шимпанзе. Активность элбасвира также оценивали в репликонах генотипов ВГС, для оценки перекрестной резистентности оценивали элбасвир относительно репликонов, несущих сигнатурные RAV в этих классах ингибиторов. Исследования селекции резистентности *de novo* были проведены с использованием элбасвира в GT 1-6 с концентрациями, в 10 000 превышающими EC90, в зависимости от генотипа.

Также была изучена активность комбинации элбасвира и гразопревира в отношении возникновения резистентности в клетках репликона GT1a.

В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали ингибирующую активность гразопревира в реакциях, катализируемых сериновыми протеазами человека. Активность элбасвира оценивалась в 116 анализах связывания с ферментами или радиолигандами. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на дыхательную систему, сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему.

Клиническая разработка гразопревира и элбасвира включала биофармацевтические исследования, исследования биологического сравнения, исследования фармакокинетики и первоначальной переносимости у здоровых добровольцев и пациентов, исследования внутренних факторов фармакокинетики, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения газопревира+элбасвира.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, абсолютная биодоступность элбасвира оценивалась равной 32% и гразопревира от 10 до 40%. При однократном приеме натощак препарата газопревир+элбасвир с высококалорийной пищей (900 ккал, 500 ккал из жира) здоровыми добровольцами AUC0-inf и Сmax элбасвира снижались примерно на 11% и 15% соответственно, и AUC0-inf и Сmax гразопревира возрастали примерно в 1,5 и 2,8 раз соответственно. Данные различия в экспозиции гразопревира и элбасвира не являются клинически значимыми, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от типа пища и времени ее приема. Элбасвир и гразопревир активно связываются (>99,9% и 98,8% соответственно) с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы существенно не меняется у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Элбасвир и гразопревир частично метаболизируются посредством окисления, в первую очередь ферментом CYP3A. Никаких других циркулирующих метаболитов элбасвира и гразопревира не было обнаружено в человеческой плазме. Кажущийся конечный период полувыведения составляет примерно 24 ч (24%) для 50 мг элбасвира и примерно 31 ч (34%) для 100 мг гразопревира у инфицированных ВГС пациентов. Основным путем выведения элбасвира и гразопревира является выведение через кишечник: практически вся доза радиоактивно меченного препарата (>90%) была обнаружена в кале по сравнению с менее 1% препарата, обнаруженного в моче.

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) были усталость и головная боль. Менее 1% пациентов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, имели серьезные побочные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1% пациентов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, окончательное прекратили его применение из-за побочных эффектов. Частота серьезных побочных реакций и прекращения лечения из-за побочных реакций у пациентов с компенсированным циррозом печени была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза печени.

DT-GREL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг + 50 мг - воспроизведенный препарат гразопревир+элбасвир, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату препарату Зепатир® (МНН: гразопревир+элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг + 50 мг (производитель: АО «АКРИХИН», Россия / Органон Хейст бв, Бельгия; владелец РУ: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата гразопревир+элбасвир позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

Гразопревир

*N*‑[[[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3‑гидрокси-6-метокси-2хиноксалинил)пентил]циклопропил]окси] карбонил]-3-метил-L-валил-(4*R*)-4‑гидрокси-L-пролил-(1*R*,2*S*)-1-амино-*N*‑  
(циклопропилсульфонил)-2-этенилциклопропанкарбоксамид циклический(1→2)-эфир

Элбасвир

Диметил N, N '- ([(6S) - 6H-индоло [1,2-c] [1,3] бензоксазин-3,10-диил] бис {1H-имидазол-5,2-диил- (2S) -пирролидин-2,1-диил [(2S) -1-оксо-3-метилбутан-1,2-диил]}) бискарбамат

## 1.2. Международное непатентованное название

Гразопревир + элбасвир

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – нет

Внутреннее название продукта - DT-GREL

Внутренний код продукта - J051125.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - гразопревир+элбасвир

## 1.5. Фармакологическая группа

[Противовирусные препараты системного действия](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05.html). [Противовирусные препараты прямого действия](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05a.html). [Противовирусные препараты для лечения инфекций ВГС](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05ap.html).

## 1.6. Код по АТХ

J05AP54

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Вирус гепатита С представляет собой покрытый оболочкой небольшой вирус с одноцепочечной нефрагментированной геномной (+)РНК около 9,6 КБ в длину. Генетическая последовательность была впервые охарактеризована в 1989. Он имеет очень изменчивый геном и множество генотипов и субгенотипов. Распространение генотипов и субгенотипов ВГС существенно различается в разных странах. Некоторые генотипы легче поддаются лечению и, таким образом, продолжительность терапии и рекомендуемые лекарственные препараты варьируются в зависимости от генотипа. По этой причине определение генотипа пациента важно для соответствующей адаптации терапии.

Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой одноцепочечный РНК-вирус. У 60-80% пациентов он способен ускользать от врожденного и адаптивного иммунного надзора. Таким образом, он становится возбудителем хронического гепатита. Затем цитотоксические лимфоциты способствуют повреждению печени в попытке искоренить вирус. С другой стороны, сильная мультиспецифическая реакция Т-лимфоцитов против белков ВГС связана с клиренсом вируса. Функции CD4+ и CD8+ лимфоцитов важны для достижения этого результата. При хронической инфекции генетические факторы и факторы окружающей среды определяют прогрессирование воспаления и фиброза у отдельных пациентов. Из этих факторов наиболее устоявшимися являются возраст, пол, раса и употребление алкоголя. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы в основном ограничивается пациентами с циррозом печени [1–3]. Патогенез инфекции ВГС довольно сложен и регулируется иммунитетом хозяина, а также некоторыми метаболическими процессами, влияющими на функцию печени. В то время как в патогенном действии ВГС участвуют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, а цитотоксические лимфоциты играют решающую роль в принятии решения об эрадикации или персистенции вирусных частиц. Кроме того, на персистенцию инфекции ВГС также влияют вирусные белки, изотипы ВГС и метаболизм в печени [4].

Одной изособенностей гепатита С является его бессимптомное течение на протяжении длительноговремени, что затрудняет его своевременную диагностику. Поскольку гепатит С в большинстве случаев протекает без выраженных симптомов, для его выявления среди условно здорового населения необходимо применение скрининговых программ. Стратегия скрининга зависит от особенностей эпидемиологии данной инфекции в конкретном регионе. В Российской Федерации контингенты, подлежащие обязательному обследования на гепатит С, определены санитарными правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика гепатита С». Как правило, с целью скрининга достаточно проведения обследования на наличие анти-ВГС, однако в ряде случаев при скрининге необходимо одновременное обследование на наличие антител и рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС. Это касается ситуаций, при которых важно выявить заболевание на раннем сроке, еще до появления антител (доноры крови и органов), или когда антитела могут не выявляться вовсе (лица с иммунодефицитом).

К группе повышенного риска относятся:  
- Беременные;  
- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;  
- Персонал медицинских организаций;  
- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и лёгочной хирургии, гематологии;  
- Пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов;  
- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;  
- Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита C;  
- Потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;  
- Лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;  
- Мужчины, практикующие секс с мужчинами;  
- Лица с большим количеством случайных половых партнеров;  
- Лица, сделавшие татуаж;  
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы;  
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;  
- Пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.);  
- Пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного  
клинико-лабораторного обследования) [5].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Решение о назначении противовирусной терапии (ПВТ) должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе наличия сопутствующих заболеваний, вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных эффектов, готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана. Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС). Особого внимания требует стадия цирроза печени (ЦП), поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на противовирусное лечение у больных ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у лиц с постоянно нормальным уровнем аланинаминотрасферазы (АлАТ), оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя [6].

Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза), а именно: можно или нельзя в настоящий момент времени отложить назначение ПВТ. Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3-F4) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начало лечения весьма желательно. При менее выраженной степени фиброза показания к ПВТ определяются индивидуально [6].

Цель терапии – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)), которые могут быть достигнуты только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу (УВО). Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО) [6].

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Те из них, которые входят в список ЖНЛВП, отмечаются знаком\*\*. ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» ***–*** NS3/NS4A, «-асвир» ***–*** NS5А, «-бувир» ***–*** NS5B. В таблице 1 представлены лекарственные средства и их компоненты, применяющиеся в РФ.

Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний (в частности, хронической болезни почек (ХБП)), некоторых препаратов сопутствующей терапии. В зависимости от эффективности при различных генотипах (ГТ) выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех ГТ вируса) и генотип-специфические (эффективны только при определенных ГТ ВГС) [6].

Препараты этой группы были одобрены американским регулятором (FDA), Европейским агентством лекарственных средств, а также зарегистрированы в РФ комбинированные препараты как: велпатасвир + софосбувир под торговым наименованием Эпклюза® в 2022 г., глекапревир + пибрентасвир под торговым наименованием Мавирет® в 2018 г., гразопревир + элбасвир под торговым наименованием Зепатир® в 2018 г., дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир под торговым наименованием Викейра Пак в 2015 г., ледипасвир + софосбувир под торговым наименованием Гарвони® в 2020 г. [11-15].

**Таблица 1-1.** Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ингибирующие NS3/4A** | **Ингибирующие NS5A** | **Ингибирующие NS5B** |
| - Глекапревир (ГЛЕ)а  - Гразопревир (ГРА)а  - Нарлапревир\*\* (НРВ\*\*)  - Паритапревир (ПТВ)а | - Велпатасвир (ВЕЛ)а  - Даклатасвир\*\* (ДАК\*\*)  - Ледипасвир (ЛЕД)а  - Омбитасвир (ОБВ)а  - Пибрентасвир (ПИБ)а  - Элбасвир (ЭЛБ)а | - Дасабувир (ДСВ)а  - Софосбувир\*\* (СОФ\*\*) |
| Фиксированные комбинированные ПППД:  - Велпатасвир + софосбувир\*\* (ВЕЛ+СОФ\*\*)  - Глекапревир + пибрентасвир\*\* (ГЛЕ+ПИБ\*\*)  - Гразопревир + элбасвир\*\* (ГРА+ЭЛБ\*\*)  - Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавирб\*\* (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\*)  - Ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ) | | |
| **Примечание:**  а - входят в состав комбинированных препаратов;  б - ритонавир\*\* (РТВ\*\*) - фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ\*\* и ПТВ для увеличения их концентрации в крови. | | |

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Гразопревир + элбасвир по результатам приоритетного рассмотрения был одобрен FDA в 2016 году. В России препарат был зарегистрирован в 2018 г. Относится к группе фиксированных комбинированных противовирусных препаратов прямого действия. Элбасвир является ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона. Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A ВГС, которая необходима для протеолитического расщепления, кодируемого полипротеина ВГС (на зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и репликации вируса.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами элбасвира (50 мг) и гразопревира (100 мг) (далее –элбасвир+гразопревир) можно рекомендовать на основании данных исследования фазы III C-EDGE, в котором оценивали эффективность и безопасность элбасвира+гразопревира в течение 12 недель при применении у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию (генотипы 1, 4 и 6) [16]. Частота устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе (УВО12) составила 92% у ранее не получавших терапию пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1a (144/157) и 99% у пациентов с генотипом 1b (129/131), принимавших элбасвир+гразопревир в течение 12 недель. Результаты этого исследования фазы III подтверждают результаты предшествующего исследования фазы II C-WORTHY, в котором была продемонстрирована частота УВО12 92% (48/52) и 95% (21/22) для ранее не получавших терапию и не имеющих цирроза пациентов с инфекцией ВГС генотипов 1a и 1b, соответственно, которые принимали элбасвир+гразопревир без рибавирина в течение 12 недель [17]. В исследование C-WORTHY были включены пациенты с моноинфекцией ВГС и пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Рекомендации для пациентов с циррозом основываются на данных, полученных в группе из 92 (22%) пациентов исследования C-EDGE фазы III, которые имели стадию F4 по шкале Metavir [16]. Частота УВО12 составила 97% в подгруппе пациентов с циррозом. Резистентные варианты NS5A были выявлены до начала лечения у 12% (19/154) пациентов, инфицированных генотипом 1a, участвовавших в исследовании C-EDGE. При приеме гразопревира/элбасвира в течение 12 недель в группе пациентов с резистентными вариантами частота УВО12 составила 58% (11/19), при том что в группе пациентов без резистентных вариантов частота УВО12 составила 99% (133/135) [16]. Среди не получавших ранее терапию пациентов присутствие исходных ВАР NS5A с более чем 5-кратным снижением чувствительности к элбасвиру было связано с наиболее существенным снижением частоты УВО12. Только 22% (2/9) пациентов с генотипом 1a, имеющие подобные резистентные варианты, достигли УВО12. В этом открытом исследовании фазы III, в которое были включены ранее получавшие терапию пациенты, в группе из 58 пациентов с генотипом 1a, принимавших элбасвир+гразопревир в сочетании с рибавирином в течение 16 недель, не было зафиксировано случаев вирусологических неудач [18]. Последующий интегрированный анализ исследований элбасвира+гразопревира фазы II и III продемонстрировал частоту УВО12 100% (6 из 6 пациентов) у пациентов с генотипом 1a с ВАР NS5A до лечения, которые получали элбасвир+гразопревир в течение 16/18 недель в сочетании с рибавирином [19,20].

Профиль безопасности гразопревира+элбасвира оценивалась на основе 3 плацебо-контролируемых исследований и 7 неконтролируемых клинических исследований фаз 2 и 3 с участием примерно 2000 пациентов с хроническим гепатитом С. В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) были усталость и головная боль. Менее 1% пациентов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, имели серьезные побочные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1% субъектов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, навсегда прекратили лечение из-за побочных эффектов. Частота серьезных побочных реакций и случаев прекращения лечения из-за побочных реакций у пациентов с компенсированным циррозом печени была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза печени. При исследовании элбасвира/гразопревира с рибавирином наиболее частые побочные реакции на комбинированную терапию элбасвир/гразопревир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности препарата рибавирин.

Гразопревир + элбасвир имеет большой опыт клинического применения, может использоваться в виде монотерапии и в комбинации. Благодаря высокой эффективности и безопасности, гразопревир/элбасвир заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов.

DT-GREL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 + 50 мг, - воспроизведенный препарат гразопревира+элбасвира, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату гразопревира+элбасвира Зепатир® (МНН: гразопревир+элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+50мг (владелец РУ: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT- GREL, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 100мг+50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Зепатир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг+50 мг (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата гразопревира+элбасвира позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С.

## Ожидаемые показания к применению

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

## Список литературы

1. Kohla M, Bonacini M. Pathogenesis of hepatitis C virus infection. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006 Jun;52(2):107-23. PMID: 16557183.
2. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva: World Health Organization; 2016 Apr. PMID: 27227200.
3. Querenghi F, Zoulim F. Le virus de l'hépatite C [Hepatitis C virus]. Rev Prat. 2000 May 15;50(10):1060-5. French. PMID: 10905089.
4. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2013 Nov 28;19(44):7896-909. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7896. PMID: 24307784; PMCID: PMC3848138.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020  
   Nov; 73(5): 1170-1218
6. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2013. С. 64.
7. Полунина Т.Е. Хронический вирусный гепатит С в свете  
   современных Российских и Европейских рекомендаций // Фарматека. – 2013. –No13. – С. 9-15.
8. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. J Viral Hepat 2014;21:769–779.
9. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J,et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virusinfection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:345–355.
10. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2>
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Велпатасвир+Софосбувир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=858350c5-1c66-4354-8b7e-3e4e27193311>
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Глекапревир + пибрентасвир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f41ee7b-4f3a-4b8f-aa39-d2aeb2a5385e>
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Гразопревир + элбасвир https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=414eadf6-c3e8-4db7-a5be-5cc04d5b57a8
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=70bc319a-a612-4ffe-b926-13553c726cbb
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Ледипасвир + софосбувир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68769d34-99f9-4ab5-8c29-0e351035dc81>
16. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. [NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: prevalence and effect on treatment outcome](https://www.hcvguidelines.org/references/zeuzem-2017). J Hepatol. 2017;66(5):910-918.
17. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AY, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015 Mar 21;385(9973):1087-97. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25467560.
18. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Lupinacci L, Barr E, Haber B. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology. 2017 Jan;152(1):164-175.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720838
19. Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, Black T, Howe A, Wahl J, et al. [Prevalence and impact of baseline NSA resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection [abstract LB-22]](https://www.hcvguidelines.org/references/jacobson-2015b). The Liver Meeting. San Francisco, CA; 2015.
20. Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz EJ, et al. [The combination of grazoprevir and elbasvir +RBV is highly effective for the treatment of GT1a-infected patients](https://www.hcvguidelines.org/references/thompson-2015). The Liver Meeting 2015. San Francisco, CA; 2015.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

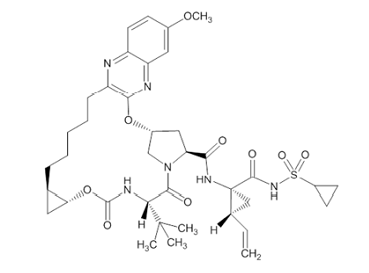
### 2.1.1. Химическая формула

[C38H50N6O9S](http://easychem.org/ru/subst-ref/?keyword=C38H50N6O9S&brutto=C38H50N6O9S&langMode=&langs=) – гразопревир

C49H55N9O7- – элбасвир

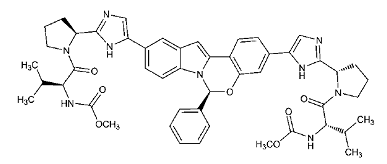
### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула гразопревира



**Молекулярная масса:** 766.915 г/моль.

**Рисунок 2-2.** Структурная формула элбасвира



**Молекулярная масса:** 882,015 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Гразопревир представляет собой порошок белого или почти белого цвета*;* он практически нерастворим в воде и слегка гигроскопичен. В отношении фармацевтической субстанции наблюдался полиморфизм. Проведенные эксперименты подтвердили, что эта полиморфная форма моногидрата свободной кислоты (III) является наиболее стабильной формой. Гразопревир является светочувствительным в твердом состоянии в условиях стресса фотостабильности в соответствии с условиями ICH. Было обнаружено, что фармацевтическая субстанция чувствительна к влаге. Распределение частиц по размерам и полиморфная форма не должны влиять на характеристики готового продукта.

Элбасвир представляет собой порошок белого или почти белого цвета. Он практически нерастворим в воде и гептане и очень хорошо растворим в этилацетате и ацетоне. Элбасвир существует в виде слабоосновного аморфного соединения, стабильная кристаллическая фаза которого на сегодняшний день не установлена. Элбасвир гигроскопичен, но остается аморфным после поглощения и десорбции влаги. Тщательный полиморфный скрининг не выявил каких-либо несольватированных кристаллических форм элбасвира.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-GREL - планируется выпускать в единственной дозировке – 100мг+50 мг.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-GREL таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг+50 мг.

| **Для дозировки:** | **150 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Гразопревир | 100,00 мг |
| Элбасвир | 50,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Маннитол | 449,20 мг |
| Коповидон | 216,63 мг |
| Гипромелоза | 175,03 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 150,00 мг |
| Натрия хлорид | 150,00 мг |
| Лактозы моногидрат | 71,24 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 71,24 мг |
| Витамин Е полиэтиленгликольсукцинат | 25,00 мг |
| Магния стеарат | 22,52 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 16,67 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **1502,53 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 20,2 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8 %.  (Спецификация фирмы-производителя) | 45,08 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **1547,61 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | |

Препарат DT-GREL, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Зепатир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+50 мг (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-GREL (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Зепатир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+50 мг (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия) в дозировке 100мг+50 мг.

| **Компонент** | **DT-GREL** | **Зепатир®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Гразопревир | 100,00 мг | 100,00 мг |
| Элбасвир | 50,00 мг | 50,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Маннитол | 449,20 мг | 449,20 мг |
| Коповидон | 216,63 мг | 216,63 мг |
| Гипромелоза1 | 175,03 мг | 175,03 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 150,00 мг | 150,00 мг |
| Натрия хлорид | 150,00 мг | 150,00 мг |
| Лактозы моногидрат | 71,24 мг | 71,24 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 71,24 мг | 71,24 мг |
| Витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат | 25,00 мг | 25,00 мг |
| Магния стеарат | 22,52 мг | 22,52 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 16,67 мг | 16,67 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,00 мг | 5,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **1502,53 мг** | **1502,53 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 20,2 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8 %.  (Спецификация фирмы-производителя) | 45,08 мг | **-** |
| Опадрай II Бежевый 39K170006 (Лактозы моногидрат – 15,78 %; гипромелоза 2910 – 14,88 %, титана диоксид – 9,79 %; триацетин – 3,61 %; железа оксид желтый – 0,99 %, железа оксид красный – 0,02 %, железа оксид черный – 0,02 %.) | - | 45,09 мг |
| Воск карнаубский | - | 0,04 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **1547,61 мг** | **1547,66 мг** |
| **Примечание:**  1 В составе препарата Зепатир® присутствует гипромелоза 2910.  \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000). | | |  |

При предлагаемой дозировке 100 мг гразопревир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и высокую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс II по BCS. Гразопревир чувствителен к влаге и фоточувствителен в твердом состоянии.

При предложенной дозировке 50 мг элбасвир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс IV по BCS.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+ 50 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной.

По 28 или 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 4 или 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-GREL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату гразопревира+элбасвира Зепатир® (МНН: гразопревир + элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг + 50 мг (владелец РУ: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-GREL были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата гразопревира+элбасвира. Поскольку лекарственный препарат DT-GREL является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения гразопревира+элбасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства гразопревира+элбасвира.

Гразопревир+элбасвир сочетает два противовирусных препарата прямого действия с различными механизмами и с неперекрывающимися профилями резистентности для воздействия на вирус гепатита С (ВГС) на различных стадиях жизненного цикла вируса. Элбасвир является ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона. Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A ВГС, которая необходима для протеолитического расщепления кодируемого полипротеина ВГС (на зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и репликации вируса. В биохимическом исследовании гразопревир ингибировал протеолитическую активность энзимов рекомбинантной протеазы NS3/4А ВГС генотипов 1а, 1b, 2, 3 и 4а со значениями IC50 от 4 до 690 пмоль/л.

Всасывание, распределение, метаболизм и выведение гразопревира и элбасвира в доклинических исследованиях, а также лекарственные взаимодействия (ЛВ) изучались отдельно. После внутривенного введения гразопревира средний плазменный клиренс (CLp) у крыс и собак составил 27,8 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг, период полувыведения (t1/2) - 1,4 и 3,0 часа, а объем распределения в равновесном состоянии (Vdss) - 3,1 Л/кг и 0,7 л/кг у крыс и собак, соответственно (отчет об исследовании PK001, 043M94). После перорального введения гразопревира биодоступность (F%) у обоих видов была низкой (12-13 %). У крыс, собак и макак, соответственно, элбасвир имел умеренный плазменный клиренс (24 мл/мин/кг, 8,4 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг), объем распределения (5,0 л/кг, 3,0 л/кг и 2,7 л/кг) и период полувыведения (4,2, 7,7 и 16 часов). Биодоступность элбасвира при пероральном введении была низкой у крыс (3-9 %) и умеренной у собак (около 35 %). Распределение гразопревира в тканях было ограниченным, а радиоактивность локализовалась главным образом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и печени. Результаты у собак повторяют результаты у крыс с концентрациями в печени, постоянно превышающими таковые в плазме крови. Кроме того, как и у крыс, соотношение концентрации в печени и плазме крови собак снижалось по мере увеличения концентрации в плазме крови, что указывает на потенциальное насыщаемое усвоение в печени. Элбасвир активно распределялся в большинстве тканей, включая печень, но имел ограниченное распределение в головном мозге; было установлено, что элбасвир является субстратом P‑gp. Результаты показали, что соотношение AUC0-24 ч в головном мозге и плазме крови составляет 0,3, а соотношение AUC0-24 ч в печени и плазме крови – 193. Метаболизм [3H] или [14C] гразопревира *in vivo* изучали у крыс, кроликов, собак. Исследования показали, что у всех изученных доклинических видов как метаболизм, так и выведение с желчью интактного соединения способствовали выведению гразопревира. У всех изученных доклинических видов и у человека окислительный метаболизм был основным путем биотрансформации, и циркулирующие метаболиты практически отсутствовали. После внутривенного введения [14C] элбасвира в дозе 5 мг/кг самцам крыс WI с КЖП элбасвир выводился преимущественно в виде исходного соединения с желчью (20,1 %), мочой (16,2 %) и калом (20,2 %), что составляет в общей сложности 56,5 % от введенной дозы. У доклинических видов (крысы WI, голландские кролики и собаки породы бигль) основным путем выведения гразопревира были желчь и/или кал, тогда как с мочой выводилось небольшое количество препарата.

Токсикологическая программа исследования гразопревира и элбасвира включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и такие специфические токсикологические тесты как репродуктивная токсичность. Официальных исследований токсичности гразопревира при однократном применении не проводилось. Однако, в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), острая токсичность гразопревира оценивалась по результатам исследований токсичности при многократном применении, в которых вводили пероральные дозы гразопревира до 500 мг/кг/сут у мышей, 1000 мг/кг/сут у крыс (с максимальной AUC0-24 ч при 200 мг/кг 2 р/сут, *т. е.* общую суточную дозу 400 мг/кг/сут) и до 600 мг/кг/сут у собак. Официальных исследований острой токсичности элбасвира не проводилось. Однако, в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), острая токсичность после однократного применения оценивалась по результатам исследований токсичности при многократном пероральном введении, в которых вводили пероральные дозы элбасвира до 1000 мг/кг у мышей, 1000 мг/кг внутривенно у крыс и 1000 мг/кг у собак. У этих видов признаков острой токсичности не наблюдалось.

Исследования токсичности гразопревира при многократном введении были изучены на мышах (NOEL составила 20 мг/кг/сутки у животных обоего пола – считалось, что NOEL составляет 100 мг/кг/сут у самок и 20 мг/кг/сут у самцов. Однако изменения при вскрытии, отмеченные при дозе 200 мг/кг/сут (биохимические изменения в сыворотке крови), считались имеющими минимальное токсикологическое значение из-за небольшой величины и отсутствия гистоморфологических коррелятов. Посмертные изменения, отмеченные при дозе 200 мг/кг/сут (очень незначительное или незначительное увеличение размеров гепатоцеллюлярных клеток, связанное с очень незначительным перипортальным разжижением цитоплазмы гепатоцеллюляров и коррелирующее со средним увеличением массы печени), не считались неблагоприятными изменениями на основании их незначительной тяжести и отсутствия признаков некроза или воспаления. Следовательно, считалось, что NOAEL составляет 200 мг/кг/сут) крысах и собаках (NOEL составляет 5 мг/кг/сут. Микролитиаз просвета желчного пузыря и более крупных желчных протоков считался имеющим минимальное токсикологическое значение на основании минимальной степени тяжести и отсутствия гистоморфологических изменений в желчном пузыре или печени), включая исследования по определению диапазона пероральных доз продолжительностью до 3 месяцев на мышах, исследования токсичности продолжительностью до 6 месяцев на крысах и 9 месяцев на собаках.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности гразопревира и элбасвира.

В соответствии с руководством ICH S1A исследования канцерогенности не проводились, поскольку применение гразопревира и элбасвира у человека составляет менее 6 месяцев и в серии исследований генотоксичности отсутствует генотоксический сигнал, а в исследованиях хронической токсичности не будет получено данных о пролиферативном сигнале.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A (т.е. является ИП). NS3/4A-опосредованное расщепление полипротеина, образующегося в результате трансляции генома РНК ВГС, необходимо для репликации. Элбасвир (EBR; МК-8742) представляет собой ингибитор неструктурного белка 5А (NS5A). NS5A — плейотропный белок, играет важную роль в репликации вируса ВГС и модуляции физиологии клетки-хозяина.

Белок NS3 и кофактор NS4A собираются в каталитически активную вирусную сериновую протеазу. После трансляции вирусной РНК ферменты хозяина вместе с протеазой NS3/4A перерабатывают предшественник полипротеина в функциональные белки. NS3/4A катализирует четыре специфических расщепления предшественника вирусного полипротеина с высвобождением неструктурных белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Ингибирование этой активности предотвращает созревание полипротеина до его функциональных компонентов, тем самым блокируя репликацию вируса [7]. Элбасвир является мощным ингибитором NS5A ВГС с пикомолярной активностью в отношении большинства генотипов ВГС [8]. Белок NS5A стал привлекательной мишенью для лечения хронической инфекции ВГС. Хотя NS5A не обладает ферментативной активностью, он важен для синтеза РНК и сборки вируса [9,10,11]. Точный механизм репликации NS5A при репликации ВГС остается неясным; тем не менее, несколько низкомолекулярных ингибиторов NS5A (NS5AI) продемонстрировали клиническую активность у пациентов [12]. Снижение вирусной нагрузки происходит быстро и надежно при использовании ингибиторов NS5A; однако, низкий генетический барьер устойчивости обеспечивает значительный выход вируса. Элбасвир демонстрирует повышенную активность против многих распространенных RAV NS5A, выбранных предыдущими соединениями. Таким образом, такая комбинация может повысить частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов, хронически инфицированных ВГС.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

**Гразопревир**

Фармакологические свойства гразопревира *in vitro* оценивали с помощью ферментативного анализа и анализа клеточной репликации. Для генотипов (GT) 1-6. эффективность гразопревира оценивали с помощью ферментных анализов *in vitro.* Эффективность комбинации гразопревира и элбасвира в подавлении резистентности оценивали *in vitro* путем мониторинга появления резистентных колоний в клетках репликона GT1a.

Было показано, что активность (IC50 (50 % ингибирующая концентрация)) в ферментном анализе, основанном на гидролизе пептидов, была субнаномолярной для всех генотипов. Активность была низкой (пМ) для ферментов GT1 и варьировала от 0,034 до 0,135 нМ для ферментов, не относящихся к GT1, за исключением GT3a, который имел IC50 0,690 нМ [1].

**Таблица 3-1.** Активность гразопревира *in vitro* в отношении панели генотипов ферментов

| **Фермент** | **IC50 ± SD (нМ)** |
| --- | --- |
| 1a | 0,007 ± 0,001 |
| 1b | 0,004 ± 0,001 |
| 2a | 0,067 ± 0,024 |
| 2b | 0,135 ± 0,051 |
| 3a | 0,690 ± 0,194 |
| 4a | 0,062 ± 0,031 |
| 5a | 0,067 ± 0,022 |
| 6a | 0,034 ± 0,007 |
| Химотрипсин (селективность) | 1495 (373,750‑крат.) |
| **Примечание:**  SD - стандартное отклонение | |

В анализе репликонов гразопревир ингибировал репликацию вирусов GT1a, GT1b, GT4a и GT6a (EC50 = 0,4, 0,5, 0,3 и 0,9 нМ, соответственно) и продемонстрировал умеренный сдвиг в присутствии 40 % нормальной человеческой сыворотки (NHS) (EC50 = 1,1 нМ). Он также был активен в отношении полноразмерного репликона GT2a (EC50 = 2,3 нМ) и химерных репликонов GT2b (EC50 = 3,7 нМ), GT3a (EC50 = 7,6 нМ), GT5a (EC50 = 1,5 нМ) и GT6a (EC50 = 0,9 нМ). Он был менее эффективен в отношении полноразмерного репликона GT3a (S52) (EC50 = 35 нМ), но не химерного репликона, имеющего каталитический домен NS3 (EC50 = 2,1 нМ) [1].

Было также показано, что гразопревир эффективен в отношении репликонов, несущих ген протеазы, в нескольких изолятах пациентов с GT 1-6.

**Элбасвир**

Эффективность элбасвира оценивали с использованием панели клеточных линий субгеномного репликона, которые содержали последовательности NS5A всех генотипов. Он был эффективен в отношении ВГС GT1a (EC50 = 4 пМ), GT1b (EC50 = 3 пМ), GT2a (31L) (EC50 = 3 пМ), GT3a (EC50 = 14 пМ), GT4a (EC50 = 3 пМ), GT5a (EC50 = 1 пМ) и GT6d (EC50 = 3 пМ) со значениями EC50 в пикомолярном диапазоне (3-14 часов дня) (исследование № pd016). Было показано, что он менее активен в отношении репликона GT2b с EC50 3,4 нМ [1].

**Таблица 3-2.** Эффективность элбасвира в отношении репликонов генотипов ВГС 1-6.

| **Репликон** | **EC50 ± SDa (нМ)** | **EC90 ± SD (нМ)** |
| --- | --- | --- |
| 1a\_H77 | 0,004 ± 0,002 | 0,006 ± 0,002 |
| 1a\_H77 (40 % NHS) | 0,040 ± 0,013 | 0,082 ± 0,027 |
| 1b\_conl | 0,003 ± 0,001 | 0,006 ± 0,004 |
| 2a\_JFH1 | 0,003 ± 0,001 | 0,019 ± 0,010 |
| 2b\_AB030907/JFH1b | 3,4 ± 2,6 | 11 ± 4,8 |
| 3a\_NC009824/con1c | 0,030 ± 0,010 | 0,120 ± 0,060 |
| 3a\_S52\_GU814263 | 0,14 ± 0,09 | 0,49 ± 0,19 |
| 4a\_DQ418782/con1c | 0,003 ± 0,001 | 0,016 ± 0,009 |
| 4a\_ED43\_GU814265 | 0,0003 ± 0,0001 | 0,0005 ± 0,0001 |
| 5a\_SA13\_AF064490/JFH1b | 0,001 ± 0,001 | 0,002 ± 0,002 |
| 6\_DQ278892/JFH1b | 0,009 ± 0,006 | 0,017 ± 0,009 |
| 6d\_D84263/JFH1b | 0,003 ± 0,002 | 0,008 ± 0,005 |
| **Примечание:**  Стандартное отклонение (SD) было рассчитано по результатам N ≥ 3 независимых экспериментов.  a SD было рассчитано по результатам N ≥ 3 независимых экспериментов.  b Репликон имеет последовательность GT2b NS5A на фоне JFH1  b Этот репликон содержит последовательности GT2b, GT5a, GT6 и GT6d NS5A на фоне JFH1.  c Эти репликоны имеют последовательности GT3a и GT4a NS5A на фоне con1 | | |

В дополнение к специфическим для генотипа эталонным последовательностям NS5A элбасвир также был изучен в отношении репликонов, полученных с помощью нескольких изолятов пациентов с GT 1-6. Элбасвир был эффективен в отношении изолятов пациентов с GT1a и GT1b с незначительными различиями в эффективности (значения EC50 варьировали в пределах 3-10 пМ). Среди изолятов пациентов с GT2 активность элбасвира была более разнообразной с EC50 в диапазоне от 0,003 до 20 нМ, в основном из-за присутствия 31M в изолятах пациентов с GT2b [2].

**Таблица 3-3.** Активность элбасвира в клетках репликонов генотипа 2.

| **Клетки репликона** | **EC50 ± SDa (нМ)** | **EC90 ± SD (нМ)** |
| --- | --- | --- |
| GT2a\_JFH (31L) | 0,003 ± 0,001 | 0,019 ± 0,01 |
| GT2a\_JCH3 (31L) | 0,3 | 3,3 |
| GT2a\_MD2a7 (31L) | 0,03 | 0,2 |
| GT2a\_J6CH (31M) | 20 | 38 |
| GT2a\_MD2al (31M) | 15 | 35 |
| GT2b\_0907 (31M)b | 3,4 ± 2,6 | 11 ± 4,8 |
| **Примечание:**  a SD было рассчитано по результатам N ≥ 3 независимых экспериментов.  b Репликон имеет последовательность GT2b NS5A на фоне JFH1 | | |

Элбасвир был эффективен в изолятах пациентов с GT3a со значениями EC50 в диапазоне от 3 пМ до 0,4 нМ, но менее эффективен в подтипах 3i и 3g, которые содержали RAV в позициях 28, 30 и 31, соответственно. Элбасвир сохранял активность в отношении различных подтипов GT4 с субпикомолярными значениями EC50 для большинства изолятов. Элбасвир также активен в изолятах пациентов с GT5a со значениями EC50 в диапазоне от 0,4 до 1 пМ. В отношении различных подтипов пациентов с GT6 элбасвир сохранял субпикомолярную или низкую наномолярную активность В изоляте пациента с GT6n, наименее восприимчивым подтипом, идентифицированном со значением EC50 2,7 нМ, наблюдались аминокислотные замены в позициях 28, 30 и 93 [2].

Активность элбасвира также оценивали в репликонах генотипов ВГС, кодирующих определенные мутации, зарегистрированные в доклинических или клинических исследованиях, особенно в более изученном GT1a. Элбасвир был эффективен в отношении ряда RAV, особенно тех, которые относятся к GT1a, GT1b и GT4a. Элбасвир был более активен, чем ледипасвир и омбитасвир, и проявлял более высокую активность в отношении RAV из GT1b по сравнению с GT1a. Все сигнатурные RAV, вызванные предыдущими препаратами NS5A в GT1b, вызывали лишь умеренное снижение активности (>в 20 раз) элбасвира; значения EC50 составляли ≤ 50 пМ. Напротив, наиболее измененные варианты в GT1a вызывали снижение эффективности элбасвира на 2-3 log. Данные свидетельствуют о том, что исходные RAV будут оказывать меньшее влияние в GT1b, чем в GT1a. Элбасвир имел сниженную активность, особенно в отношении замен Y93H в GT1a, GT1b, GT2a и GT3a, хотя и более высокую по сравнению с утвержденными препаратами NS5A, ледипасвиром и омбитасвиром [2].

Дополнительными RAV в GT1a, которые снижали активность элбасвира, были L31M/V и Q30D/E/H/K/R. В GT2a, GT5a и GT6a наблюдалась сниженная активность в отношении замен в F/L28S/F и L31F (исследование № PD002). Наличие полиморфа естественной резистентности 31M в GT2b вызывало резистентность к элбасвиру. B исследовании № PD010 показано, что для достоверного изучения резистентности генотипа 1a, в дополнение к стабильным репликонам, также использовали более быстрый анализ транзиторной вирусной инфекции. Аналогичные результаты были получены для обеих систем клеточных моделей, использованных для изучения RAV [2].

**Фармакодинамика *in vivo***

Дополнительно была изучена эффективность гразопревира *in vitro* на моделях клеточных культур на модели шимпанзе. Животных инфицировали GT1b и вводили гразопревир в дозе 1 мг/кг 2 р/сут в течение 7 дней. Кровь перерабатывали в плазму в течение 1 часа после забора. Вирусную нагрузку определяли методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием Cenetron 1210 HCV (ПКО 15 МЕ/мл). Применение гразопревира в дозе 1 мг/кг 2 р/сут в течение 7 дней приводило к снижению содержания РНК ВГС в плазме крови на 4-5 log у шимпанзе, инфицированных GT1b. При GT1a введение гразопревира приводило к снижению вирусной нагрузки примерно на 3,5 log. После прекращения применения препарата наблюдалось быстрое восстановление уровня вируса в крови. Секвенирование резистентных вирусов показало, что первичный резистентный вариант содержит аминокислотную замену R155K.

Гразопревир также был достаточно эффективен у шимпанзе, гомогенно инфицированных мутантным вирусом R155K, что привело к снижению вирусной нагрузки примерно на 2 log. После применения препарата были измерены уровни гразопревира в печени и установлено, что они составляют прибл. 1 мкМ или выше после перорального введения 1 мг/кг 2 р/сут в течение 7 дней. Новых мутаций в гене протеазы выявлено не было. Изменений в показателях общего или биохимического анализов крови обнаружено не было [1].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

**Гразопревир**

ВГС NS3/4A является сериновой протеазой; следовательно, ингибирующая активность гразопревира была определена в реакциях, катализируемых сериновыми протеазами человека. Гразопревир проявлял селективность по отношению к эластазе и трипсину (IC50 =100 мкМ), но демонстрировал умеренную ингибирующую активность по отношению к химотрипсину (IC50 = 1495 нМ), тогда как его селективность была в 373 750 раз выше [3].

В панели анализов смещения связывания с ферментами и рецепторами было обнаружено 11 мишеней, ингибирующая активность которых давала EC50 =100 мкМ. Все концентрации превышали 1 мкМ, что во всех случаях давало показатель специфичности по отношению к ферменту GT1b в 1 000 000 раз выше [3].

**Таблица 3-5.** Краткий обзор активности > 100 мкМ в панели анализов вытеснения или связывания с ферментами

| **Количественное определение** | **IC50, мкМ** | **Селективность фермента GT1b** |
| --- | --- | --- |
| Матриксная металлопротеиназа-1 | 1,47 | 367,500 |
| Матриксная металлопротеиназа-12 | 6,89 | 1 722 500 |
| Липоксигеназа 5-ЛО | 2,84 | 710,000 |
| Фосфодиэстераза ФДЭ 1 | 31 | 7 750 000 |
| Фосфодиэстераза ФДЭ 4 | 81,4 | 20 350 000 |
| Фосфодиэстераза ФДЭ 5 | 94,4 | 23 600 000 |
| Фосфодиэстераза ФДЭ 6 | 22 | 5 500 000 |
| MAKP 3 (ERK1) | 45,7 | 11 425 000 |
| Протеин-треонинкиназа, PKA, неселективная | 55,6 | 13 900 000 |
| Калиевые каналы hERG | 3,33 | 682 500 |
| Простаноид FP | 6,49 | 1 622 500 |
| **Примечание:**  pd007 - MK-5172: Для оценки активности соединения MKW-1004 в анализах связывания ферментов и радиолигандов (PT #1104878) | | |

Гразопревир не являлся ингибитором CES1, CES2 и Cat A, которые участвуют в метаболизме нуклеотидных пролекарственных средств для терапии ВГС, и потому не оказывает влияния на CES1/2- и Cat A-опосредованный метаболизм пролекарственных средств и других лекарственных препаратов.

Гразопревир был изучен в ходе многократного повторного анализа ВИЧ-инфекции в клетках MT4 и в анализе репликации ВГБ в клетках HepG2.2.15 для изучения его потенциальной активности в отношении этих вирусов. Гразопревир не проявлял активности в отношении ВИЧ при 8,4 мкМ или ВГБ при 10 мкМ. Таким образом, коэффициент специфичности составлял >1X104 относительно его активности в репликоне GT1a (EC50 = 0,4 нМ). Поскольку значительная часть пациентов с ВГС имеет коинфекцию ВИЧ, гразопревир может применяться одновременно с препаратами для лечения ВИЧ. В исследованиях комбинаций с набором из 10 одобренных препаратов для лечения ВИЧ (включая тенофовир, эмтрицитабин, дарунавир, атазанавир, ралтегравир, долутегравир, эфавиренз, рилпивирин, энфувиртид и маравирок) при репликации ВИЧ концентрация гразопревира 100 нМ увеличивала EC50 маравирока в 1,2 раза с 0,38 ± 0,03 нМ до 0,45 ± 0,03 нМ (значение р = 0,03) в культуре клеток. Влияния на другие препараты для лечения ВИЧ в присутствии любой изученной концентрации гразопревира выявлено не было (15-500 нМ). Препараты против ВИЧ в клинически значимых концентрациях не влияли на ингибирующую активность гразопревира в клетках репликона GT1a [3].

**Элбасвир**

В 116 анализах связывания с ферментами или радиолигандами было показано отсутствие значимой активности. Ферментные анализы выявили 3 мишени со значениями IC50 < 10 мкМ. Лишь 1 мишень, крысиные серин-треониновые протеинкиназы PKC (неселективные), давала IC50 0,877 мкМ, что составляло < 1 мкМ и дает > 100 000‑кратный коэффициент специфичности по сравнению с репликоном ВГС GT1 (репликон EC90). Элбасвир был неактивен в отношении CES1, CES2 и Cat A, которые участвуют в метаболизме пролекарственных средств [3].

Также в связи с тем, что значительная часть пациентов с ВГС имеет коинфекцию ВИЧ, элбасвир может применяться одновременно с препаратами для лечения ВИЧ. В исследованиях комбинаций с набором из 10 одобренных препаратов для лечения ВИЧ (включая тенофовир, эмтрицитабин, дарунавир, атазанавир, ралтегравир, долутегравир, эфавиренз, рилпивирин, энфувиртид и маравирок) при репликации ВИЧ влияния на другие препараты против ВИЧ в присутствии клинически значимых концентраций элбасвира (от 30 до 500 нМ) не было выявлено. Напротив, препараты против ВИЧ не влияли на ингибирующую активность элбасвира в клетках репликона GT1a в клинически значимых концентрациях [3].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Исследования фармакологической безопасности были проведены для оценки нейрофармакологических, респираторных и сердечно-сосудистых эффектов гразопревира и элбасвира у животных [4].

**Гразопревир**

***Сердечно-сосудистая (СС) система***

Изучено влияние гразопревира на калиевый канал hERG (IKr), медленно активируемый кардиальный калиевый ток замедленного выпрямления (IK) и кардиальный натриевый канал hNav1.5, экспрессируемый в клетках млекопитающих. Ток hERG подавляли при значении IC50 8,9 мкМ и значении IC20 3,5 мкМ. Ступенчато усиленный изменяемый ток hERG (при одновременном подавлении хвостового тока hERG) указывает на сложный профиль активности. Однако этот сложный профиль активности не считался значимым из-за высоких IC50 и IC20 тока hERG и, следовательно, в дальнейшем не изучался. При самой высокой изученной концентрации 30 мкМ влияния на IK или INa не наблюдалось. Было изучено влияние гразопревира на hERG-каналы, гетерологично экспрессируемые в клетках CHO‑K1, с использованием стандартных методов фиксации потенциала целой клетки. Гразопревир ингибировал ток hERG со значением IC50 25 мкМ и значением IC20 6,3 мкМ. В дополнение к ингибирующим эффектам, зависимым от концентрации, было отмечено очевидное влияние на синхронизирующие свойства тока hERG, выходящее за рамки исследования, особенно при фактических изученных концентрациях 27 и 96 мкМ. Реакции концентрации для ингибирования и усиления hERG были более четко разделены и даже менее выражены при физиологических температурах в исследовании hERG согласно принципам GLP [4].

С учетом того, что анализ hERG проводился в отсутствие белка и что гразопревир на > 99 % связывается с белками у человека, IC50 IKr в > 10000 раз выше Cmax несвязанного препарата у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг). Кроме того, наблюдалось очевидное влияние на синхронизирующие свойства тока hERG при фактических изученных концентрациях 27 мкМ и 96 мкМ. Эти эффекты не считались значимыми из-за высоких концентраций на уровнях эффекта по сравнению с Cmax несвязанного препарата при рекомендуемой дозе гразопревира для человека (100 мг) [4].

В поисковом исследовании сердечно-сосудистой функции при внутривенном введении собакам под наркозом в дозах 1, 2 и 2 мг/кг не было выявлено эффектов, обусловленных исследуемым препаратом. Средние концентрации гразопревира в плазме крови, измеренные после 30-минутных инфузий в дозах 1, 2 и 2 мг/кг, составили 12,6, 48,5 и 74,4 мкМ (среднее значение), соответственно [4].

Телеметрическое исследование сердечно-сосудистой и дыхательной системы при пероральном введении собакам проводили в дозах 5, 20 и 600 мг/кг.

При 20 мг/кг и 600 мг/кг частота сердечных сокращений увеличивалась (максимальные изменения: +42 уд./мин [42 %] и +32 уд./мин [30 %], соответственно), а интервал QT параллельно сокращался (максимальные изменения: -17 мс [-7 %] и -20 мс [-9 %], соответственно) примерно через 3-20 часов после применения препарата. Уменьшение интервала PR (максимальные изменения: -8 мс [-9 %]) также наблюдалось через 5-12 часов после применения препарата в дозе 600 мг/кг. Других эффектов, связанных с исследуемым препаратом, выявлено не было. Максимальная доза, не вызывающая наблюдаемых эффектов (NOEL), считалась равной 5 мг/кг (примерно в 50 раз выше Cmax гразопревира у пациентов с ВГС (100 мг), а NOEL для функции дыхания была равна 600 мг/кг. При электрокардиографии (ЭКГ) или гистоморфологическом обследовании в рамках 1-месячного исследования токсичности при пероральном введении собакам до 600 мг/кг/сут изменений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. Cmax = 105 мкМ при дозе 600 мг/кг/сут примерно в 457 раз превышает Cmax гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [4].

***Центральная нервная система (ЦНС)***

Потенциальные нейроповеденческие эффекты гразопревира оценивали в наборе функциональных тестов (FOB), анализы проводились при дозах, не превышающих дозу, приводящую к максимально достижимой экспозиции, 200 мг/кг 2 р/сут. Эффектов, связанных с исследуемым препаратом, выявлено не было. При 50 мг/кг Cmax составила 27,8 мкМ после однократного перорального введения (согласно результатам, в поисковом токсикокинетическом исследовании однократного и многократного перорального введения крысам (исследование № TT 09-1102), что примерно в 121 раз превышает Cmax у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [4].

***Другие исследования***

*Исследования печеночного ответа in vivo*

Был проведен поисковый скрининговый анализ печени для оценки обусловленных гразопревиром изменений экспрессии генов печени у крыс Вистар Хан. Степень наблюдаемых изменений в генной экспрессии указывала на то, что гразопревир оказывал незначительное влияние на функцию печени крыс [4].

**Элбасвир**

***Сердечно-сосудистая (СС) система***

В заключительном анализе было показано, что элбасвир минимально ингибировал IKr на 5,2 % при максимальной изученной концентрации 10 мкМ в гетерологично экспрессируемых каналах hERG с использованием стандартных методов фиксации потенциала. Элбасвир также был изучен на предмет потенциального влияния на IK и INav1.5. Влияния на IK не наблюдалось, и отмечалось минимальное ингибирование INav1.5 (17 %) при максимальной изученной концентрации 30 мкМ. Эти анализы проводились в отсутствие белка. У человека связывание элбасвира с белками плазмы крови составляет > 99 %, IC50 IKr в > 6500 раз выше Cmax несвязанного препарата у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [4].

*In vivo*

В исследовании на собаках перорально вводили дозы 0,5, 2 и 50 мг/кг, при этом сердечно-сосудистых изменений не наблюдалось. NOEL для изменений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 50 мг/кг. У собак, используемых в телеметрическом анализе, фармакокинетика не изучалась; однако при однократной дозе 25 мг/кг, которая использовалась в 14‑дневном исследовании токсичности при пероральном введении собакам, Cmax была равна 0,594 мкМ и примерно в 4 раза превышала Cmax у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [4].

В исследованиях со стороны дыхательной системы собакам, находящимся в сознании, вводили разовые дозы 0,5, 2 и 50 мг/кг. Изменений дыхательной функции или температуры тела, обусловленных исследуемым препаратом, отмечено не было. Максимальная доза, не вызывающая наблюдаемых эффектов (NOEL для эффектов со стороны дыхательной системы и температуры тела, считается равной 50 мг/кг.

***ЦНС***

Нейроповеденческих изменений, связанных с исследуемым препаратом, выявлено не было. Исследование FOB было проведено после однократного введения крысам (пероральные дозы 100, 300 мг/кг и 1000 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза 2000 мг/кг). Фармакокинетика после применения 1000 мг/кг 2 р/сут в течение одного дня не изучалась. Однако после 7 ежедневных доз 750 мг/кг в поисковом 7‑дневном исследовании переносимости на самцах крыс Cmax была равна 1,14 мкМ и примерно в 8 раз превышала таковую у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [4].

***Другие исследования***

Были проведены дополнительные скрининговые исследования для определения биохимического профиля элбасвира в сыворотке крови крыс и собак с целью выявления потенциальных изменений экспрессии генов, обусловленных элбасвиром, указывающих на изменения в путях, связанных с различными физиологическими или патологическими функциями в некоторых основных органах или тканях крыс. Эффекты не отмечались [4].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Гразопревир и элбасвир были протестированы в сочетании с двумя утвержденными представителями препаратов для лечения ВИЧ: НИОТ (тенофовир и эмтрицитабин), ННИОТ (эфавиренц и рилпивирин), ингибиторы интегразы (ралтегравир и долутегравир), ингибиторы протеазы (атазанавир и дарунавир), и ингибиторы слияния (маравирок и энфувиртид). Анализы на клетках ВГС проводились на стабильных клеточных линиях репликона GT1a Huh7, обработанных с различными концентрациями ингибиторов в течение 72 часов для определения эффективности с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией

Применение препаратов против ВИЧ не влияло на ингибирующую активность гразопревира или элбасвира при репликации ВГС. И наоборот, противовирусную активность представителей одобренных препаратов для лечения ВИЧ оценивали в репликации ВИЧ. Присутствие гразопревира не изменяло значения половины максимальной эффективной концентрации (EC50) для протестированных препаратов против ВИЧ, за одним исключением (присутствие 100 нМ гразопревира умеренно увеличивало EC50 маравирока с 0,38 до 0,45 нМ [значение P = 0,03]). Присутствие элбасвира не изменило ингибирующую активность ни одного из протестированных препаратов против ВИЧ. Таким образом, испытанные препараты против ВИЧ не влияли на противовирусную активность ни гразопревира, ни элбасвира, и наоборот [5].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетические параметры гразопревира и элбасвира были изучены на мышах, крысах Вистар Хан (WI) или пигментированных голландских кроликах, собаках породы бигль и яванских макаках. Был проведен ряд исследований для определения профиля всасывания, распределения, метаболизма и выведения гразопревира и элбасвира у различных доклинических видов, включая те, которые использовались как для фармакологических (мыши и крысы), так и для токсикологических (крысы, кролики и собаки) исследований. Гразопревир и элбасвир вводили в виде препаратов с меткой 14С, [3Н] или без метки. Препараты вводили внутривенно и перорально [6].

**Методы анализа**

***Гразопревир***

Концентрации гразопревира в плазме крови и печени для оценки фармакокинетических характеристик ФК/ВРМВ (не в соответствии с GLP) определяли методом ЖХ/МС/МС после осаждения белка с ионизацией турбораспылением положительных ионов. Радиоактивность определяли методом прямого жидкостного сцинтилляционного счета (ЖСС) образцов или ВЭЖХ-элюента (последний с помощью встроенного радиохимического детектора потока). Для образцов с ограниченной общей радиоактивностью элюент для ВЭЖХ собирали по фракциям в сцинтилляционные планшеты, которые высушивали и подсчитывали с помощью микробета-счетчика. Для определения профилей метаболитов [3Н]гразопревира или [14С]гразопревира использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ в сочетании с радиометрическим детектированием. Структуры метаболитов определяли методом масс-спектрометрии. Для токсикокинетических исследований концентрации гразопревира в плазме крови и печени определяли с помощью валидированного метода ЖХ-МС/МС в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) [6].

***Элбасвир***

Концентрации элбасвира как в плазме крови, так и в печени определяли методом ЖХ/МС/МС после осаждения белка с ионизацией турбораспылением положительных ионов для определения характеристик ФК/ВРМВ (исследования не в соответствии с принципами GLP). Радиоактивность определяли путем прямого ЖСС образцов и ВЭЖХ-элюента с использованием радиохимических детекторов потока или, в случаях низкой общей радиоактивности, путем фракционного сбора образцов в планшеты и последующего подсчета высушенных планшетов с использованием микробета-детектора. Профили метаболитов были получены методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в сочетании с радиометрическим детектированием, а структуры метаболитов определяли с помощью масс-спектрометрии. Для токсикокинетического определения концентраций элбасвира в плазме крови и печени использовали валидированные методы ЖХ/МС/МС в соответствии с GLP [6].

**3.2.1. Всасывание**

**Гразопревир**

В исследовании PK001, 043M94 показано, что после внутривенного введения гразопревира средний плазменный клиренс (CLp) у крыс и собак составил 27,8 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг, период полувыведения (t1/2) - 1,4 и 3,0 часа, а объем распределения в равновесном состоянии (Vdss) - 3,1 Л/кг и 0,7 л/кг у крыс и собак, соответственно. После перорального введения гразопревира биодоступность (%F) у обоих видов была низкой (12-13 %). На основании исследований, проведенных на крысах и собаках с канюлированием желчных протоков (КЖП), абсорбированную фракцию оценивали примерно в 40 %, что позволяет предположить, что низкая биодоступность при пероральном введении, вероятно, является результатом неполного всасывания и эффекта первого прохождения через печень. У самок голландских кроликов, которым перорально вводили гразопревир в дозе 200 мг/кг, средние значения Cmax, Tmax и AUC0-∞ составляли 8,0 мкМ, 1,5 ч и 68 мкМ/ч, соответственно [6].

В токсикокинетическом исследовании влияние многократного перорального введения и пола на фармакокинетику гразопревира также оценивали у крыс SD. В 14‑дневном исследовании экспозиция гразопревира при пероральном введении крысам после однократного (101 мкМ/ч) и многократного (70,0 мкМ/ч) перорального введения в дозе 50 мг/кг была сопоставимой. В другом исследовании AUC0-24 ч составляла 10,1 мкМ/ч у самцов и 7,44 мкМ/ч у самок крыс WI после многократного перорального введения 25 мг/кг в течение 1 месяца. AUC0-24 ч составляла 16,5 мкМ/ч у самцов и 29,6 мкМ∙ч у самок крыс WI после многократного перорального введения 50 мг/кг в течение 1 месяца [6].

**Элбасвир**

Фармакокинетику элбасвира изучали у крыс WI, голландских кроликов, собак породы бигль и яванских макаков. У крыс, собак и макак, соответственно, элбасвир имел умеренный плазменный клиренс (24 мл/мин/кг, 8,4 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг), объем распределения (5,0 л/кг, 3,0 л/кг и 2,7 л/кг) и период полувыведения (4,2, 7,7 и 16 часов). Биодоступность элбасвира при пероральном введении была низкой у крыс (3-9 %) и умеренной у собак (около 35 %). Расчетная фракция, абсорбированная у этих видов, составляла прибл. 0,1-0,4, исходя из совокупных данных о фармакокинетике при внутривенном и пероральном введении, а также данных по выведению у животных с КЖП. Tmax было продолжительным и достигало 3-5 часов. Как у крыс, так и у собак экспозиция при пероральном введении была менее пропорциональной дозе, возможно, из-за ограниченной растворимостью абсорбции [6].

Экспозиция при многократном пероральном введении также изучалась на крысах, и сравнение AUC0-∞ при разовой дозе (300 мг/кг) 7,8 мкМ/ч с AUC0-∞ при многократном введении (300 мг/кг) 11,5, что указывает на некоторый потенциал кумуляции. Экспозиция у самцов и самок крыс была сопоставимой [6].

У собак, которым повторно вводили пероральные дозы 2, 25 и 1000 мг/кг, сравнение AUC0-∞ с 1‑го по 5-ю неделю не выявило возможной кумуляции или аутоиндукции элбасвира. Исследования многократного применения проводились на самцах и самках собак, и полученные данные свидетельствовали об отсутствии зависимости ФК элбасвира от пола при пероральном введении [6].

**3.2.2. Распределение**

**Гразопревир**

При оценке распределения гразопревира в тканях у крыс Вистар Хан (WI; непигментированные) и Лонг-Эванс (LE; пигментированные) методом количественной ауторадиографии всего тела (QWBA) после однократного перорального введения (50 мг/кг) [14C] гразопревира характер распределения гразопревира у крыс WI и LE был схожим. Распределение гразопревира в тканях было ограниченным, а радиоактивность локализовалась главным образом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и печени. Избирательное распределение в печени коррелировало с данными о том, что гразопревир являлся субстратом OATP1B2 у крыс. Гразопревир и связанная с ним радиоактивность имели ограниченное распределение в головном мозге, что соответствовало ожиданиям для субстрата P‑gp. У пигментированных крыс LE низкие уровни радиоактивности (494 нг радиоэквивалентов/г ткани) были обнаружены в увеальном тракте глаза через 8 часов; однако по прошествии 24 часов уровень радиоактивности был ниже предела количественного определения, т. е. гразопревир и связанная с ним радиоактивность не связываются с меланином. Выведение радиоактивности из большинства тканей было почти полным спустя 24 часа после введения дозы, и из всех тканей, включая желудочно-кишечный тракт и печень, через 168 часов после введения дозы, что свидетельствует об активном выведении гразопревира и связанной с ним радиоактивности [6].

В отдельном исследовании изучали концентрацию гразопревира в печени и плазме крови крыс в зависимости от времени при введении нескольких пероральных доз 5, 25 и 100 мг/кг. В определенных временных точках концентрации в печени превышали таковые в плазме крови. Отношение концентрации в печени к концентрации в плазме крови варьировало от прибл. 400 при концентрации в плазме менее прибл. 0,1 мкМ и снижалось до 5 при концентрации в плазме 51,1 мкМ, что свидетельствует о некотором насыщаемом процессе усвоения. В то время как концентрация в плазме крови (AUC0-∞) увеличивалась пропорционально дозе, экспозиция в печени была пропорциональной при пероральном введении в дозах от 5 мг/кг до 25 мг/кг и менее пропорциональной дозе при введении от 25 мг/кг до 100 мг/кг. При дозе 25 мг/кг, которая имеет четко очерченную кривую, конечные концентрации в плазме крови и печени снижались параллельно с предполагаемым периодом полувыведения прибл. 7 часов [6].

Также изучали концентрации в печени и плазме крови у собак после перорального введения в дозах 1 или 5 мг/кг. Результаты у собак повторяют результаты у крыс с концентрациями в печени, постоянно превышающими таковые в плазме крови. Кроме того, как и у крыс, соотношение концентрации в печени и плазме крови собак снижалось по мере увеличения концентрации в плазме крови, что указывает на потенциальное насыщаемое усвоение в печени. Соотношение концентрации в печени к концентрации в плазме крови варьировало от прибл. 70 при концентрации в плазме менее прибл. 0,04 мкМ и снижалось до 5 при концентрации в плазме 8,33 мкМ. У этого вида конечный плазменный клиренс соответствует конечному печеночному клиренсу с периодом полувыведения прибл. 9 часов. Выведение гразопревира из печени собак завершалось примерно через 72 часа [6].

Кроме того, в исследованиях беременных крыс и кроликов было установлено, что гразопревир проникает через плаценту. Соотношение концентраций в плазме крови плода и материнской особи колеблется от 0,0138 до 0,894 у крыс и от 0,0128 до 0,0706 у кроликов.

**Элбасвир**

Распределение элбасвира в тканях изучали методом QWBA как у пигментированных крыс Лонг-Эванс (LE), так и у непигментированных крыс WI после однократного внутривенного введения дозы 30 мг/кг. Было показано, что элбасвир активно распределялся в большинстве тканей, включая печень, но имел ограниченное распределение в головном мозге; было установлено, что элбасвир является субстратом P‑gp. Общая радиоактивность была ниже предела количественного определения во всех тканях, за исключением селезенки, коры почек, печени и гардеровой железы, через 7 дней после введения дозы и во всех тканях через 28 дней после введения дозы, за исключением увеального тракта глаза у пигментированных крыс. В ранней временной точке концентрация общей радиоактивности в увеальном тракте глаза была низкой и одинаковой как у пигментированных, так и у непигментированных крыс, но с течением времени выведение радиоактивности из увеального тракта пигментированных крыс происходило медленнее. Сохранение радиоактивности в увеальном тракте пигментированных крыс указывало на способность элбасвира связываться с меланином, что иногда коррелирует с фототоксичностью [6].

Распределение элбасвира в печени и головном мозге также изучали с помощью ЖХ/МС/МС после перорального введения крысам в дозе 30 мг/кг. Результаты показали, что соотношение AUC0-24 ч в головном мозге и плазме крови составляет 0,3, а соотношение AUC0-24 ч в печени и плазме крови - 193. Ограниченное распределение в головном мозге согласуется с результатами QWBA; однако анализ на основе ЖХ/МС/МС указывает на более активное распределение элбасвира в печени (соотношение AUC0-24 ч в печени и плазме крови = 193) по сравнению с результатами QWBA (соотношение концентрации в печени и в плазме крови 12-20). Причина количественного различия в распределении элбасвира в печени, основанного на двух различных методах анализа, остается неизвестной. Однако результаты свидетельствуют о том, что элбасвир относительно активно распределялся в печени, органе-мишени для препаратов против ВГС [6].

Перенос элбасвира через плаценту изучали у беременных крыс и кроликов после перорального введения 1000 мг/кг/сут с 6/7‑го по 20‑й день гестации (ДГ), при этом плацентарный перенос оценивали на 20‑й ДГ. Установлено, что элбасвир проникает через плаценту как крыс, так и кроликов, причем концентрация в плазме крови плода составляет от 0,6 до 5 % от концентрации в плазме крови самки [6].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Гразопревир интенсивно связывался с белками плазмы крови. Степень связывания была одинаковой у всех изученных видов с несвязанной фракцией 0,016, 0,014, 0,009 и 0,012 у крыс, кроликов, собак и человека, соответственно. Концентрация несвязанного препарата в изучаемом диапазоне была постоянной (0,1 – 10 мкМ). Гразопревир связывался как с альбумином сыворотки крови человека, так и с α1-кислым гликопротеином, и связывание с этими белками при концентрациях до 10 мкМ не было насыщаемым.

Анализ плазмы крови *in vitro* у пациентов с заболеваниями почек и здоровых лиц контрольной группы показал, что заболевание почек не влияет на связывание гразопревира с белками плазмы; несвязанные фракции составили 0,022, 0,018 и 0,017 у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), находящихся на диализе, и у здоровых лиц контрольной группы, соответственно. Исследование связывания гразопревира с белками плазмы крови *in vitro* также проводилось на выборках пациентов с различной степенью нарушения функции печени и показало, что нарушение функции печени не изменяет связывание гразопревира с белками плазмы крови [6].

Несвязанные фракции составляли 0,017 и 0,012 у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени и подобранных контрольных участников, соответственно, 0,021 и 0,017 у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени и подобранных контрольных участников, соответственно, и 0,019 и 0,017 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и подобранных контрольных участников, соответственно [6].

Равновесное соотношение концентраций в крови и плазме крови *in vitro* не зависело от изученных концентраций гразопревира (0,1-10 мкМ) со средними значениями 0,6, 0,5 и 0,7 у крыс, собак и человека, соответственно, т. е. гразопревир не активно распределяется в клетки крови и общий клиренс из крови у этих видов выше, чем плазменный клиренс [6].

**Элбасвир**

Связывание элбасвира с белками плазмы крови было значительным. У мышей, крыс, собак, макак и человека несвязанная фракция составляла < 0,001 и не зависела от изучаемой концентрации. Несвязанная фракция в плазме крови кроликов была выше, составляя 0,01. Считалось, что элбасвир связывается как с альбумином сыворотки крови человека, так и с a1-кислым гликопротеином, и связывание с обоими этими белками плазмы крови обусловливает низкую концентрацию несвязанной фракции в плазме крови. В исследованиях *in vitro* связывание элбасвира с белками плазмы крови не изменялось у пациентов как с почечной, так и с печеночной недостаточностью [6].

Элбасвир преимущественно не распределялся в клетки крови с соотношением концентраций в крови и плазме 0,61, 0,94, 0,56 и 0,62 у крыс, собак, макак и человека, соответственно. Таким образом, общий клиренс из крови был несколько выше, чем зарегистрированный плазменный клиренс у этих видов.

**3.2.4. Метаболизм**

**Гразопревир**

***Метаболизм у крыс, кроликов, собак и человека in vivo***

Метаболизм гразопревира *in vivo* изучали у крыс, кроликов, собак и человека. Исследования показали, что у всех изученных доклинических видов как метаболизм, так и выведение с желчью интактного соединения способствовали выведению гразопревира. У всех изученных доклинических видов и у человека окислительный метаболизм был основным путем биотрансформации, и циркулирующие метаболиты практически отсутствовали [6].

Метаболизм гразопревира определяли у самцов крыс WI с КЖП после введения дозы 5 мг/кг п/о, у собак породы бигль с КЖП после внутривенного введения 0,5 мг/кг или 1 мг/кг п/о, а также у интактных самок голландских кроликов после перорального введения дозы 200 мг/кг. У крыс радиоактивность, обнаруженная в желчи и кале, составляла 28,1 % и 72,8 %, соответственно, от введенной дозы, и незначительное количество (0,4 %) радиоактивной дозы обнаруживалось в моче. Метаболиты, охарактеризованные в желчи и кале крыс, включали несколько второстепенных метаболитов, образующихся в результате окислительного метаболизма (M1a, M3, M4a, M4b, M5, M7a, M9) или окислительного метаболизма и добавления глутатиона (M8). Выведение и биотрансформация гразопревира у собак были аналогичны таковым у крыс. После внутривенного введения собакам гразопревир выводился с желчью (74 % от дозы) в виде примерно эквивалентных количеств окислительных метаболитов и гразопревира, с калом (22 % от дозы) и мочой (< 1 % от дозы). Метаболиты, обнаруженные в желчи собак (M3, M4a, M4b, M7a), были также обнаружены в желчи крыс, что указывает на сходство метаболизма у разных видов. Была проанализирована радиоактивность в кале после перорального введения, и были идентифицированы только гразопревир и метаболит М10, вероятно, образующийся в результате бактериального метаболизма в кишечнике. После перорального введения или гразопревира в плазме крови крыс и собак обнаруживался только гразопревир. Как и у крыс и собак, гразопревир был основным компонентом радиоактивности, выводимой с калом у кроликов, а также обнаруживалось несколько второстепенных окислительных метаболитов (M1a, M3, M4a, M4b, M5, M7a и M9). Преобладающим радиоактивным пиком в плазме крови кроликов был гразопревир наряду с небольшим количеством метаболитов М3, M4a, M4b и M7 [6].

В целом метаболизм гразопревира у доклинических видов и человека был схожим. После перорального введения гразопревира в дозе 186-188 мг (около 200 мкКи) практически вся доза радиоактивного вещества (110 %) выводилась с калом, тогда как извлечение с мочой составляло всего 0,29 %. Исходя из профиля метаболизма в кале, гразопревир и М10 (которые считаются вероятным бактериальным продуктом гразопревира, образующимся и удерживаемым в пищеварительном тракте) приходилось 80 % введенной дозы, а на окислительные метаболиты (и их бактериальные продукты) приходилось 22 % введенной дозы. Незначительный окислительный метаболит, обнаруживаемый только в кале человека, М14 (4 % от дозы), был структурно подобен метаболиту М5 (М14 без гидроксилирования), образующемуся *in vivo* у крыс и кроликов и *in vitro* у крыс, кроликов, собак и человека [6].

***Метаболизм у мышей, крыс, кроликов, собак и человека in vitro***

Метаболизм гразопревира *in vitro* изучали в микросомах печени и гепатоцитах крыс, кроликов, собак и человека, а также в микросомах печени. Метаболизм *in vitro* у разных видов был сходным, причем окислительный метаболизм был основным путем биотрансформации. В препаратах печени крыс, кроликов, собак и человека было идентифицировано 8 окислительных метаболитов. Метаболиты образуются в результате гидроксилирования (M1a, M4a, M4b, M7a и M9), окислительного О-деалкилирования (M3), окислительной потери винилциклопропиламида (M5) и окисления и добавления глутатиона (M8). Метаболиты, образующиеся *in vitro*, позволяли спрогнозировать метаболиты, образующиеся *in vivo*, за исключением метаболитов, предположительно являющихся результатом бактериального метаболизма, M10, M11a и M11b. При инкубации микросом печени мышей количество M3, M4a, M4b и M10 было незначительным. Метаболиты, идентифицированные в препаратах печени человека, также были обнаружены в препаратах печени крыс, кроликов и собак [6].

Способность гразопревира образовывать химически активные метаболиты оценивали с использованием гразопревира с микросомами печени крыс или человека или гепатоцитами человека. Гразопревир демонстрировал некоторое НАДФН-зависимое ковалентное связывание с белками обоих видов, при этом ковалентное связывание с белками уменьшалось при добавлении глутатиона (GSH) или ритонавира [зарегистрированный ингибитор противовирусной протеазы (отчет об исследовании PK012, 03XQKP)]. Уменьшение ковалентного связывания с белками при добавлении ритонавира или GSH и в отсутствие НАДФН предполагает, что биоактивация зависит от CYP и что эндогенные клеточные антиоксиданты/нуклеофилы могут выполнять защитную роль. Отсутствие метаболитов, указывающих на биоактивацию, в выделениях человека предполагает, что образование химически активных промежуточных продуктов у человека незначительно, если вообще имеет место [6].

**Элбасвир**

***Метаболизм у крыс, кроликов, собак и человека in vivo***

После внутривенного введения элбасвира в дозе 5 мг/кг самцам крыс WI с КЖП элбасвир выводился преимущественно в виде исходного соединения с желчью (20,1 %), мочой (16,2 %) и калом (20,2 %), что составляет в общей сложности 56,5 % от введенной дозы. Окислительные метаболиты, составляющие в общей сложности 15,4 % от введенной дозы, также выделялись с желчью в виде М2 и М3. Метаболиты М2 и М3 являются простыми продуктами гидроксилирования элбасвира. После внутривенного введения элбасвира 1 мг/кг собакам с КЖП лишь небольшое количество (прибл. 4 %) дозы было выделялось в виде окислительных метаболитов М2 и М3 с желчью и калом собак. Определение профиля плазмы крови крыс и собак, получавших перорально элбасвир, показало, что в крови данных видов циркулирует только элбасвир [6].

После перорального введения [14C] элбасвира в дозе 100 мг/кг интактным голландским кроликам большая часть дозы выводилась с калом (70 %), при этом лишь небольшое количество вещества, связанного с препаратом, выводилось с мочой (1 %). Была проанализирована радиоактивность, выделенная из кала кролика, и единственным наблюдаемым радиоактивным пиком был элбасвир. Несколько второстепенных окислительных метаболитов (M1a, M1b, M2, M2a, M2bb, M2c, M3 и M4) были обнаружены лишь при масс-спектрометрии. Также был проведен анализ плазмы крови кроликов, и элбасвир был единственным наблюдаемым радиоактивным пиком с незначительным количеством окислительных метаболитов M2b и M4, обнаруженных методом масс-спектрометрии [6].

***Метаболизм у мышей, крыс, кроликов, собак и человека in vitro***

Элбасвир продемонстрировал низкий уровень трансформации в микросомах печени и/или гепатоцитах мышей, крыс, собак и человека. С качественной точки зрения, метаболиты, обнаруживаемые у человека, также наблюдались в препаратах печени животных. В препаратах печени крыс, кроликов, собак и человека были идентифицированы 2 продукта гидроксилирования, М2 и М3. Следовое количество метаболита двойного окисления, M1, также было обнаружено в гепатоцитах крыс, собак и человека. В гепатоцитах мышей был обнаружен M2 [6].

**3.2.5. Выведение**

**Гразопревир**

У доклинических видов (крысы WI, голландские кролики и собаки породы бигль) основным путем выведения гразопревира были желчь и/или кал, тогда как с мочой выводилось небольшое количество препарата. После п/о введения крысам с КЖП [3H] гразопревира в дозе 5 мг/кг радиоактивность обнаруживалась в желчи (28,1 %), кале (72,8 %) и моче (0,4 %), что составило 101,3 %. У интактных кроликов после перорального введения 200 мг/кг радиоактивность выводилась с калом (77,3 %) и мочой (1,4 %), что составляет 78,7 % от дозы в течение 0-72 часов. У собак с КЖП после внутривенного введения дозы 0,5 мг/кг препарат обнаруживался в желчи (74,3 %), кале (22,0 %) и моче (0,5 %), а также желчи (27,8 %), кале (26,3 %) и моче (3,4 %) после пероральной дозы 1 мг/кг. После приема внутрь здоровыми добровольцами в дозе 186-188 мг гразопревир почти полностью выводился с калом (110 %), при этом лишь незначительная часть дозы обнаруживалась в моче (0,29 %) [6].

**Элбасвир**

Экскреция элбасвира также происходила преимущественно через желчь/кал крыс, кроликов и собак. Выведение с мочой было минимальным или незначительным у всех видов. В целом фармакокинетические профили лабораторных животных были достаточно схожи, что позволило использовать их в качестве подходящих моделей для оценки токсичности лекарств у человека [28].

***Выделение с молоком у крыс***

Выделение гразопревира с молоком крыс изучали путем определения концентрации препарата в плазме крови и молоке самки на 14‑й день лактации (ДЛ) через 2 и 8 часов после введения 25 мг/кг/сут, 100 мг/кг/сут или 200 мг/кг 2 р/сут с ДГ 6 по ДЛ 14. Концентрация гразопревира в плазме крови самки варьировала от 3,81 до 22,3 мкМ, в молоке - от 1,70 до 31,7 мкМ. Соотношение концентраций в молоке и плазме крови самки варьировало от 0,538 до 0,866, т. е. гразопревир выделяется с молоком лактирующих крыс.

Выведение элбасвира с молоком лактирующих крыс изучали путем измерения концентрации препарата в плазме крови и молоке самки на 14‑й день лактации (ДЛ) после пероральной дозы 1000 мг/кг/сут с ДГ 6 по ДЛ 14 (n=4). Концентрации в плазме крови и молоке определяли через 2 часа после введения последней дозы на 14‑й ДЛ. Концентрация элбасвира в плазме крови и молоке самки через 2 часа составила 1,40 мкМ и 5,75 мкМ, соответственно, при соотношении концентрации в молоке и плазме крови 4,15. Результаты показали выделение элбасвира с молоком лактирующих крыс [6].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

**Гразопревир**

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) гразопревира были изучены *in vitro*. Было показано, что окислительный метаболизм гразопревира катализируется главным образом CYP3A. Было также показано, что гразопревир является субстратом для OATP1B1, OATP1B3 и P-гликопротеина (P‑gp). *In vitro* в клетках LLC-PK1 гразопревир продемонстрировал кажущуюся проницаемость (Papp) 19x10-6 см/с). [6].

Гразопревир продемонстрировал некоторую способность ингибировать CYP3A в кишечнике (IC50 = 73 мкМ), но не остальных основных CYP3A4, UGT1A1, CES1, CES2 или Cat A. Гразопревир не проявлял признаков зависимого от времени ингибирования ни CYP3A, ни CYP2C8. При инкубации с первичными гепатоцитами человека гразопревир не проявлял способности индуцировать CYP3A4, CYP1A2 или CYP2B6. В исследованиях *in vitro* было показано зависимое от времени и температуры поглощение гразопревира гепатоцитами крыс и человека, что позволяет предположить, что в поглощении гразопревира гепатоцитами человека и крыс участвует система(-ы), опосредованная(-ые) переносчиком (транспортером) [6].

Согласно данным *in vitro*, предполагается, что гразопревир не ингибирует P‑gp, OATP1B1 или OATP1B3, но обладает некоторой способностью ингибировать кишечный BCRP. Гразопревир также вызывал некоторое ингибирование BSEP, MRP2, MRP3 и MRP4 *in vitro* [6].

Следует отметить, что в исследованиях лекарственных взаимодействий, проведенных с гразопревиром, не было представлено никакой информации о влиянии переносчика органических анионов (OAT) 1, OAT3, переносчика органических катионов (OCT) 1 или OCT2 [6].

Клинические исследования взаимодействий показали, что гразопревир является субстратом CYP3A/P‑gp и OATP1B1/3 и слабым ингибитором CYP3A и BCRP.

**Элбасвир**

На основании оценки *in vitro* было показано, что элбасвир обладает низким потенциалом вступления в лекарственные взаимодействия. В микросомах печени человека элбасвир не ингибировал ни одну из основных изоформ CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4). Элбасвир также не являлся зависимым от времени ингибитором CYP3A. In vitro элбасвир был слабым ингибитором UGT1A1 (70,9 мкМ), на два порядка превышающим клинически значимую Cmax (0,151 мкМ). Таким образом, едва ли элбасвир являлся клинически значимым ингибитором UGT1A1. При инкубации с гепатоцитами человека элбасвир не вызывал индукции CYP3A4, CYP1A2 или CYP2B6. *In vitro* элбасвир вызывал некоторое ингибирование P‑gp человека, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP [6].

Клинические исследования взаимодействия подтвердили, что элбасвир является субстратом CYP3A/P‑gp, а также слабым ингибитором P‑gp и BCRP, но не OATP1B1 или OATP1B3.

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

**Гразопревир**

Официальных исследований токсичности при однократном применении не проводилось. Однако, в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), острая токсичность оценивалась по результатам исследований токсичности при многократном применении, в которых вводили пероральные дозы гразопревира до 500 мг/кг/сут у мышей, 1000 мг/кг/сут у крыс (с максимальной AUC0-24 ч при 200 мг/кг 2 р/сут, *т. е.* общую суточную дозу 400 мг/кг/сут) и до 600 мг/кг/сут у собак.

**Элбасвир**

Официальных исследований острой токсичности не проводилось. Однако, в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), острая токсичность после однократного применения оценивалась по результатам исследований токсичности при многократном пероральном введении, в которых вводили пероральные дозы элбасвира до 1000 мг/кг у мышей, 1000 мг/кг внутривенно у крыс и 1000 мг/кг у собак. У этих видов признаков острой токсичности не наблюдалось.

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

**Гразопревир**

Гразопревир был изучен в ряде исследований токсичности при многократном введении на мышах, крысах и собаках, включая исследования по определению диапазона пероральных доз продолжительностью до 3 месяцев на мышах, исследования токсичности продолжительностью до 6 месяцев на крысах и 9 месяцев на собаках. Системная экспозиция в плазме крови было неожиданно низкой в первоначальном 1-месячном исследовании на крысах. Впоследствии было установлено, что гразопревир при введении в виде раствора приводил к более высокой экспозиции, чем при введении в виде суспензии. В результате было повторно проведено 1-месячное исследование на крысах при дозах, не превышающих максимально возможную дозу, в виде раствора (200 мг/кг 2 р/сут). Если не указано иное, оценивали стандартные параметры вскрытия (показатели физикального обследования, масса тела, потребление корма, офтальмологические и клинико-патологические определения; электрокардиографические обследования только у собак) и параметры после вскрытия (масса органов, общие наблюдения и гистоморфологические исследования) [14]. Представленные исследования токсичности с многократным введением описаны в таблице ниже.

**Таблица 3-1.** Относительная экспозиция гразопревира в исследованиях токсичности при многократном введении.

| **Вид** | **Продолжительность исследования** | **Доза,  мг/кг/сутки** | **Cmax**  **мкМ** | **AUC0-24 ч**  **мкМ/ч** | **Коэффициент экспозиции#** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax** | **AUC** |
| Мыши rasH2 дикого типа | 4 недели | 20 | 2,07 | 5,0 | 9 | 3 |
| 100 | 40,8 | 164 | 179 | 83 |
| 200 | 72,3 | 334 | 317 | 169 |
| 500 | 262 | 2805 | 1149 | 1422 |
| Мыши  CD1(ICR) | 3 месяца | 20 | 1,52 | 7,97 | 7 | 4 |
| 100 | 45,1 | 452 | 198 | 229 |
| 200 | 59,2 | 820 | 259 | 416 |
| 500 | 129 | 1470 | 566 | 745 |
| Крысы  (Вистар) | 4 недели | 50 | 11,6 | 32 | 51 | 16 |
| 200 | 27,7 | 117 | 121 | 59 |
| 200 (2 р/сут) | 20,3 | 212 | 89 | 107 |
| 6 месяцев | 50 | 25,0 | 104 | 109 | 52 |
| 200 | 46,5 | 370 | 204 | 188 |
| 200 (2 р/сут) | 36 | 445 | 158 | 226 |
| Собаки | 4 недели | 5 | 8,80 | 67 | 39 | 34 |
| 20 | 42,3 | 497 | 185 | 252 |
| 600 | 173 | 2930 | 759 | 1486 |
| 9 месяцев | 5 | 10,9 | 69 | 48 | 35 |
| 15 | 34,4 | 367 | 151 | 186 |
| 300 | 163 | 2620 | 715 | 1329 |
| Пациенты, инфицированные ВГС | 12 недель | [100 мг]\* | 0,23 | 1,97 | - | |
| **Примечание:**  # = животное: человек; \*Вводят в комбинации с 50 мг элбасвира. | | | | | | |

В одномесячном исследовании с определением диапазона пероральных доз и токсикокинетическое исследование на мышах дикого типа rasH2 (гибрид) самцы и самки мышей получали 20, 100, 200 или 500 мг/кг/сут гразопревира, поставляемого в виде высушенного распылением препарата. В дополнение к стандартным конечным точкам было проведено исследование с помощью просвечивающей электронной микроскопии (TEM) на микроскопических препаратах печени и определены концентрации гразопревира в гомогенате печени и желчного пузыря. При применении 500 мг/кг/сут наблюдалось снижение массы тела у животных обоего пола, снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов (-37 % и -43 %, соответственно) у самок и увеличение общего числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов (+63, +53, +61, +350 %) у самцов, незначительное увеличение числа эритроцитов и снижение других эритроидных параметров (средний объем эритроцитов, гемоглобин и концентрация гемоглобина), незначительное увеличение числа тромбоцитов у животных обоего пола по сравнению с контролем. Отмечалось повышение уровня общего/прямого билирубина (до 47‑кратного), аспартатаминотрансферазы (АСТ; до 2‑кратного), аланинаминотрансферазы (АЛТ; до 5‑кратного) и щелочной фосфатазы (ЩФ > 2‑кратного), незначительное снижение уровней общего белка, альбумина и глобулина в сыворотке крови и незначительное повышение уровня глюкозы, фосфора, холестерина у животных обоего пола и азота мочевины в крови у одного самца по сравнению с контрольной группой. При дозе 200 мг/кг/сут у самок наблюдалось снижение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов (-41 % оба параметра), а у самцов отмечалось незначительное увеличение числа тромбоцитов. Биохимические изменения в сыворотке крови включали повышение уровня общего/прямого билирубина у животных обоего пола (до 8 раз) и незначительное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови (в > 2 раза), ЩФ (индивидуально) и фосфора, а также незначительное снижение уровня общего белка в сыворотке крови, альбумина и глобулина только у самок и незначительное повышение уровня холестерина у животных обоего пола. При введении 100 мг/кг/сут изменения, обусловленные исследуемым препаратом, заключались в незначительном снижении общего числа лейкоцитов и лимфоцитов только у самок и незначительном повышении уровня холестерина у животных обоего пола и общего билирубина у 1 самца [14].

При дозе 500 мг/кг/сут отмечали дегенерацию эпителия почечных канальцев (очень незначительная у самок и от незначительной до умеренной у самцов), незначительное увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток у животных обоего пола и незначительное перипортальное гепатоцеллюлярное разжижение цитоплазмы (соответствует повышенному содержанию гепатоцеллюлярного гликогена, что подтверждается окрашиванием методами PAS и TEM) у самок и атрофия ворсинок (в основном ограниченная двенадцатиперстной кишкой; очень незначительная у самок и от очень незначительной до незначительной у самцов) в тонкой кишке. Увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток при дозе 500 мг/кг/сут коррелировало с увеличением средней массы печени и увеличением размеров органа у животных обоего пола и с усиленным дольчатым рисунком у самцов. При дозах 100 мг/кг/сут и 200 мг/кг/сут у самок и 200 мг/кг/сут у самцов среднее увеличение массы печени с очень незначительным увеличением размера гепатоцеллюлярных клеток наблюдалось у самцов при дозе 200 мг/кг/сут (общая частота и средняя степень тяжести ниже, чем при дозе 500 мг/кг/сут). Дополнительные гистоморфологические изменения в других тканях наблюдались у животных обоего пола при введении 500 мг/кг/сут и у 2 самцов при введении 200 мг/кг/сут, но считались обусловленными ухудшением общего состояния этих животных. NOEL составила 20 мг/кг/сутки у животных обоего пола. Предполагалось, что NOAEL составляет 100 мг/кг/сут. Данная доза обеспечивала системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 164 мкМ/ч и Cmax 40,8 мкМ) примерно в 83 раза и 177 раз по сравнению с таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг), соответственно [14].

При всех дозах наблюдалась высокая вариабельность концентраций в плазме крови у разных животных. Не было выявлено существенных (*т. е.* более чем в 2 раза) различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при всех дозах.

*Трехмесячное исследование на мышах CD1*

Мыши CD1(ICR) получали 20, 100, 200 или 500 мг/кг/сут гразопревира, поставляемого в виде высушенного распылением препарата. Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании. При введении 500 мг/кг/сут у животных обоего пола снижалось число эритроцитов и другие эритроидные показатели (концентрация гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, гемоглобин); повышался сывороточный уровень глюкозы, АЛТ и ЩФ (АЛТ и ЩФ в > 2 раза по сравнению с контролем), и наблюдалось умеренное или выраженное повышение уровня общего/прямого билирубина (до 32 раз по сравнению с контролем) по сравнению с контрольными животными. Кроме того, при введении 500 мг/кг/сут наблюдалось увеличение числа лейкоцитов в крови за счет увеличения числа нейтрофилов и лимфоцитов, а также уровня холестерина в сыворотке крови у самок и снижение общей прибавки массы тела у самцов. При введении 200 мг/кг/сут у животных обоего пола отмечалось повышение уровня ЩФ в сыворотке крови (в < 2 раза) и общего билирубина (до 3 раз), а также повышение уровня АЛТ в сыворотке крови (в < 2 раза) у самок; и повышение уровня глюкозы в сыворотке крови у самцов по сравнению с контролем. При дозе 100 мг/кг/сут у самцов наблюдалось повышение уровня общего/прямого билирубина в сыворотке крови (до 2 раз) [14].

При введении 500 мг/кг/сут у животных обоего пола наблюдалась незначительная или выраженная дегенерация эпителия почечных канальцев и очень незначительное или умеренное увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток, что коррелировало с увеличением средней массы печени и/или увеличенных размеров органа, а у самцов - с выраженным дольчатым рисунком. Увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток сопровождалось очень незначительным перипортальным гепатоцеллюлярным разжижением цитоплазмы в печени самок. Исследование методом TEM печени 2 самок и 2 самцов при дозе 500 мг/кг/сут показало цитоплазматическое накопление большого количества гликогена в перипортальных и центрилобулярных гепатоцитах, которое было более заметным у самок. В желчном пузыре очень незначительное или незначительно очаговое воспаление наблюдалось у 1 самки и 1 самца. При введении 200 мг/кг/сут очень незначительное увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток, у 1 самки связанное с очень незначительным перипортальным гепатоцеллюлярным разжижением цитоплазмы, коррелировало со средним увеличением массы печени у животных обоего пола [14].

Считалось, что NOEL составляет 100 мг/кг/сут у самок и 20 мг/кг/сут у самцов. Однако изменения при вскрытии, отмеченные при дозе 200 мг/кг/сут (биохимические изменения в сыворотке крови), считались имеющими минимальное токсикологическое значение из-за небольшой величины и отсутствия гистоморфологических коррелятов. Посмертные изменения, отмеченные при дозе 200 мг/кг/сут (очень незначительное или незначительное увеличение размеров гепатоцеллюлярных клеток, связанное с очень незначительным перипортальным разжижением цитоплазмы гепатоцеллюляров и коррелирующее со средним увеличением массы печени), не считались неблагоприятными изменениями на основании их незначительной тяжести и отсутствия признаков некроза или воспаления. Следовательно, считалось, что NOAEL составляет 200 мг/кг/сут (AUC0-24 ч = 820 ± 109 мкМ/ч). Доза 200 мг/кг/сут обеспечивала системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 820 мкМ/ч), примерно в 416 раз превышающую таковую гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг). При дозе 100 мг/кг/сут приблизительный охват экспозиции был бы 237‑кратным.

При всех дозах наблюдалась высокая вариабельность концентраций в плазме крови у разных животных. Не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при всех дозах. Средняя системная экспозиция (AUC0-24 ч) и Cmax были больше, чем пропорционально дозе, в диапазоне от 20 мг/кг/сут до 100 мг/кг/сут, и приблизительно пропорциональны дозе в диапазоне от 100 мг/кг/сут до 500 мг/кг/сут [14].

*Одномесячное исследование токсичности при пероральном введении у крыс*

Самцам и самкам крыс вводили гразопревир в дозах 25, 50 или 1000 мг/кг/сут. Релевантные эффекты отсутствовали. Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании. Предполагалось, что NOAEL составляет 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч: 24,3 ± 4,09 мкМ/ч). Не было выявлено существенных (*т. е.* более чем в 2 раза) различий в зависимости от пола в системной экспозиции (AUC0-24 ч) или Cmax. Системная экспозиция и Cmax были несколько более, чем пропорциональны дозе, в диапазоне от 25 мг/кг/сут до 50 мг/кг/сут и были одинаковыми при дозах 50 мг/кг/сут и 1000 мг/кг/сут, что свидетельствует о насыщении всасывания при дозах, превышающих 50 мг/кг/сут. [14].

*Одномесячное исследование токсичности при пероральном введении на крысах с промежуточным вскрытием через 2 недели*

Целью этого исследования была оценка потенциальной токсичности и токсикокинетического профиля гразопревира при пероральном введении в течение около 2 недель и 1 месяца. Самцам и самкам вводили 50, 200 мг/кг/сут или 200 мг/кг 2 р/сут (минимум 6 часов между двумя суточными дозами) гразопревира или носителя (2 р/сут; не менее 6 часов между двумя суточными дозами). Доза 200 мг/кг/сут являлась максимально возможной дозой, вводимой в растворе. Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании. Также были измерены концентрации препарата в печени. Релевантные эффекты отсутствовали. Предполагалось, что NOAEL составляет 200 мг/кг 2 р/сут (AUC0-24 ч: 212 ± 63,0 мкМ/ч) [14].

Высокая вариабельность концентраций в плазме крови наблюдалась при всех дозах и в каждый день сбора. Не было выявлено существенных (*т. е.* более чем в 2 раза) различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax на неделях 2 и 4 исследования при всех дозах. Принимая во внимание межиндивидуальную вариабельность, средняя системная экспозиция была приблизительно пропорциональна дозе в диапазоне от 50 мг/кг/сут до 200 мг/кг/сут, а среднее значение Cmax при дозах 50 мг/кг/сут, 200 мг/кг/сут и 200 мг/кг 2 р/сут считалось сопоставимым. Средняя системная экспозиция и Cmax считались схожими на 2‑й и 4‑й неделях исследования при дозе 50 мг/кг/сут. Очевидная 2‑кратная разница в средней системной экспозиции и средней Cmax была обусловлена высокой вариабельностью между животными. Системная экспозиция и Cmax считались схожими на 2‑й и 4‑й неделях исследования при дозе 200 мг/кг 2 р/сут. Концентрации гразопревира в плазме крови контрольных животных через 2 часа после введения дозы на 2‑й и 4‑й неделях исследования были ниже НПКО биоаналитического метода [14].

Высокая вариабельность концентраций в печени наблюдалась при всех дозах во время промежуточных (3-я неделя исследования) и заключительных вскрытий (5-я неделя исследования). Средние концентрации в печени при промежуточном и окончательном вскрытии при дозах 50 мг/кг/сут, 200 мг/кг/сут и 200 мг/кг 2 р/сут считались одинаковыми. Низкие уровни исследуемой субстанции были обнаружены в печени при вскрытии у 3 контрольных животных. Все значения концентрации гразопревира в печени контрольных животных составляли менее 0,9 % от среднего значения при 50 мг/кг/сут (низкая доза) на 3‑й и 5‑й неделях, соответственно. Исходя из низких концентраций исследуемой субстанции, наблюдавшихся в печени контрольных животных, по сравнению с более высокими концентрациями в печени при дозе 50 мг/кг/сут, низкие уровни исследуемой субстанции в печени контрольных животных, считались не ставящими под угрозу валидность или надежность токсикокинетической оценки или оценки токсичности [14].

*Шестимесячное исследование токсичности при пероральном введении у крыс*

Самцам и самкам крыс вводили гразопревир в дозе 50 мг/кг или 200 мг/кг один раз в сутки либо 200 мг/кг два раза в день (200 мг/кг 2 р/сут). Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании.

Индивидуальное повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови было отмечено у одной самки при дозе 200 мг/кг/сут (0,3 мг/дл *по сравнению с* 0,2 мг/дл у контрольных животных) и у животных обоего пола при дозе 200 мг/кг 2 р/сут (0,3 мг/дл или 0,4 мг/дл у 4 у 15 самок и у 2 из 15 самцов *по сравнению с* дозами до 0,2 мг/дл у животных обоего пола в контрольной группе), тогда как у самок наблюдалось снижение уровней натрия, хлорида и калия в сыворотке крови при дозе 200 мг/кг 2 р/сут. Клинические патологические изменения считались имеющими минимальное токсикологическое значение, исходя из их небольшой величины и отсутствия гистологических коррелятов. Очаговое кровоизлияние в железистую слизистую оболочку желудка наблюдалось у самцов при дозе 200 мг/кг 2 р/сут [14].

Поскольку системная экспозиция гразопревира в дозе 200 мг/кг 2 р/сут была одинаковой у самцов и самок, а также схожей с таковой при дозе 200 мг/кг/сут (один раз в сутки), это очаговое кровотечение рассматривалось как следствие длительного ежедневного прямого контакта слизистой оболочки желудка с введенным гразопревиром в дозе 200 мг/кг два раза в сутки. Разница у самцов и самок была обусловлена тем, что самцы с более высокой массой тела получали больший объем дозы, чем самки, при дозе 200 мг/кг 2 р/сут. При отсутствии хронических изменений после 6 месяцев лечения это наблюдение у самцов считалось имеющим минимальное токсикологическое значение. Предполагалось, что NOAEL составляет 200 мг/кг 2 р/сут (AUC0-24 ч: 445 ± 88,5 мкМ/ч). Эта доза обеспечивает экспозицию (AUC0-24 часа = 445 мкМ/ч) примерно в 226 раз выше таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [14].

При всех дозах наблюдалась высокая вариабельность концентраций в плазме крови у разных животных. Не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax. На 4, 9 и 13 неделях, в диапазоне от 50 мг/кг/сут до 200 мг/кг/сут, средняя системная экспозиция была приблизительно пропорциональна дозе, а средняя Cmax была менее, чем пропорциональна дозе. При дозах 200 мг/кг/сут и 200 мг/кг 2 р/сут средняя системная экспозиция и средняя Cmax были одинаковыми в течение 3 интервалов сбора. Средняя системная экспозиция и средняя Cmax были одинаковыми на 4‑й, 9‑й и 13‑й неделях исследования для каждой дозовой группы, что позволяет предположить, что равновесное состояние сохраняется до 13‑й недели исследования. Концентрации гразопревира в плазме крови всех контрольных животных через 2 часа после введения дозы на 4‑й, 9‑й и 13‑й неделях исследования были ниже НПКО биоаналитического метода. На 27‑й неделе (заключительное вскрытие) не было выявлено различий в средних концентрациях в печени, обусловленных полом, и, принимая во внимание высокую вариабельность между животными, такие средние концентрации считались схожими в диапазоне доз [14].

Низкий уровень исследуемого вещества был обнаружен в печени при вскрытии у 1 контрольного животного и составлял менее 1 % от средней концентрации в печени в группе низкой дозы (50 мг/кг/сут). Исходя из низких концентраций исследуемой субстанции, наблюдавшихся в печени контрольных животных, по сравнению с более высокими концентрациями при дозе 50 мг/кг/сут, низкие уровни исследуемой субстанции в печени контрольных животных, считались не ставящими под угрозу валидность или надежность токсикокинетической оценки или оценки токсичности.

*Одномесячное исследование токсичности при пероральном введении у собак*

Собакам породы бигль вводили гразопревир в дозе 5, 20 или 600 мг/кг/сут или только основу. Ожидалось, что доза 50 мг/кг/сут вызовет токсичность, исходя из результатов предварительного исследования переносимости, и приведет к системной экспозиции в плазме крови, которая многократно (>в 50 раз) превышает экспозицию у человека. Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании [14].

При дозе 600 мг/кг/сут наблюдались рвота, снижение эритроидных показателей (число эритроцитов, гемоглобин, ретикулоциты и гематокрит), незначительное или умеренное повышение уровня общего билирубина (до 5 раз по сравнению с контролем) и дегенерация сперматогенного эпителия семенников. Далее изменения были сочтены минимально неблагоприятными. Рвота не оказывала влияния на физическое состояние животных; отклонения общего анализа крови были очень незначительными и не имели гистоморфологических коррелятов; повышение уровня билирубина, хотя и средней степени тяжести, не коррелировало с изменениями других биомаркеров гепатотоксичности (АСТ, АЛТ, ЩФ) и не имело гистоморфологических коррелятов; дегенерация сперматогенного эпителия семенников, отмеченная у всех животных при дозе 600 мг/кг/сут, была минимальной или незначительной. Изменение отмечалось во всех семенниках и характеризовалось отслаиванием дегенеративных и часто многоядерных клеток сперматогенного эпителия в просвет с истончением сперматогенного эпителия, иногда вакуолизацией клеток Сертоли и удержанием сперматид. В придатках семенников пораженных животных наблюдалось соответствующее увеличение клеточного дебриса и отслаивающихся клеток в просветах канальцев. У животных, получавших 20 мг/кг/сут, не было обнаружено изменений в семенниках и придатках семенников [14,15].

Повышение общего билирубина у 1 самца (в 2 раза по сравнению со значением до анализа) наблюдалось при дозе 20 мг/кг/сут и считалось минимально токсикологически значимым на основании их низкой амплитуды, отсутствия сопутствующего повышения других биомаркеров гепатобилиарной токсичности (АСТ, АЛТ, ЩФ) и отсутствия гистоморфологических коррелятов. Предполагалось, что NOAEL составляет 20 мг/кг/сут, что обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 497 мкМ/ч), что примерно в 252 раза превышает экспозицию гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [14].

Не было выявлено существенных (*т. е.* более чем в 2 раза) различий в зависимости от пола в системной экспозиции (AUC0-24 ч) или Cmax. Системная экспозиция было более, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 5 мг/кг/сут до 20 мг/кг/сут, и менее, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 20 мг/кг/сут до 600 мг/кг/сут в 1‑й день исследования и на 5‑й неделе исследования. Cmax была приблизительно пропорциональна дозе в диапазоне от 5 мг/кг/сут до 20 мг/кг/сут и менее, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 20 мг/кг/сут до 600 мг/кг/сут в 1‑й день исследования и на 5‑й неделе исследования. Системная экспозиция и Cmax были сопоставимыми при низких и средних дозах в 1‑й день исследования и на 5‑й неделе исследования, что позволяет предположить, что стабильная токсикокинетика при этих дозах достигалась в течение первого дня введения препарата и сохранялась до 5‑й недели исследования. При дозе 600 мг/кг/сут системная экспозиция и Cmax были несколько выше на 5‑й неделе исследования, чем в 1‑й день исследования, что свидетельствует о незначительной кумуляции, вероятно, из-за медленного выведения из организма при этой дозе. Концентрации гразопревира в плазме крови всех животных контрольной группы в 1‑й день исследования и на 5‑й неделе исследования были ниже НПКО биоаналитического метода [14].

*Девятимесячное исследование токсичности при пероральном введении на собаках с промежуточным вскрытием через 3 месяца*

Собакам породы бигль вводили 5 мг/кг/сут или 15 мг/кг/сут в течение приблизительно 38 недель или 300 мг/кг/сут с последующим введением гразопревира в дозе 100 мг/кг/сут в течение приблизительно 11 и 27 недель, соответственно, либо только основу. Ожидалось, что доза 15 мг/кг/сут вызовет токсичность и приведет к системной экспозиции в плазме крови в больших количествах (> 50 раз), превышающих экспозицию у человека. При дозе 300 мг/кг/сут чрезмерное снижение массы тела (до -22 % по сравнению со значением до анализа) из-за неудовлетворительного потребления пищи/отсутствия аппетита привело к умерщвлению 2 животных (1 самца и 1 самки на 7‑й и 11‑й неделях исследования, соответственно) и к снижению высокой дозы до 100 мг/кг/сут на 12‑й неделе исследования. Оценка извлечения не была предусмотрена в этом исследовании. При дозе 300 мг/кг/сут была повышена частота неоформленного/жидкого кала (только у самок) и рвоты после применения препарата по сравнению с контрольными животными; наблюдались желтое окрашивание кала и у одного животного кожи и глаз (бульбарная конъюнктива); снижение эритроидных показателей и повышение уровня фибриногена и числа тромбоцитов; повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови (до 11 раз по сравнению с контролем; преимущественно прямой билирубин у наиболее пораженных животных), повышение уровня ЩФ в сыворотке крови (в < 4 раза; только у самцов) и незначительное временное снижение уровня холестерина в сыворотке крови; и повышение уровня билирубина в моче [14].

Результаты вскрытия в течение 27‑недельного периода при дозе 100 мг/кг/сут в целом были аналогичны результатам, отмеченным в первые 11 недель при дозе 300 мг/кг/сут, и включали увеличение частоты неоформленного/жидкого кала (только у самок) и рвоты после применения препарата (только у самок), желтое окрашивание кала; снижение массы тела и неудовлетворительное потребление пищи/отсутствие аппетита (у одного самца); снижение большинства эритроидных показателей и повышение уровня фибриногена и числа тромбоцитов; повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови (до 7 раз по сравнению с контрольными животными; преимущественно прямой билирубин), повышение уровня ЩФ в сыворотке крови (в < 4 раза; у самцов и временно у одной самки) и временное снижение уровня холестерина в сыворотке крови (у одного самца); и повышение уровня билирубина в моче (у одного самца). Также при дозе 100 мг/кг/сут, наряду со снижением эритроидных показателей, увеличение среднего числа эритроцитов (самцы на 38‑й неделе исследования) и/или среднего или индивидуального количества ретикулоцитов, а также наличие ядерных эритроцитов у некоторых животных указывали на регенеративную реакцию. При дозе 15 мг/кг/сут у животных обоего пола отмечалось повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови (до 3 раз по сравнению с контрольными животными) [14].

У животных, умерщвленных в начале 7‑й и 11‑й недель исследования, наблюдались макро- и микроскопические изменения при дозе 300 мг/кг/сут (у животных обоего пола), соответственно. Растяжение желчного пузыря с обильным содержанием желчи было отмечено у обоих животных, но не коррелировало с какими-либо специфическими гистоморфологическими изменениями. У самца также было отмечено желтоватое окрашивание слизистых оболочек. Гистоморфологические изменения у самца включали дегенерацию сперматогенных канальцев, резко коррелирующую с бледностью и дряблостью семенников, пигментацию (гемосидерин) в печени (синусоидальные клетки) и костном мозге, очаговое воспаление двенадцатиперстной кишки и миелоидную гиперплазию костного мозга. В костном мозге наблюдалась пигментация (гемосидерин). При дозе 300/100 мг/кг/сут у всех собак наблюдался растяжение желчного пузыря с обильным содержанием желчи. Кроме того, у 2 из 3 самцов, получавших эту дозу, наблюдалось желтоватое окрашивание слизистой оболочки десен и белой жировой ткани и/или аорты (без специфических гистоморфологических коррелятов в изученных тканях) [14].

Средняя масса печени (без специфических гистоморфологических коррелятов) была увеличена у животных обоего пола только при дозе 300/100 мг/кг/сут, а дозозависимое снижение средней массы семенников наблюдалось при дозе ≥ 15 мг/кг/сут. Наблюдались гистоморфологические изменения в печени, желчном пузыре и семенниках при дозе ≥ 15 мг/кг/сут, а также в селезенке, костном мозге и придатках семенников при дозе 300/100 мг/кг/сут (см. текст далее). В печени наблюдалась незначительная пигментация синусоидальных клеток (гемосидерин) у животных обоего пола только при дозе 300/100 мг/кг/сут. При дозе ≥ 15 мг/кг/сут иногда отмечался очень незначительный микролитиаз в просвете крупных желчных протоков. Очень незначительный микролитиаз также наблюдался в просвете желчного пузыря у животных обоего пола при дозе 300/100 мг/кг/сут и у 1 самки при дозе 15 мг/кг/сут. Как в желчных протоках, так и в желчном пузыре микролитиаз просвета не сопровождался какими-либо изменениями тканей. При дозе 300/100 мг/кг/сут наблюдалось усиление пигментации (гемосидерин) в селезенке у самцов, а у животных обоего пола отмечалось усиление экстрамедуллярного эритропоэза. Гиперплазия эритроидного ростка наблюдалась в костном мозге одного самца при дозе 300/100 мг/кг/сут. Наблюдалась дегенерация сперматогенных канальцев семенников при дозах ≥ 15 мг/кг/сут, частота и степень которой зависели от дозы (очень незначительная у 1 самца при дозе 15 мг/кг/сут; умеренная или выраженная у 3 самцов при дозе 300/100 мг/кг/сут), коррелируя со снижением массы семенников, а при более высокой степени коррелируя с уменьшением количества сперматозоидов в просвете неизмененных в остальном придатков семенников [14].

Средние концентрации гразопревира в печени (у животных обоего пола вместе взятых) составили 4,82 мкМ при 5 мг/кг/сут при промежуточном вскрытии через 3 месяца и 6,14, 39,3 и 136 мкМ при 5, 15 и 100 мг/кг/сут, соответственно, при окончательном вскрытии. Концентрации гразопревира в печени у контрольных животных были ниже НПКО.

У 2 животных, которые были умерщвлены на ранней стадии при дозе 300 мг/кг/сут, индивидуальные токсикокинетические параметры после последнего введения гразопревира на 7‑й или 11‑й неделе исследования были сопоставимы с показателями, полученными у выживших животных при этом уровне дозы (AUC0-24 ч 3610/3240 мкМ/ч, Cmax 171/149 мкМ, и Tmax 4,0/8,0 ч у самцов/самок, соответственно). На момент умерщвления индивидуальные концентрации гразопревира в печени составляли 363/356 мкМ у самцов и самок, соответственно [14].

При дозах 100 мг/кг/сут и 300 мг/кг/сут наблюдалась высокая вариабельность между животными. Не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax. В 1‑й день и через 4 и 12 недель средняя системная экспозиция было более, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 5 мг/кг/сут до 15 мг/кг/сут, а средняя Cmax была приблизительно пропорциональна дозе. В 1‑й день и на 12‑й неделе средняя системная экспозиция и средняя Cmax были менее, чем пропорциональны дозе, в диапазоне от 15 мг/кг/сут до 300 мг/кг/сут. Средняя системная экспозиция и средняя Cmax были сопоставимы в 1‑й день и на 4‑й и 12‑й неделях при дозах 5 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут, а также в 1‑й день и на 3‑й и 12‑й неделях при дозе 300 мг/кг/сут, что свидетельствует о достижении равновесного состояния при токсикокинетической оценке в 1‑й день исследования. Средняя системная экспозиция и средние значения Cmax при дозе 100 мг/кг/сут были схожими на 16‑й и 26‑й неделях исследования и аналогичны значениям, полученным при дозе 300 мг/кг/сут [14].

Все концентрации гразопревира в плазме крови животных контрольной группы были ниже НПКО (НПКО = 0,013/0,014 мкМ) в 1‑й день исследования и на 4‑й и 12‑й неделях исследования. Существенных (*т. е.* более чем в 2 раза) различий в средних концентрациях в печени, обусловленных полом, выявлено не было. Средние концентрации в печени при дозе 5 мг/кг/сут на 14‑й и 39‑й неделях исследования (промежуточное и окончательное вскрытие, соответственно) были сопоставимыми. На 39‑й неделе исследования средняя концентрация в печени при дозе 100 мг/кг/сут была примерно втрое выше, чем средняя концентрация в печени при дозе 15 мг/кг/сут, что примерно в 6 раз превышало среднюю концентрацию в печени при дозе 5 мг/кг/сут. Все концентрации гразопревира в печени животных контрольной группы были ниже НПКО (НПКО = 0,104 мкМ) на 39‑й неделе исследования [14].

На основании этих результатов было принято рассчитано, что NOEL составляет 5 мг/кг/сут (AUC0-24 ч = 69,3 ± 6,0 мкМ/ч). Заявитель также утверждал, что при дозе 15 мг/кг/сут повышение уровня билирубина было незначительным, не прогрессировало с увеличением продолжительности лечения, не сопровождалось изменениями других биомаркеров гепатобилиарной токсичности (повышение АСТ, АЛТ, ЩФ) и не коррелировало с гистомофологическими изменениями. Микролитиаз просвета желчного пузыря и более крупных желчных протоков считался имеющим минимальное токсикологическое значение на основании минимальной степени тяжести и отсутствия гистоморфологических изменений в желчном пузыре или печени. Дегенерация сперматогенных канальцев семенников, характеризующаяся потерей популяции половых клеток, ограниченной постсперматогониальными типами, также считалась имеющей минимальное токсикологическое значение, исходя из минимальной степени тяжести и ожидаемой обратимости [14,15]. Следовательно, считалось, что NOAEL составляет 15 мг/кг/сут (AUC0-24 ч = 367 ± 65,0 мкМ/ч). Доза 15 мг/кг/сут обеспечивала системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 367 мкМ/ч), примерно в 186 раз превышающую таковую гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг). При дозе 5 мг/кг/сут изменений, обусловленных исследуемым препаратом, не наблюдалось. Эта доза обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 69,3 мкМ/ч) примерно в 35 раз выше таковой гразопревира у пациентов с ВГС.

**Элбасвир**

Элбасвир был изучен в ряде исследований токсичности при многократном введении на крысах и собаках продолжительностью до 6 месяцев и 9 месяцев, соответственно. Кроме того, было проведено 1-месячное исследование по определению диапазона доз на мышах дикого типа rasH2 в поддержку выбора дозы для потенциального краткосрочного исследования канцерогенности на трансгенных мышах rasH2. Высокая доза, как правило, была предельной дозой в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), 1000 мг/кг/сут. Были измерены стандартные предсмертные параметры.

**Таблица 3-2.** Относительная экспозиция элбасвира в исследованиях токсичности при многократном введении

| **Вид** | **Продолжительность исследования** | **Доза, мг/кг/сутки** | **Cmax**  **мкМ** | **AUC0-24 ч**  **мкМ/ч** | **Коэффициент экспозиции#** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax** | **AUC** |
| Мыши rasH2 дикого типа | 4 недели | 10 | 0,52 | 2,90 | 3 | 1,2 |
| 50 | 3,41 | 17,4 | 23 | 7 |
| 300 | 7,06 | 72,2 | 47 | 30 |
| 1000 | 10,3 | 151 | 68 | 63 |
| Крысы  (Вистар) | 3 месяца | 50 | 0,50 | 4,36 | 3 | 1,8 |
| 300 | 0,94 | 10,1 | 6 | 4 |
| 1000 | 1,24 | 17,3 | 8 | 7 |
| 6 месяцев | 30 | 0,45 | 3,64 | 3 | 1,5 |
| 300 | 1,16 | 15,1 | 8 | 6 |
| 1000 | 1,55 | 22,0 | 10 | 9 |
| Собаки | 3 месяца | 2 | 0,03 | 0,13 | 0,2 | 0,1 |
| 25 | 0,53 | 5,28 | 4 | 2,2 |
| 1000 | 1,16 | 19,3 | 8 | 8 |
| 9 месяцев | 5 | 0,08 | 0,89 | 0,5 | 0,4 |
| 25 | 0,47 | 4,12 | 3 | 1,7 |
| 1000 | 1,31 | 16,6 | 9 | 7 |
| Пациенты, инфицированные ВГС | 12 недель | [50 мг]\* | 0,15 | 2,38 | - | |
| **Примечание:**  # = животное: человек; \*Вводят в комбинации со 100 мг гразопревира | | | | | | |

***Грызуны***

*Одномесячное исследование с определением диапазона пероральных доз и токсикокинетическое исследование на мышах дикого типа rasH2*

Мышам вводили 10, 50, 300 и 1000 мг/кг/сут элбасвира, а 1 контрольная группа из 10/5 самок и 10/5 самцов получала только основу. Эффекты отсутствовали. Предполагалось, что NOEL составляет 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч 151 ±15,1 мкМ/ч), что примерно в 63 раза превышает экспозицию у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг). Не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при всех дозах. Средняя системная экспозиция и Cmax были приблизительно пропорциональны дозе в диапазоне от 10 мг/кг/сут до 50 мг/кг/сут и менее пропорциональны дозе при дозах 50, 300 и 1000 мг/кг/сут. *In vitro* в гепатоцитах мышей были обнаружен только метаболит M2. В целом не было выявлено существенных обусловленных полом различий в средних концентрациях в печени через 4, 8 и 24 часа после применения препарата, за исключением дозы 1000 мг/кг/сут через 24 часа, когда средний уровень в печени был примерно в 11,5 раз выше у самцов (корреляция примерно с 21‑кратным средним уровнем в плазме крови у самцов за 24 часа из-за более медленного выведения), а средние концентрации повышались по мере увеличения дозы [14].

*14‑дневное исследование токсичности при пероральном введении крысам с проведением микроядерного анализа и серии функциональных наблюдений*

Крысам вводили 100 мг/кг/сут, 300 мг/кг/сут или 1000 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 2000 мг/кг) или только основу. В дополнение к стандартным конечным точкам, анализ FOB был проведен после первой дозы у самцов крыс, микроядерный анализ был проведен у животных обоего пола и концентрации элбасвира в печени определяли в образцах при всех дозах. При 1000 мг/кг 2 р/сут отмечалось белое окрашивание кала (скорее всего связано с выведением неусвоенного исследуемого препарата с калом). По сравнению с контрольной группой были отмечены снижение прироста массы тела (-19 % и -25 % у самок и самцов, соответственно) на фоне временного снижения потребления пищи у животных обоего пола и увеличение числа нейтрофилов (незначительное; +60 %) только у самок и уровня холестерина в сыворотке крови (очень незначительное, +36 %) только у самцов. При дозе 300 мг/кг/сут наблюдалось снижение прироста массы тела (-14 %) и увеличение числа нейтрофилов (+71 %) только у самцов. В целом такие предсмертные изменения считались минимальными, без гистоморфологической корреляции, и потому имели минимальное токсикологическое значение. Посмертных наблюдений, связанных с исследуемым препаратом, выявлено не было. В параметрах FOB не было обнаружено изменений, связанных с исследуемым препаратом. Исходя из данных результатов, считалось, что NOEL составляет 300 мг/кг/сут у самок и 100 мг/кг/сут у самцов. Однако изменения, наблюдаемые в ходе исследования, были признаны имеющими минимальное токсикологическое значение, и потому NOAEL была принята как 1000 мг/кг при введении два раза в сутки (AUC0-24 ч: 21,3 ± 2,15 мкМ/ч), что примерно в 9 раз превышает экспозицию элбасвира у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [14].

В средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при дозах 300 мг/кг/сут и 1000 мг/кг 2 р/сут не было выявлено существенных различий в зависимости от пола. Средняя системная экспозиция и Cmax были менее, чем пропорциональны дозе, в диапазоне от 300 мг/кг/сут до 1000 мг/кг 2 р/сут. Средние концентрации элбасвира в печени увеличивались менее чем пропорционально дозе в диапазоне от 100 мг/кг/сут до 1000 мг/кг 2 р/сут.

*Трехмесячное исследование токсичности при пероральном введении у крыс*

Крысам вводили элбасвир в дозе 50, 300 или 1000 мг/кг/сут или только основу. Кратковременное слюноотделение после применения препарата отмечалось у самок при дозах ≥ 300 мг/кг/сут и у самцов при всех дозах. Из-за минимального и кратковременного характера этого изменения, обычно наблюдаемого сразу после применения препарата, считалось, что это скорее проблема вкусовых качеств, чем центрально-опосредованное действие препарата и, следовательно, имеет минимальное токсикологическое значение. Влияния на макроскопические наблюдения, массу органов или гистоморфологические изменения обнаружено не было. Предполагалось, что NOAEL составляет 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч: 17,3 ± 1,23 мкМ/ч) [14].

В целом не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при всех дозах. Средняя системная экспозиция и Cmax были менее пропорциональны дозе при всех дозах. Средние концентрации элбасвира в печени были одинаковыми у самок и самцов при всех дозах и увеличивались дозозависимо.

*Шестимесячное исследование токсичности при пероральном введении у крыс*

Крысам вводили элбасвир в дозе 30, 300 или 1000 мг/кг/сут или только основу. Предсмертные изменения наблюдались при всех дозах. У животных обоего пола наблюдалось слюноотделение, минимальное или незначительное (не связанное с дозой) увеличение объема мочи (до +71 %), как правило, с минимальным снижением удельного веса мочи (до -1,2 %). Кроме того, у самцов при дозах ≥ 300 мг/кг/сут было отмечено снижение прироста массы тела (до -17 % при дозе 1000 мг/кг/сут), связанное с периодическим снижением потребления пищи. Это не оказывало влияния на физическое состояние животных. Исходя из их природы и в отсутствие коррелирующих гистоморфологических изменений, эти наблюдения считались имеющими минимальное токсикологическое значение. NOEL составила 30 мг/кг/сутки. Однако наблюдаемые изменения были признаны имеющими минимальное токсикологическое значение, и потому NOAEL была принята как 1000 мг/кг/сутки при введении два раза в сутки (AUC0-24 ч: 21,9 ± 1,16 мкМ/ч), что примерно в 9 раз превышает экспозицию элбасвира у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [14].

Средняя системная экспозиция и Cmax были менее пропорциональны дозе при всех дозах. Средние концентрации элбасвира в печени у самцов были примерно в 2-3,4 раза выше, чем у самок, при всех дозах и увеличивались дозозависимо. Кроме того, токсикокинетические параметры были сопоставимы с предыдущими исследованиями, когда сравнивались аналогичные дозы.

***Собаки***

*Одномесячное исследование токсичности при пероральном введении собакам с трехмесячным периодом без введения препарата*

Самкам собак породы бигль вводили элбасвир в дозе 1000 мг/кг/сут. Шесть собак, получавших элбасвир, подверглись вскрытию примерно после 3-месячного периода без введения препарата. Первоначально в исследовании был запланирован 6-месячный период без введения препарата. Однако изменения, связанные с элбасвиром, наблюдавшиеся после 1-месячного периода введения, исчезли после 3-месячного периода без введения препарата, и 6 оставшихся собак, получавших элбасвир, которые первоначально подлежали вскрытию после 6-месячного периода без введения препарата, были возвращены в колонию животных без посмертного обследования. В течение периода введения препарата отмечались изменение цвета кала, рвота и снижение массы тела. Снижение тургора кожи и/или худоба наблюдались у 2 животных, что коррелировало со снижением массы тела. Эти предсмертные изменения были ограничены 1-месячным периодом введения препарата и исчезли в течение 3-месячного периода без введения препарата. Посмертные изменения, отмеченные в конце 1-месячного периода введения препарата, включали вакуолизацию в связанных с желудочно-кишечным трактом лимфоидных тканях тонкой кишки (пейеровы бляшки) и толстой кишки, а также в селезенке и/или лимфатических узлах. Изменения, характеризующиеся увеличением числа крупных вакуолизированных макрофагов, наиболее заметных в фолликулярных областях лимфоидной ткани, и ультраструктурным присутствием повышенного количества лизосом, содержащих миелиновые частицы, в пораженных макрофагах, соответствовали картине фосфолипидоза. В конце 3-месячного периода без введения препарата не было отмечено посмертных наблюдений при вскрытии, гистологическом обследовании или тем, что указывало на обратимость фосфолипидоза, обусловленного элбасвиром [14].

*Трехмесячное исследование токсичности при пероральном введении у собак*

Собакам породы бигль вводили элбасвир в дозах 2, 25 или 1000 мг/кг/сут или только основу. Белое/бледно-коричневое изменение цвета кала у всех животных при дозе 1000 мг/кг/сут скорее всего было связано с выведением с неусвоенного исследуемого препарата с калом.

Макроскопические наблюдения или изменения массы органа отсутствовали. Было обнаружено повышенное количество крупных вакуолизированных макрофагов в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани тонкой кишки (пейеровы бляшки) и/или толстой кишки, лимфатических узлах и/или селезенке у самок и самцов при дозе 1000 мг/кг/сут и у 1 самца при дозе 25 мг/кг/сут. Вакуолизация ультраструктурно коррелировала с накоплением лизосомальных фосфолипидов (фосфолипидоз). Выраженность этих изменений варьировала от минимальных до незначительных при дозе 1000 мг/кг/сут и была минимальной у самцов при дозе 25 мг/кг/сут. Заявитель утверждал, что наблюдаемая вакуолизация не коррелировала с какими-либо другими эффектами в лимфоидных тканях и, в частности, с истощением лимфоидной ткани или воспалением/некрозом, с какими-либо отклонениями общего анализа крови (*т. е.* не было снижения числа лейкоцитов или лимфоцитов, не было патологических циркулирующих клеток крови). Следовательно, с учетом минимальной выраженности, отсутствия других эффектов в лимфоидной ткани или в циркулирующих клетках крови, это гистоморфологическое наблюдение было сочтено имеющим минимальное токсикологическое значение. В ходе 1-месячного исследования токсичности при пероральном введении собакам с 3-месячным периодом без введения препарата было показано, что фосфолипидоз, обусловленный элбасвиром, обратим (см. выше). С учетом полученных результатов NOEL составила 2 мг/кг/сутки. Наблюдаемые в исследовании изменения были признаны имеющими минимальное токсикологическое значение, NOAEL была принята как 1000 мг/кг/сутки при введении два раза в сутки (AUC0-24 ч: 19,3 ± 2,19 мкМ/ч), что примерно в 7 раз превышает экспозицию элбасвира у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [14].

В целом не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax. Средняя системная экспозиция была более, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 2 до 25 мг/кг/сут и менее, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 25 до 1000 мг/кг/сут, в то время как средняя Cmax было приблизительно пропорциональна дозе в диапазоне от 2 до 25 мг/кг/сут и менее, чем пропорциональна дозе, в диапазоне от 25 до 1000 мг/кг/сут. Средняя системная экспозиция и Cmax существенно не различались в 1‑й день исследования и на 5‑й и 13‑й неделях исследования, что позволяет предположить, что равновесное состояние при токсикокинетической оценке было достигнуто после первой дозы. Все концентрации элбасвира в печени были ниже НПКО при дозе 2 мг/кг/сут. Средние концентрации элбасвира в печени при дозах 25 и 1000 мг/кг/сут были выше у самцов, чем у самок, и повышались с увеличением дозы [14].

*Девятимесячное исследование токсичности при пероральном введении у собак*

Собакам породы бигль вводили элбасвир в дозах 5, 25 или 1000 мг/кг/сут или только основу. При дозе 1000 мг/кг/сут отмечались спорадические позывы к рвоте, частое изменение цвета кала и случайное присутствие вещества в лотке (в основном белого или светло-коричневого цвета в обоих наблюдениях, скорее всего из-за наличия исследуемого препарата на мордах). В начале исследования наблюдалось временное или периодическое снижение массы тела, а также периодическое уменьшение потребления пищи. Заявитель также утверждал, что эти изменения не оказывали существенного влияния на общее состояние животных, не имели гистоморфологических коррелятов и имели минимальное токсикологическое значение.

В клинико-патологических показателях и в электрокардиографическом и офтальмологическом обследованиях не было выявлено изменений, обусловленных исследуемым препаратом.

У животных обоего пола наблюдалась вакуолизация при дозах 1000 мг/кг/сут (8/8 собак; как правило, минимальная) и 25 мг/кг/сут (2/8 собак; минимальная). Заявитель также утверждал, что вакуолизация, как правило, наблюдалась в фолликулярных областях лимфоидной ткани, в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани желудка, тонкой кишки (пейеровы бляшки), толстой кишки, в одиночном лимфоидном фолликуле в желчном пузыре и/или в лимфатических узлах. Характер и степень тяжести изменений (ранее было показано, что они ультраструктурно соответствуют картине фосфолипидоза) в целом были сопоставимы с наблюдаемыми у собак после применения элбасвира в течение 3 месяцев, что указывает на отсутствие прогрессирования этого явления при более длительном введении препарата. Других эффектов отмечено не было, в частности, истощения лимфоидной ткани. Таким образом, аналогично 3-месячному исследованию токсичности, эти гистологические наблюдения считаются имеющими минимальное токсикологическое значение. С учетом наблюдений NOEL составила 5 мг/кг/сутки. Однако наблюдаемые в исследовании изменения были признаны имеющими минимальное токсикологическое значение, поэтому NOAEL была принята как 1000 мг/кг/сутки при введении два раза в сутки (AUC0-24 ч: 16,6 ± 3,06 мкМ/ч), что примерно в 7 раз превышает экспозицию элбасвира у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [14].

В целом не было выявлено существенных различий в зависимости от пола в средней системной экспозиции (AUC0-24 ч) или средней Cmax при всех дозах. Средняя системная экспозиция и средняя Cmax были приблизительно пропорциональны дозе в диапазоне от 5 мг/кг/сут до 25 мг/кг/сут и менее пропорциональны дозе в диапазоне доз от 25 до 1000 мг/кг/сут. В целом средняя системная экспозиция и Cmax существенно не различались в 1‑й день исследования и на 4‑й, 13‑й и 26‑й неделях исследования при всех дозах, что позволяет предположить, что равновесное состояние при токсикокинетической оценке было достигнуто после первой дозы.

### 3.3.3. Генотоксичность

**Гразопревир**

Гразопревир не обладал генотоксическим потенциалом в анализе микробного мутагенеза и давал отрицательный результат в анализе на хромосомные аберрации в клетках яичников китайского хомячка. Максимальные концентрации, использованные в этих исследованиях, являлись предельной концентрацией или ограничивались цитотоксичностью, соответственно.

Гразопревир давал отрицательный результат в микроядерном анализе *in vivo* у крыс до предельной дозы 1000 мг/кг/сут и до дозы, приводящей к максимально достижимой экспозиции, 200 мг/кг 2 р/сут, общей суточной дозы 400 мг/кг/сут. Доза 400 мг/кг/сут обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 212 мкМ/ч) в 108 раз выше таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [16].

**Элбасвир**

Элбасвир не обладал генотоксическим потенциалом в анализе микробного мутагенеза и давал отрицательный результат в анализе на хромосомные аберрации в клетках яичников китайского хомячка и в поисковом анализе на индукцию микроядер в клетках яичников китайского хомячка. Максимальные концентрации, использованные в этих исследованиях, являлись предельной концентрацией или ограничивались растворимостью.

Элбасвир давал отрицательный результат в микроядерном анализе *in vivo* у крыс в дозе до 1000 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 2000 мг/кг). Предельной дозой была высокая доза - 1000 мг/кг, вводимая два раза в сутки [16].

### 3.3.4. Канцерогенность

В соответствии с руководством ICH S1A исследования канцерогенности не проводились, поскольку применение гразопревира и элбасвира у человека составляет менее 6 месяцев и что в серии исследований генотоксичности отсутствует генотоксический сигнал, а в исследованиях хронической токсичности не будет получено данных о пролиферативном сигнале. CHMP посчитал это приемлемым [16].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Репродуктивная токсичность гразопревира и элбасвира оценивалась отдельно в соответствии с GLP исследованиями, проведенными на крысах и кроликах. В исследованиях изучалось потенциальное воздействие на мужскую и женскую фертильность у крыс, эмбриофетальная токсичность (крысы и кролики) и пре/постнатальная развитие (крысы). В основных исследованиях использовалось достаточное количество животных. периоды лечения были подходящими. Токсикокинетические данные получали либо из животных в исследованиях или от животных, получавших аналогичное лечение в сопутствующих исследованиях. Подверженность гразопревира была высокой, тогда как подверженность элбасвира была умеренной или высокой (см. таблицы ниже). Более низкое относительное воздействие, достигаемое с помощью элбасвира, не считается недостатком, поскольку предельная доза была выбрана как самая высокая испытанная доза [16].

**Гразопревир**

Исследование фертильности у половозрелых самок и самцов крыс проводили с использованием пероральных доз до 200 мг/кг 2 р/сут, что приводило к максимально достижимой экспозиции.

**Таблица 3-3.** Относительная экспозиция гразопревира.

| **Вид** | **Исследование** | **Доза мг/кг/сут** | **AUC0-24 ч** **мкМ/ч** | **Коэффициент экспозиции#** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы Crl:WI(Han) | Фертильность*a* | 50 п/о | 32 | 16 |
| 200 п/о | 117 | 59 |
| 200 (2 р/сут) п/о | 212 | 107 |
| Эмбриофетальное развитие | 50 п/о | 160 | 81 |
| 200 п/о | 133 | 67 |
| 200 (2 р/сут) п/о | 217 | 110 |
| Голландский кролик | Эмбриофетальное развитие | 25 в/в | 6,14 | 3 |
| 50 в/в | 24,4 | 12 |
| 100 в/в | 76,1 | 37 |
| 50 п/о | 0,507 | 0,3 |
| 200 п/о | 1,08 | 0,5 |
| 200 (2 р/сут) п/о | 3,61 | 1,8 |
| Пациенты, инфицированные ВГС | 12 недель | [100 мг]\* | 1,97 | - |
| **Примечание:**  # = животное: AUC0–24 ч в плазме крови человека; \*При применении в комбинации с 50 мг элбасвира; оценено по данным исследования TT #09-1120 (4‑недельное исследование токсичности при многократном применении). | | | | |

Влияния на параметры фертильности у самок и самцов и на параметры общей токсичности выявлено не было, и считалось, что NOEL как для параметров фертильности у самок, так и для параметров общей токсичности у самцов составляет 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг/сут). С учетом этих наблюдений NOEL для параметров фертильности самок/самцов крыс и для параметров общей токсичности у самок и самцов крыс составляла 200 мг/кг 2 р/сут (AUC0-24 ч = 212 ±63,0 мкМ/ч на основании токсикокинетических параметров на 4‑й неделе исследования в 1-месячном исследовании токсичности на крысах при пероральном введении.

**Элбасвир**

**Таблица 3-4.** Относительная экспозиция элбасвира

| **Вид** | **Исследование** | **Доза** **мг/кг/сут** **п/о** | **AUC0-24 ч** **мкМ/ч** | **Коэффициент экспозиции#** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы  (Crl:WI(Han) | Фертильность | 50 | 4,36 | 1,8 |
| 300 | 10,1 | 4 |
| 1000 | 17,3 | 7 |
| Эмбриофетальное развитие | 50 | 4,85 | 2 |
| 300 | 11,4 | 5 |
| 1000 | 21,8 | 9 |
| Кролики  (голландские) | Эмбриофетальное развитие | 30 | 1,27 | 0,5 |
| 100 | 4,16 | 2 |
| 1000 | 39,4 | 17 |
| Человек (инфицированный ВГС) | 12 недель | [50 мг]\* | 2,38 |  |
| **Примечание:**  # = животное: AUC0–24 ч; в плазме крови человека; \*При применении в комбинации с 100 мг гразопревира; оценено по данным исследования TT #11-6024 (4‑недельное исследование токсичности при многократном введении) | | | | |

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

**Гразопревир**

Исследование онтогенетической токсичности при пероральном введении крысам с пренатальной оценкой было проведено в дозах до 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг/сут), которая приводила к максимально достижимой системной экспозиции в плазме крови. Токсичности для материнского организма или онтогенетической токсичности, обусловленной исследуемым препаратом, выявлено не было, и NOEL как для токсичности для материнского организма, так и для онтогенетической токсичности составила 200 мг/кг 2 р/сут. Эта доза обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 217 мкМ/ч) примерно в 110 раз выше таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [16].

В предварительном исследовании онтогенетической токсичности беременным кроликам перорально вводили гразопревир в дозах 50 мг/кг/сут, 200 мг/кг/сут, 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг). Экспозиция ограничивалась 3,61 мкМ/ч, и согласно заявителю, чрезмерная токсичность, обусловленная основой, наблюдалась в контроле и при дозе 200 мг/кг 2 р/сут из-за общего объема введенного ПЭГ (2 мл/кг/сут).

Как следствие, для исследований на кроликах была разработана наносуспензия для внутривенного введения. В предварительном исследовании онтогенетической токсичности при внутривенном введении дозолимитирующая токсичность для материнского организма была достигнута при дозе 200 мг/кг/сут с гибелью 2 самок и прекращением введения препарата в этой дозовой группе.

В определяющем исследовании онтогенетической токсичности на (голландских) кроликах при внутривенном введении животным вводили наносуспензию гразопревира в дозе 25, 50 и 100 мг/кг/сут или только основу путем в/в инъекции. Частота рождения плодов с добавочным ребром в группе, получавшей 100 мг/кг/сут, была немного выше самой высокой частоты в группе исторического контроля (среднее значение в помете 2,9 % [3 плода в 1 помете] и 1 %, соответственно). Из-за такой низкой частоты и отсутствия других эффектов на морфологию скелета это наблюдение было признано не связанным с исследуемым препаратом [16].

NOEL для токсичности для материнского организма и онтогенетической токсичности составила 100 мг/кг/сутки. Эта доза обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 76,1 мкМ/ч) примерно в 39 раз выше таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг). Превышение экспозиции над клинической экспозицией (100 мг) в дозе 50 мг/кг/сут (AUC0-24 ч = 24,4) является примерно 12‑кратным, что считается приемлемым пределом безопасности.

В ДГ 15 средняя системная экспозиция (AUC0-24 ч) была более, чем пропорциональной дозе, в диапазоне от 25 мг/кг/сут до 100 мг/кг/сут, а среднее значение Cmax было более, чем пропорциональным дозе, в диапазоне от 25 мг/кг/сут до 50 мг/кг/сут и приблизительно пропорциональным дозе в диапазоне от 50 мг/кг/сут до 100 мг/кг/сут [16].

**Элбасвир**

*Исследование фертильности у самок и самцов крыс при пероральном введении*

Потенциальное влияние элбасвира на фертильность самок и самцов крыс F0 оценивали после перорального введения один раз в сутки в течение 15 дней до совместного размещения, во время совместного размещения и до ДГ 7 для самок или до дня, предшествующего запланированному умерщвлению (всего около 6 недель) для самцов. Половозрелых крыс делили на 4 группы по 20 крыс разного пола в каждой, которые получали элбасвир в дозах 50, 300 или 1000 мг/кг/сут или только основу. При введении 300 или 1000 мг/кг/сут наблюдалось временное снижение массы тела и потребления пищи. Снижение количества сперматозоидов на грамм хвоста придатка яичка наблюдалось при дозе 1000 мг/кг/сут (на 14 % ниже контроля); однако не было отмечено влияния на репродуктивные показатели, оцениваемые по результатам спаривания, фертильности, выживаемости эмбриона/плода, средней массе семенников и подвижности сперматозоидов. Репродуктивной токсичности при дозе 1000 мг/кг/сут у самок или животных обоего пола при дозах 50 и 300 мг/кг/сут не наблюдалось [16].

С учетом этих наблюдений считалось, что NOEL для показателей женской фертильности составляет 1000 мг/кг/сут. Нормой для показателей мужской фертильности считалось значение 300 мг/кг/сут, основанное на незначительном снижении среднего количества сперматозоидов. Учитывая отсутствие совпадающих эффектов на репродуктивную функцию, оцениваемых по показателям спаривания, фертильности и выживаемости эмбриона/плода, средней массе яичек и подвижности сперматозоидов, а также отсутствие любых гистоморфологических изменений в семенниках в исследовании хронической токсичности на крысах и в исследовании хронической токсичности на собаках, это наблюдение не считалось неблагоприятным, в связи с чем NOAEL для показателей фертильности у самок/самцов считалась равной 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч: 17,3 ± 1,23 мкМ/ч на 13‑й неделе исследования в ходе 3-месячного исследования токсичности на крысах при пероральном введении, что примерно в 7 раз превышает экспозицию у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг), соответственно. NOEL для общей токсичности составляла 50 мг/кг/сут для животных обоего пола. Однако изменения в общих показателях токсичности считались имеющими минимальное токсикологическое значение, в связи с чем NOAEL считалась равной 1000 мг/кг/сут [16].

*Исследование эмбриофетотоксичности и токсикокинетическое исследование на крысах при пероральном введении*

В дни гестации 6-20 самкам вводили элбасвир в дозе 50, 300 или 1000 мг/кг/сут или только основу. При введении 1000 мг/кг/сут было отмечено снижение среднего прироста массы тела самки в ДГ с 6 по 21 (на 13 % ниже контроля) и в ДГ с 6 по 21 с поправкой на общую массу плода (на 19 % ниже контроля). Исходя из низкой степени тяжести такое снижение массы тела самки считается имеющим минимальное токсикологическое значение. Другие эффекты отсутствовали. NOEL для токсичности для материнского организма составила 300 мг/кг/сутки. Однако изменения у материнской особи, отмеченные в исследовании, имели минимальное токсикологическое значение, и считалось, что NOAEL для токсичности для материнского организма составляет 1000 мг/кг/сут. Предполагалось, что NOAEL для онтогенетической токсичности составляет 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч 21,8±1,79 мкМ/ч), что примерно в 9 раз превышает экспозицию у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [16].

Средняя системная экспозиция (AUC0-24 ч) и Cmax были менее пропорциональны дозе при всех дозах. Кроме того, средние значения AUC0-24 ч и Cmax у беременных крыс соответствовали показателям, достигнутым у небеременных крыс при тех же дозах.

*Исследование эмбриофетотоксичности и токсикокинетическое исследование на кроликах при пероральном введении*

Потенциальную онтогенетическую токсичность элбасвира оценивали на кроликах после перорального введения в ДГ 7-20. В дни гестации 7-20 самкам вводили элбасвир в дозе 30, 100 или 1000 мг/кг/сут или только основу. Эффекты отсутствовали. Средняя системная экспозиция (AUC0-24 ч) было приблизительно пропорциональна дозе при всех 3 дозах, в то время как среднее значение Cmax было менее, чем пропорциональным дозе. Предполагалось, что NOEL для материнской и онтогенетической токсичности составляет 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч 39,4 ±9,20 мкМ/ч), что примерно в 17 раз превышает экспозицию у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг) [16].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

**Гразопревир**

Оценивали потенциальное воздействие гразопревира на развитие, рост, поведение, репродуктивные показатели и фертильность поколения F1 у крыс после перорального введения 25, 100 или 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг) самкам F0. Не было обнаружено изменений в поколениях F0 и F1 (постимплантационная выживаемость, внешние морфологические признаки детенышей, смертность, клинические признаки, масса тела, признаки развития (раскрытие влагалища и отделение крайней плоти), поведенческие тесты (пассивное избегание, слуховой рефлекс испуга, двигательная активность в открытом поле), репродуктивные показатели или фертильность) при любой дозе, и NOEL как для токсичности для материнского организма в поколении F0, так и для онтогенетической токсичности в поколении F1 считалась равной 200 мг/кг 2 р/сут. Максимальная средняя системная экспозиция в плазме крови матери достигалась при дозе 100 мг/кг/сут (AUC0-24 ч = 155 мкМ/ч), что примерно в 79 раз превышает таковую у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг) [16].

**Элбасвир**

*Исследование пре- и постнатального развития у крыс при пероральном введении*

Оценивали потенциальное воздействие элбасвира на развитие, рост, поведение, репродуктивные показатели и фертильность поколения F1 после перорального введения самкам крыс F0 с ДГ 6 до ДЛ 20. С ДГ 6 по ДЛ 20 самкам вводили элбасвир в дозе 50, 300 или 1000 мг/кг/сут или только основу один раз в сутки перорально через зонд.

В поколениях F0 или F1 ни при одной из доз не было зарегистрировано случаев гибели или клинических признаков, обусловленных исследуемым препаратом. В поколении F0 макроскопических наблюдений отмечено не было. При дозе 1000 мг/кг/сут наблюдалось временное снижение среднего прироста массы тела материнской особи в ДГ 6-8 (на 47 % ниже контроля) и среднего потребления пищи в ДГ 8 (на 13 % ниже контроля). Влияния на массу тела или потребление пищи при дозе 50 или 300 мг/кг/сут не наблюдалось. В поколении F1 не наблюдалось влияния на постимплантационную выживаемость, внешние морфологические признаки детенышей, клинические признаки, массу тела, признаки развития (раскрытие влагалища и отделение крайней плоти), поведенческие тесты (пассивное избегание, слуховой рефлекс испуга, двигательная активность в открытом поле), репродуктивные показатели или фертильность при любой дозе [16].

NOEL для токсичности для материнского организма в поколении F0 считалась равной 300 мг/кг/сут; однако изменения, отмеченные в поколении F0, не считались неблагоприятными, в связи с чем NOAEL считалась равной 1000 мг/кг/сут (AUC0-24 ч: 21,8 ± 1,79 мкМ/ч в исследовании эмбриофетотоксичности при пероральном введении крысам, что примерно в 9 раз превышало экспозицию у пациентов, инфицированных ВГС (50 мг). В поколении F1 не наблюдалось влияния на развитие, рост, поведение, репродуктивные показатели или фертильность, поэтому NOEL для онтогенетической токсичности в поколении F1 считалась равной 1000 мг/кг/сут [16].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

Проведены исследования местной переносимости (анализ прозрачности/ непрозрачности бычьей роговицы (BCOP) и исследование острого раздражения/разъедания кожи у кроликов). При анализе прозрачности/непрозрачности бычьей роговицы гразопревир и элбасвир были классифицированы как не вызывающие раздражения вещества. Гразопревир и элбасвир не вызывали раздражения кожи у новозеландских белых кроликов [16].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Поисковые токсикокинетические исследования с МК-5172 были проведены на мышах-самцах CD1 (не GLP) (11 в группе), которым вводили однократную пероральную (через зонд) дозу 150 или 350 мг/кг высушенного распылением состава в 0,5% (масс./кг). ) метилцеллюлоза/0,02% (мас./об.) лаурилсульфат натрия с 5 мМ HCl в деионизированной воде и самкам крыс SD, которым вводили однократные или многократные (14 дней) пероральные (через зонд) дозы 50, 300 или 1000 мг/кг формы калиевой соли в ПЭГ. Никакого влияния исследуемого препарата на смертность не наблюдалось [17,18]. В таблицах представлены средние токсикокинетические параметра в плазме у самок и самцов крыс.

**Таблица 3-5.** Средние токсикокинетические параметры в плазме у самцов мышей CD1 после однократного введение дозы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Доза (мг/кг)** | **AUC(0-24)** | **Сmax** | **Tmax (ч)** |
| 150 | 953±198 | 94,4±10,9 | 4,0±NC |
| 350 | 1420±220 | 95,1±7,65 | 4,0±NC |
| **Примечание:** NC- не рассчитанный | | | |

**Таблица 3-6.** Средние токсикокинетические параметры в плазме у самок крыс после 14-дневного введения.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Доза (мг/кг/день)** | **AUC(0-24)** | **Сmax** | **Tmax (ч)** |
| 50 | 70,0±32,8 | 11,4±5,37 | 3,3±0,67 |
| 300 | 140±56,6 | 24,4±6,24 | 1,0±0,0 |

Данные по токсикокинетике также представлены в разделе 3.3.2. Токсичность при многократном введении.

### 3.3.8. Прочие исследования

**Антигенность**

***Гразопревир***

В ходе стандартных исследований токсичности при многократном введении не было выявлено наблюдений или изменений, которые могли быть вызваны потенциальной антигенностью, индуцированной гразопревиром или элбасвиром. Поэтому оценка антигенности не проводилась.

**Зависимость**

Результаты QWBA у непигментированных и пигментированных крыс после однократного перорального введения [14C]-гразопревира в дозе 50 мг/кг и элбасвира показали, что они практически не проникают через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, не было указаний на то, что они обладают фармакологическим профилем, в том числе отличным от целевого, который соответствовал потенциальной вероятности злоупотребления препаратом, и в стандартных исследованиях токсичности при многократном введении не было получено доказательств психоактивных эффектов *(т. е.* седативных или стимулирующих эффектов). Таким образом, исследований потенциального злоупотребления на животных проведено не было.

**Исследования токсичности комбинации**

Собакам породы бигль вводили элбасвир в дозе 25 мг/кг/сут и/или гразопревир в дозе 5 мг/кг/сут следующим образом: гразопревир, затем элбасвир; гразопревир, затем основа для элбасвира; основа для гразопревира, затем элбасвир. Четвертой группе вводили основу для гразопревира, за которой следовала основа для элбасвир. Были проведены оценки смертности, клинических наблюдений, массы тела, потребление пищи, электрокардиографические и офтальмологические обследования, а также клинические и анатомические патологические оценки. Определяли концентрации элбасвира и/или гразопревира в плазме крови и гомогенате печени [19].

Предсмертные изменения отсутствовали. У самок вакуолизация лимфоидной ткани наблюдалась в лимфатических узлах и связанной с кишечником лимфоидной ткани тонкого (пейеровы бляшки) и/или толстого кишечника при дозе элбасвира/гразопревира 25/5 мг/кг/сут и элбасвира/гразопревира 25/0 мг/кг/сут и была отнесена за счет элбасвира.

У самок вакуолизация лимфоидной ткани наблюдалась в лимфатических узлах и связанной с кишечником лимфоидной ткани тонкого (пейеровы бляшки) и/или толстого кишечника при дозе элбасвира/гразопревира 25/5 мг/кг/сут и элбасвира/гразопревира 25/0 мг/кг/сут и была отнесена за счет элбасвира. Эти изменения морфологически соответствовали картине фосфолипидоза и наблюдениям, отмеченным в исследованиях токсичности на собаках, получавших элбасвир. Это наблюдение было сочтено имеющим минимальное токсикологическое значение с учетом низкой степени тяжести (исследование № TT 14-1031) и отсутствия других эффектов в лимфоидной ткани (т. е. отсутствие истощения лимфоидной ткани) и отклонений общего анализа крови. Кроме того, было показано, что фосфолипидоз, обусловленный введением элбасвира, был обратимым в 1-месячном исследовании токсичности при пероральном введении собакам с 3-месячным периодом восстановления без введения препарата (исследование № TT 14-1031). При комбинированном введении элбасвира и гразопревира в этом исследовании не было обнаружено токсикологически значимой разницы в результатах вскрытия. Предполагалось, что NOAEL для комбинации элбасвир/гразопревир составляет 5/25 мг/кг/сут (приблизительно в 31/3 раза выше таковой у пациентов, инфицированных ВГС, 100 мг) [19].

Доказательств влияния на токсикокинетические профили каждого соединения обнаружено не было, поскольку средняя системная экспозиция и средняя Cmax элбасвира и гразопревира были схожими при всех дозах.

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Из-за поглощения света гразопревиром в диапазоне от 290 до 700 нм было проведено исследование фототоксичности на пигментированных крысах в дозах 50 мг/кг/сут и 200 мг/кг 2 р/сут. В глазах и/или на коже не было обнаружено признаков, указывающих на то, что гразопревир представляет риск фототоксичности.

Из-за поглощения света элбасвиром в диапазоне от 290 до 700 нм было проведено исследование фототоксичности на пигментированных крысах в дозах 100 мг/кг/сут и 1000 мг/кг/сут. В глазах и/или на коже не было обнаружено признаков, указывающих на то, что элбасвир представляет риск фототоксичности [19].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Отсутствуют признаки иммунотоксичности, описанные в разделе 2.1.1 руководства ICH по изучению иммунотоксичности лекарственных препаратов для медицинского применения (S8, этап 4), такие как заметные отклонения общего анализа крови (т. е. в лейкоцитах или лимфоцитах), изменения массы органа и/или гистологии селезенки, тимуса, лимфатических узлов или костного мозга, изменения в сывороточных глобулинах, указывающие на изменения в сывороточных иммуноглобулинах, увеличение частоты инфекций или увеличение частоты развития опухолей. Поводом для проведения дополнительных исследований иммунотоксичности могут быть значимые наблюдения в одной области или наблюдения в результате двух или нескольких факторов. Поскольку в исследованиях токсичности элбасвира/гразопревира на крысах и собаках отсутствовали триггеры иммунотоксичности или какие-либо наблюдения, указывающие на иммунотоксический потенциал, дополнительные исследования не проводили [19].

В поддержку программы по безопасности труда был проведен анализ реакции регионарных лимфоузлов (LLNA) у мышей. В этом исследовании элбасвир не вызывал раздражения и сенсибилизацию кожи.

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

**Гразопревир**

В плазме крови человека не было обнаружено циркулирующих метаболитов. Таким образом, рекомендации ICH M3 (R2) по оценке безопасности метаболитов в отношении гразопревира были выполнены, и исследований отдельных метаболитов не проводилось. Кроме того, все метаболиты гразопревира, которые обнаруживались в выделениях человека, также образуются у крыс, кроликов и собак, за исключением второстепенного (4 % от дозы) метаболита М14, обнаруженного только в кале человека. Предполагается, что этот второстепенный метаболит М14 является гидроксилированным продуктом метаболита М5, который был обнаружен в желчи и кале крыс и кроликов.

**Элбасвир**

В плазме крови человека не было обнаружено циркулирующих метаболитов, и все метаболиты элбасвира, обнаруживаемые у человека (идентифицированные *in vitro* в микросомах печени или присутствующие в выделениях) также образуются у крыс или собак. Дополнительных исследований не проводили.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

**Гразопревир и элбасвир**

Доклинических исследований с какими-либо отдельными примесями не проводилось. Все примеси были классифицированы по наличию в сериях, оцененных в исследованиях доклинической токсичности, или по уровням, допустимым в соответствии с рекомендациями ICH в отношении содержания примесей в новых фармацевтических субстанциях [ICH Q3A (R2)]. Кроме того, примеси были оценены на предмет потенциальной мутагенности в соответствии с руководством ICH M7 [19].

### Список литературы

1. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 22.
2. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 22-24.
3. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 25-26.
4. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report\_en.pdf. p. 26-28](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf.%20p.%2026-28).
5. Robert Chase, Stephanie Curry, Min Xu, Lei Ba, Carolyn Bahnck-Teets, Frederick Lahser, Steve Carroll, Ernest Asante-Appiah, Lack of Interaction Between Elbasvir/Grazoprevir and Approved HIV and Hepatitis B Virus Drugs in Viral Replication In Vitro, Open Forum Infectious Diseases, Volume 3, Issue suppl\_1, December 2016, 2148, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1696>
6. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 28-35.
7. Kolykhalov A. A., Mihalik K., Feinstone S. M., and Rice C. M. (2000) Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3′-nontranslated region are essential for virus replication in vivo. J. Virol. 74, 2046–2051
8. Coburn CA, Meinke P, Chang W, Fandozzi CM, Graham DJ, Hu B, Huang Q, Kargman S, Kozlowski J, Liu R, McCauley JA, Nomeir AA, Soll RM, Vacca JP, Wang D, Wu H, Zhong B, Olsen DB, Ludmerer SW. 2013. Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad geno-type activity. Chem Med Chem 8:1930 –1940. http://dx.doi.org/10.1002cmdc.201300343
9. Macdonald A, Harris M. 2004. Hepatitis C virus NS5A: tales of promis-  
   cuous protein. J Gen Virol 85:2485–2502. http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.80204-0.
10. McGivern DR, Masaki T, Williford S, Ingravallo P, Feng Z, Lahser F,  
    Asante-Appiah E, Neddermann P, De Francesco R, Howe AY, Lemon SM. 2014. Kinetic analyses reveal potent and early blockade of hepatitis C virus assembly by NS5A inhibitors. Gastroenterology 147:453– 462. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.021.
11. Ross-Thriepland D, Harris M. 2015. Hepatitis C virus NS5A: enigmatic but still promiscuous 10 years on! J Gen Virol 96:727–738. http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000009.
12. Rai DWL, Jiang X, Zhan P, Jia H, De Clercq E, Liu X. 2016. The changing face of hepatitis C: recent advances on HCV inhibitors targeting NS5A. CurrMed Chem 22:1860 –1879. [http://dx.doi.org/10.2174/0929867322666150209150920#](http://dx.doi.org/10.2174/0929867322666150209150920) sthash.6keCr4Wi.dpuf.
13. Harper S, McCauley J, Rudd MT, Ferrara M, DiFilippo M, Crescenzi B,Koch U, Petrocchi A, Holloway MK, Butcher JW, Romano JJ, Bush KJ, Gilbert KF,McIntyre CJ, Nguyen KT, Nizi E, Carroll SS, Ludmerer SW, Burlein C, DiMuzio JM,Graham DJ, McHale CM, Stahlhut MW, Olsen DB, Monteagudo E, Cianetti S, Giuliano C, Pucci V, Trainor N, Fan-dozzi CM, Rowley M, Coleman PJ, Vacca JP, Summa V, Liverton NJ.2012. Discovery of MK-5172, a macrocyclic hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitor.ACS Med Chem Lett 3:332–336. <http://dx.doi.org/10.1021/ml300017p>
14. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 36-46
15. Creasy Dianne M. Pathogenesis of male reproductive toxicity. Toxicological Pathology 2001;29(1):64-76).
16. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report\_en.pdf. p. 47-52](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf.%20p.%2047-52).
17. Sulkowski, M., J. Mallolas, and M. Bourliere. "On-treatment viral response to MK-5172/MK-8742 plus RBV for 12 weeks in HCV/HIV-coinfected patients." *Top Antivir Med* 22 (2014): 324-25.
18. Zepatier. Clinical pharmacology review. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000PharmR.pdf>
19. Zepatier: European Medicines Agency (2016) Zepatier EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMA/419807/2016, European Medicines Agency,. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report_en.pdf>. p. 50-52

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-GREL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100+50 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-GREL, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат гразопревира+элбасвира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Зепатир® (МНН: гразопревир+элбасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100мг+50 мг (владелец РУ: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия ), которому DT-GREL полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. Имеются незначительные отличия в составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата гразопревира+элбасвира.

Клиническая разработка гразопревира+элбасвира включала исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов с вирусным гепатитом С, исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С различных генотипов , на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения гразопревира+элбасвира.

Гразопревир + элбасвир по результатам приоритетного рассмотрения был одобрен FDA в 2016 году.

В клинических исследованиях высшая доза элбасвира составляла 200 мг один раз в сутки в течение 10 дней, а разовая доза — 800 мг. Высшая доза гразопревира составляла 1000 мг один раз в сутки в течение 10 дней, а однократная доза — 1600 мг. В этих исследованиях на здоровых добровольцах побочные реакции по частоте и тяжести были аналогичны тем, о которых сообщалось в группах плацебо. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, после однократного приема внутрь элбасвир применялся от 5 до 100 мг или после многократного применения от 10 до 200 мг 1 р/сутки в течение 10 дней. Cmax и AUC элбасвира после однократного и многократного применения были в значительной степени пропорциональны дозе в диапазоне от 5 до 100 мг. Коэффициенты накопления после многократного применения (AUC0-24 на 10‑й день/AUC0-24 на 1‑й день) составили 2,05 при применении 10 мг, 1,24 при применении 50 мг и 1,09 при применении 200 мг. Согласно оценке, равновесное состояние достигается в течение 1-2 дней после применения элбасвира в дозе от 10 до 200 мг. Фармакокинетику гразопревира оценивали у здоровых участников, которые были включены в это исследование. После однократного или многократного применения внутрь гразопревира в течение 10 дней. После однократного или многократного приема внутрь гразопревира показатели Cmax и AUC гразопревира увеличивались более чем пропорционально дозе в изученном диапазоне доз. Коэффициенты накопления после многократного применения (AUC0-24 на 10‑й день/AUC0-24 на 1‑й день) составили 3,00 при применении 100 мг, 3,49 при применении 400 мг и 1,71 при применении 1000 мг. Согласно оценке, равновесное состояние достигается в течение 2-8 дней после применения гразопревира в дозе от 100 до 1000 мг.

Большое количество данных указывает на то, гразопревир+элбасвир обладают хорошим профилем безопасности. Безопасность и эффективность комбинации элбасвир/гразопревир (при одновременном применении в виде комбинации с фиксированной дозой) или элбасвир + гразопревир (при совместном применении как отдельные препараты) оценивались в 8 клинических исследованиях у взрослых и 1 клиническом исследовании у детей примерно с 2000 пациентов.

Большое количество данных указывает на то, что гразопревир+элбасвир обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникновения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические свойства элбасвира и гразопревира оценивались у взрослых, не инфицированных ВГС, и у взрослых, инфицированных ВГС. Фармакокинетика элбасвира была сходной у здоровых субъектов и субъектов, инфицированных ВГС, и была примерно пропорциональна дозе в диапазоне 5–100 мг один раз в сутки. Пероральная экспозиция гразопревира примерно в 2 раза выше у субъектов, инфицированных ВГС, по сравнению со здоровыми субъектами. Фармакокинетика гразопревира увеличивалась более чем пропорционально дозе в диапазоне 10–800 мг один раз в день у субъектов, инфицированных ВГС [1].

**Всасывание**

Гразопревир обладает высокой проницаемостью и, следовательно, относится по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) (BCS) к классу II. Элбасвир обладает абсорбцией, зависящей от проницаемости, и классифицируется как BSC IV класса [2,8].

После введения элбасвира+гразопревира субъектам, инфицированным ВГС, пик элбасвира в плазме концентрации возникает при среднем Tmax 3 часа (диапазон от 3 до 6 часов); пик гразопревира в плазме концентрации возникает при среднем Tmax 2 часа (диапазон от 30 минут до 3 часов). Для элбасвира абсолютная биодоступность оценивается в 32%. Для гразопревира абсолютная биодоступность после разовой дозы 200 мг составляла 15–27%, а после многократного приема 200 мг – 20–40%. По сравнению с условиями натощак, при введении однократной дозы элбасвира+гразопревира с высокой эффективностью (900 ккал, 500 ккал из жира) жирная пища у здоровых людей приводила к снижению AUC0-inf элбасвира и Cmax примерно на 11 % и 15 % соответственно, а также увеличение AUC0-inf и Cmax гразопревира на примерно в 1,5 и 2,8 раза соответственно. Эти различия между элбасвиром и гразопревиром не имеют клинического значения; поэтому элбасвир/гразопревир можно принимать независимо от приема пищи. Фармакокинетика элбасвира аналогична у здоровых людей и пациентов, инфицированных ВГС. На основании популяционного фармакокинетического моделирования у пациентов без цирроза печени, инфицированных ВГС, средние геометрические равновесные значения AUC0-24 и Cmax элбасвира в дозе 50 мг составляли 2180 нМ/ч и 137 нМ, соответственно, а средние геометрические значения AUC0-24 и Cmax гразопревира в равновесном состоянии при дозе 100 мг были 1860 нМ/ч и 220 нМ соответственно [20, 22].

**Распределение**

***Гразопревир***

Связывание гразопревира с белками плазмы крови человека было низким и не зависело от концентрации вплоть до 10 мкМ. Однако сообщается, что несвязанная фракция в плазме крови составляет 0,012. Связывание с белками было схожим в плазме крови пациентов без ВГС, но с тяжелым нарушением функции почек (97,8 %) или ТНП, находящихся на гемодиализе (98,4 %), по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы (98,3 %). Связывание с белками было схожим у пациентов с легким (98,3 %), умеренным (97,9 %) и тяжелым нарушением функции печени (98,1 %) без инфекции ВГС по сравнению с контрольной группой (98,3-98,8 %) [20].

Среднее соотношение концентрации в крови и плазме составило 0,7 *in vitro*, т. е. он преимущественно не распределяется в эритроцитах и клиренс из крови может быть на прибл. 40 % выше, чем клиренс из плазмы.

Пассивная проницаемость в клетках LLC-PK1 составляла 19 × 10-6 см/с, что указывает на хорошую пассивную проницаемость. Было обнаружено, что он является субстратом P‑gp в трансфицированных клетках. Не удалось определить, является ли препарат субстратом BCRP, из-за эндогенного транспорта в линии клеток хозяина.

Гразопревир продемонстрировал зависимое от времени и температуры поглощение гепатоцитами человека. Препарат является субстратом OATP1B1 и OATP1B3 в трансфицированных клетках с низким Km (0,4 и 0,2 мкМ, соответственно), что указывает на возможное насыщаемое поглощение в печени.

На основании внутривенного введения здоровым участникам и некомпартментного анализа абсолютный объем распределения (Vd) в равновесном состоянии составлял прибл. 3600 л после однократного применения 25 мг и прибл. 1400 л после однократного применения 200 мг гразопревира один раз в сутки. Последнее наблюдение, по-видимому, отражает насыщение поглощения печенью при дозе 200 мг, что снижает относительное количество препарата, поступающего в печень по сравнению с плазмой крови, и, следовательно, снижает Vd. Активный транспорт с печеночным поглощением и экскрецией с участием OATP1B означает, что не весь гразопревир, поступивший в печень, возвращается в плазму крови перед выведением. Следовательно, расчетный Vd может не полностью учитывать объем, связанный с печенью, и истинный Vd может быть выше [20,24].

***Элбасвир***

Элбасвир в значительной степени (> 99,9 %) связывается с белками плазмы крови человека *in vitro* в диапазоне концентраций от 1 до 10 мкМ. Признаков насыщения связывания с белками плазмы в пределах аналитических пределов анализа обнаружено не было. Связывание происходит с альбумином и α1-кислым гликопротеином. Почечная недостаточность (включая пациентов с ТПН на гемодиализе) и печеночная недостаточность не оказывали влияния на связывание с белками плазмы крови у пациентов, не инфицированных ВГС. Среднее соотношение концентрации в крови и плазме крови *in vitro* составляло 0,62, т. е. препарат не связывается преимущественно с эритроцитами, и общий клиренс из крови может быть на прибл. 60 % выше, чем клиренс из плазмы [2].

Исследования *in vitro* показали, что препарат является субстратом P‑gp, но не OATP1B1 или OATP1B3. Не удалось определить, является ли препарат субстратом BCRP, из-за эндогенного транспорта в линии клеток хозяина и высокого неспецифического связывания.

Согласно результатам популяционного ФК анализа, кажущийся Vd (Vc + Vp) для стандартного человека составляет прибл. 680 л с межиндивидуальной вариабельностью Vc прибл. 26 %. По оценкам, Vc у пациентов, инфицированных ВГС, был на прибл. 30 % выше, чем у здоровых людей [2,3].

**Метаболизм**

Гразопревир и элбасвир первично выводятся из печени, поскольку > 99% радиоактивной дозы выводится с калом. Период полувыведения t½ составляет 24 и 31 ч для элбасвира и гразопревира соответственно [20].

**Выведение**

Кажущийся конечный T1/2 составляет примерно 24 ч (24%) для 50 мг элбасвира и примерно 31ч (34%) для 100 мг гразопревира у инфицированных ВГС пациентов. Основным путем выведения элбасвира и гразопревира является кишечник, практически вся доза радиоактивно меченного ЛС (>90%) была обнаружена в кале по сравнению с менее 1% обнаруженного в моче.

**Линейность фармакокинетики**

Фармакокинетика элбасвира была приблизительно пропорциональна дозе в диапазоне однократных доз от 5 до 100 мг. ежедневно. Фармакокинетика гразопревира повышалась более чем пропорционально дозе в течение диапазон 10-800 мг один раз в день для субъектов, инфицированных ВГС [20].

Экспозиция гразопревира в плазме крови увеличивается более чем пропорционально дозе в соответствии с насыщением процессов поглощения печенью во время пресистемного метаболизма. Экспонента AUC0-24 из степенной модели составляла прибл. 1,7 в популяциях здоровых участников и пациентов, инфицированных ВГС, в равновесном состоянии с одинаковыми наклонами конечного выведения при всех дозах, подтверждая вывод о том, что основной причиной более чем пропорциональных значений является нелинейность при пресистемном метаболизме, а не нелинейность при выведении. Кроме того, увеличение экспозиции, пропорциональное дозе, наблюдалось для рассчитанных в поп-ФК модели значений Cmax и AUC у пациентов, инфицированных ВГС, в исследованиях II и III фазы, которые получали от 25 до 800 мг 1 р/сут. Моделирование на модели PB-PK, проведенное с/без активации насыщения CYP3A или OATP1B, показало, что нелинейная кинетика, вероятно, отражает взаимодействие между CYP3A и транспортерами печеночного захвата, такими как OATP1B. Индекс линейности гразопревира составляет прибл. 1,2-2,5 в диапазоне доз от 100 до 400 мг у здоровых людей, что отражает зависимую от времени ФК, который приписывается тем же процессам насыщения [20].

ФК элбасвира была линейной и не зависела от дозы.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пол и ИМТ***

По оценкам популяционного фармакокинетического анализа, AUC элбасвира и гразопревира составляют 50 % и соответственно на 30 % выше у женщин по сравнению с мужчинами. Эти изменения не имеют клинического значения; поэтому коррекция дозы элбасвира+гразопревира в зависимости от пола не рекомендуется. Популяционные фармакокинетические анализы не выявили влияния веса на фармакокинетику элбасвира. По оценкам, AUC гразопревира на 15 % выше у субъекта массой 53 кг по сравнению с субъектом массой 77 кг. Этот изменение не является клинически значимым для гразопревира. Поэтому коррекция дозы не требуется [20].

***Пациенты пожилого возраста***

По оценкам популяционного фармакокинетического анализа, AUC элбасвира и гразопревира составляют 16% и на 45% выше соответственно у субъектов ≥ 65 лет по сравнению с субъектами младше 65 лет. Эти изменения не имеют клинического значения; поэтому корректировка дозы элбасвира+гразопревира не требуется [20].

***Влияние расовой и этнической принадлежности***

В фармакокинетическом анализе было показано, что AUC элбасвира и гразопревира составляет 15 %, что на 50 % выше соответственно у азиатов по сравнению с белыми. Оценки популяционной фармацевтической кинетики воздействия элбасвира и гразопревира были сопоставимым у белых и чернокожих/афроамериканцев. Эти изменения не имеют клинического значения; поэтому коррекция дозы гразопревира+элбасвира не требуется [20].

***Почечная недостаточность***

У неинфицированных ВГС пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м2), которые были у лиц, не находящихся на диализе, значения AUC элбасвира и гразопревира увеличивались на 86 % и 65 % соответственно, по сравнению с лицами, не инфицированными ВГС, с нормальной функцией почек (рСКФ > 80 мл/мин/1,73 м2). У неинфицированных ВГС пациентов с диализ-зависимой тяжелой почечной недостаточностью, значения AUC элбасвира и гразопревира не изменились по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Концентрации элбасвира не поддавался количественному определению в образцах диализата. Было извлечено менее 0,5 % гразопревира в диализате в течение 4-часового сеанса диализа. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов, инфицированных ВГС, AUC элбасвира и гразопревира были на 25 % и 10 % выше соответственно у диализных пациентов и на 46 % и 40 % выше, 33 соответственно, у недиализных пациентов с тяжелым нарушением функции почек по сравнению с элбасвиром и AUC гразопревира у пациентов без тяжелой почечной недостаточности [20, 21].

***Печеночная недостаточность***

У лиц, не инфицированных ВГС, с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью [CP-A], 5–6 баллов) AUC0-inf элбасвира снизилась на 40%, а AUC0-24 в равновесном состоянии гразопревира увеличилась на 70% по сравнению с соответствующими здоровыми субъектами. У неинфицированных ВГС пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс B по Чайлд-Пью [CP-B], балл 7–9) и тяжелой печеночной недостаточности (C по шкале Чайлд-Пью [CP-C], балл 10–15) AUC элбасвира снизилась на 28 % и 12 % соответственно, тогда как равновесная AUC0-24 гразопревира увеличивалась в 5 раз и в 12 раз соответственно по сравнению с сопоставимыми здоровыми субъектами. Популяционный фармакокинетический анализ пациентов, инфицированных ВГС, в исследованиях фазы 2 и 3 продемонстрировал, что равновесная AUC0-24 гразопревира увеличивалась примерно на 65% у пациентов, инфицированных ВГС, с компенсированным циррозом печени (все с CP-A) по сравнению с HCV-инфицированными пациентами без цирроза печени, в то время как равновесная AUC элбасвира была аналогичной [20,23].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

В протоколах клинических исследований предварительно определенные критерии приемлемости для заключения об отсутствии влияния сопутствующих препаратов на гразопревир и/или элбасвир, как правило, составляли 90 % ДИ в пределах GMR (0,5, 2,0) для гразопревира и элбасвира. Соответствующие критерии для заключения об отсутствии влияния гразопревира и/или элбасвира на одновременный прием препаратов варьировали, но в основном составляли 90 % ДИ в пределах GMR (0,70, 1,43) или (0,5, 2,0).

*In vivo*

Исследования ЛВ проводились с применением всех препаратов натощак по крайней мере в дни отбора проб для ФК анализа. Стоит отметить, что используемые дозы гразопревира часто были выше, чем предполагалось для конечного КФД, поскольку считалось, что доза 200 мг у здоровых участников отражает экспозицию 100 мг у пациентов, инфицированных ВГС. Доза элбасвира чаще всего составляла 50 мг [20, 25].

По результатам клинических исследований было установлено, что гразопревир и элбасвир демонстрируют клинически значимое снижение экспозиции при применении умеренных и сильных индукторов CYP3A, однако клинически значимого увеличения экспозиции при применении ингибиторов CYP3A не наблюдается. Экспозиция гразопревира при применении ингибиторов OATP1B увеличивается в клинически значимой степени. P‑gp и BCRP играют ограниченную роль во всасывании GZR и EBR.

Гразопревир является слабым ингибитором CYP3A, кишечного ингибитора BCRP, но не ингибитором OATP1B. Элбасвир не является ингибитором OATP1B, но является ингибитором кишечного BCRP и кишечного P‑gp [2].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Гразопревир является ингибитором протеазы NS3/4A. NS3/4A-опосредованное расщепление полипротеина, образующегося в результате трансляции генома РНК ВГС, имеет важное значение для репликации. Элбасвир является ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A). NS5A - плейотропный белок, играющий важную роль в репликации вируса ВГС и модуляции физиологии клетки-хозяина.

В ферментном анализе, основанном на гидролизе пептидов, гразопревир ингибировал NS3/4A из GT 1-6 со значениями IC50 < 1 нМ. Диапазон IC50 составлял от пикомолярных уровней для GT-1 до 0,034-0,135 для ферментов, не относящихся к GT1, за исключением GT3 (0,69 нМ) [2].

В анализе на репликона гразопревир ингибировал вирусы GT1a, 1b, 2a, 2b, 4a, 5a и 6a со средним значением EC50 в диапазоне 0,2 – 2,9 нМ. EC50 составляла 0,4 нМ для клеточных линий репликона GT1a и 0,5 нМ для GT1b со схожим значением для полноразмерного репликона GT4a (0,3 нМ) и GT6a (0,2 нМ). EC50 была выше для гомологичного репликона GT2a (2,3 нМ) и для химерных репликонов, кодирующих NS3/4As из GT2b (3,7 нМ) или GT5a (1,5 нМ). Наименьшая активность наблюдалась для химерного репликона GT3a (GLA) (EC50 7,6 нМ) и полноразмерного репликона GT3a (S52) (35 нМ), хотя значение для химерного репликона только с доменом протеазы S52 составило 2,1 нМ. Кроме того, EC50 в репрезентативных изолятах пациентов с GT3a варьировала в пределах 2-7 нМ [2].

При оценке в присутствии 40 % нормальной человеческой сыворотки значение EC50 изменялось менее чем втрое. На активность модифицированных репликонов не влияли RAV, связанные с неэффективностью терапии другими ингибиторами протеазы, включая V36A/L/M или T54A/S (телапревир) и Q80K/R (симепревир). Аминокислотными заменами, связанными с наиболее существенными изменениями активности, были R155G/T/W, A156T/V и D168A/F/G/H/I/K/L/T/V/Y для GT1b и Y56H и D168A/G/H/I/K/T/V для GT1a. RAV, идентифицированные в GT3, не приводили к значительным сдвигам в активности (в ≤ 7 раз) [2].

Гразопревир продемонстрировал аддитивный эффект с интерфероном-альфа, рибавирином, а эффект EBR был аддитивным или синергическим с SOF. Ни при одной из изученных концентраций комбинации цитотоксических эффектов не наблюдалось.

Возникновение резистентности в клетках репликона GT1a оценивали по воздействию комбинации гразопревира и элбасвира. Для подавления появления резистентных колоний требовались изученные отдельно концентрации 100 X и 1000 X EC90, при этом концентрация 10 X EC90 каждой изученной комбинации блокировала появление резистентных колоний. Анализ клонального секвенирования резистентных колоний, отобранных с использованием комбинаций обоих препаратов > 1X EC90, выявил в основном связанные мутации (≥ 2 в обоих белках-мишенях), что указывает на более высокий генетический барьер для резистентности при использовании гразопревира и элбасвира в комбинации.

В исследовании многократных доз для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики гразопревира у пациентов мужского пола, инфицированных вирусом гепатита C максимальное снижение log10 концентрации РНК ВГС по сравнению с плацебо составило 5,34 МЕ/мл, что наблюдалось при дозе 800 мг/сут у пациентов с GT1. У пациентов с GT3 наибольшее снижение составило 4,98 МЕ/мл, что было отмечено при применении 600 мг/сут. Значительные отличия от плацебо наблюдались при всех дозах GZR для обоих изученных генотипов [2].

**Рисунок 4-1.** Среднее арифметическое (± SE) изменение log10 концентрации РНК ВГС по сравнению с исходным уровнем (МЕ/мл) после многократного приема внутрь гразопревира (MK-5172) в дозе от 10 до 800 мг 1 р/сут у мужчин с ВГС GT1 или плацебо 1 р/сут у мужчин с ВГС GT1 и GT3 в дни 1-7.

|  |  |
| --- | --- |
| Изменение log10 концентрации РНК ВГС  относительно исходного уровня (МЕ/мл) | 2 часа  **День 7**  8 часов  До введения препарата  До введения препарата  До введения препарата  До введения препарата  12 часов  До введения препарата  12 часов  8 часов  2часаа  **Нед. 3**  12 часов  0 часов  12 часов  До введения препарата  **Мес. 2**  **Мес. 1**  **День 15**  **День 12**  **День 10**  **День 9**  **День 8**  **День 6**  **День 5**  **День 4**  **День 3**  **День 2**  **День 1**  MK-5172 200 мг N=5  MK-5172 400 мг N=5  MK-5172 600 мг N=5  MK-5172 800 мг N=15 |
|  | Время |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Примечание:**  Пациенты с GT1. Данные по применению плацебо были объединены во всех панелях из обоих генотипов (GT1 и GT3).  Значения ниже ПКО (обнаружена РНК ВГС < 25 МЕ/мл) были подставлены как 0,5\* (ПКО+ПО).  Значения ниже ПО (РНК ВГС не обнаружена) были рассчитаны с использованием 0,5\*ПО. |

**Рисунок 4-2.** Среднее арифметическое (± SE) изменение log10 концентрации РНК ВГС по сравнению с исходным уровнем (МЕ/мл) после многократного приема внутрь гразопревира (MK-5172) в дозе от 100 до 800 мг 1 р/сут у мужчин с ВГС GT3 или плацебо 1 р/сут у мужчин с ВГС GT1 и GT3 в дни 1-7.

|  |  |
| --- | --- |
| Изменение log10 концентрации РНК ВГС  относительно исходного уровня (МЕ/мл) | До введения препарата  До введения препарата  8 часов  12 часов  0 часов  **Нед. 3**  MK-5172 400 мг N=5  MK-5172 600 мг N=5  MK-5172 800 мг N=5  2 часа  8 часов  12 часов  До введения препарата  12 часов  До введения препарата  До введения препарата  **День 6**  **День 5**  **День 1**  **День 2**  **День 3**  **День 4**  12 часо  2 часа  До введения препарата  **Мес. 2**  **Мес. 1**  **День 15**  **День 12**  **День 10**  **День 9**  **День 8**  **День 7** |
| Время | |
| **Примечание:**  Пациенты с GT3. Данные по применению плацебо были объединены во всех панелях из обоих генотипов (GT1 и GT3).  Значения ниже ПКО (обнаружена РНК ВГС < 25 МЕ/мл) были подставлены как 0,5\* (ПКО+ПО).  Значения ниже ПО (РНК ВГС не обнаружена) были рассчитаны с использованием 0,5\*ПО. | |

Замены в аминокислотах 168, 156, 56 и 155 наблюдались у > 10 % пациентов, применявших гразопревир; аминокислотные варианты также наблюдались в других позициях, однако изучение последовательностей в базе данных Genbank показало, что большинство из этих позиций обладали сильным полиморфизмом, и их роль в резистентности неясна. В целом не было заметной разницы с точки зрения типов RAV и распространенности RAV, отобранных по разным уровням дозы в пределах каждого генотипа. RAV в аминокислотах 168, 156, 56 и 155 чаще встречались у пациентов с GT1a по сравнению с GT1b (например, в 168: 65 % по сравнению с 52 % при GT1b; в 156: 26,9 % по сравнению с 19 %; в 56: 26,9 % по сравнению с 9,5 %; в 155: 23 % по сравнению с 19 %) [2].

Анализ клональных последовательностей 13 образцов GT1a и 6 образцов GT1b показал, что RAV соответствовали тем, которые были идентифицированы с помощью популяционного анализа. Двойная мутация R155W/A156G, которая приводит к снижению чувствительности более чем в 3000 раз, не была обнаружена до точки последующего наблюдения через 2 месяца.

Самые частые исходные полиморфизмы:

* GT1a - при 80 (42 %), затем 122 (15 %), 168 или 170 (7,6 %)
* GT1b - при 56 (36 %) или 170 (32 %)
* GT3 при 166 (37,5 %)

Ни один из исходных полиморфизмов не влиял на вирусный ответ.

**Элбасвир**

В панели субгеномных клеточных линий репликона, которые содержали последовательности NS5A, почти все средние значения EC50 были в диапазоне 3-14 пМ, в частности GT1a (4 пМ), GT1b (3 пМ), GT2a (31L) (3 пМ), GT3a (14 пМ), GT4a (3 пМ), GT5a (1 пМ) и GT6d (3 пМ). EC50 была заметно выше для репликона GT2b (3,4 нМ), что было в значительной степени обусловлено аминокислотной заменой L31M в последовательности GT2 NS5A.

В присутствии 40 % NHS наблюдался 10‑кратный сдвиг в активности. В отношении репликонов, полученных из нескольких изолятов пациентов, значения EC50 для GT1a и GT1b были в диапазоне 3-10 пМ. Для GT2 значения варьировали от 0,003 до 20 нМ, что в значительной степени отражает присутствие 31M в GT2b. Для GT3a диапазон составлял от 3 пМ до 0,4 нМ с наименьшей активностью в отношении подтипов 3i и 3g, которые содержали RAV в позициях 28, 30 и 31. В разнообразном наборе подтипов GT4 и GT6 в большинстве изолятов наблюдались субпикомолярные значения EC50. Наименее восприимчивым был изолят GT6n, для которого EC50 составляла 2,7 нМ и в котором аминокислотные замены были обнаружены в позициях 28, 30 и 93. Диапазон для GT5a составлял от 0,4 до 1 часа дня [2].

Активность элбасвира также оценивали в сконструированных репликонах, кодирующих определенные RAV, в том числе из GT1a, GT1b и GT4a. RAV, вызываемые другими ингибиторами NS5A в GT1b, вызывали снижение активности EBR в < 20 раз, а значения EC50 составляли ≤ 50 пМ. Напротив, наиболее смещенные варианты в GT1a вызывали снижение активности на 2-3 log. Сниженная активность наблюдалась, в частности, в отношении замен Y93H в GT1a, GT1b, GT2a и GT3a. Дополнительными RAV в GT1a, которые снижали активность элбасвира, были L31M/V и Q30D/E/H/K/R. В GT2a, GT5a и GT6a наблюдалась сниженная активность в отношении замен в F/L28S/F и L31F [2].

Наличие полиморфа естественной резистентности 31M в GT2b вызывало резистентность к EBR. Аналогичные результаты были получены, когда для изучения определенной резистентности GT1a вместо стабильных репликонов использовали более быстрый анализ транзиторной вирусной инфекции.

В исследованиях селекции резистентности *de novo* РНК, выделенная из резистентных колоний, показала, что варианты встречаются преимущественно в позициях 28, 30, 31 и 93. Замены в Q30 и Y93 в основном отвечали за потерю активности в GT1a. Замены F28S, Y93H и Y93H в GT2a, GT2b и GT3a, соответственно, приводили к > 1000‑кратной потере активности в этих генотипах. Элбасвир обеспечивал более высокий генетический барьер для резистентности в GT1b и GT4a, где для возникновения резистентности, как правило, требовались изменения в 2 нуклеотидах. Замены, L28F и L31F, в GT5a и F28S и L31F в GT6 были основными вариантами, отвечающими за развитие резистентности.

Наблюдалась аддитивное или синергической действие с рибавирином, софосбувиром и гразопревиром.

В Исследовании с многократным приемом доз для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики MK-8742 (элбасвир) у мужчин, инфицированных вирусом гепатита C при монотерапии элбасвиром у пациентов мужского пола, инфицированных ВГС, максимальное снижение log10 концентрации РНК ВГС по сравнению с плацебо составило 4,41 МЕ/мл, что отмечалось при применении 50 мг/сут у пациентов с GT1. В GT1a и GT3 наибольшее снижение составило 3,95 МЕ/мл при 50 мг/сут и 2,27 МЕ/мл при 100 мг/сут, соответственно. Достоверные различия по сравнению с плацебо наблюдались только при применении 50 мг/сут и 100 мг/сут для GT3.

Исходный анализ резистентности был проведен у 44 пациентов, принимавших элбасвир, с использованием популяционного секвенирования, и была проведена оценка полиморфизмов в аминокислотных локусах, подверженных селекции резистентности к ингибиторам NS5A (включая EBR) (позиции 28, 30, 31, 58 и 93). У 7 пациентов была инфекция ВГС с исходными полиморфизмами в одном или нескольких локусах (2 GT1a, 2 GT1b и 3 GT3), со сниженной чувствительностью к EBR в репликонах ВГС [2].

**Рисунок 4-3.** Профили изменения относительно исходного уровня в log10 концентрации РНК ВГС у пациентов мужского пола с GT1 ВГС после многократного приема элбасвира/плацебо 1 р/сут в течение 5 дней.

|  |  |
| --- | --- |
| Изменение log10 концентрации РНК ВГС  относительно исходного уровня (МЕ/мл) | **Нед. 3**  GT1b (панель A): MK-8742 10 мг N=5  GT1b (панель B): MK-8742 50 мг N=5  GT1 a и b (панель C): MK-8742 5 мг N=5  GT1a (панель I): MK-8742 10 мг N=5  GT1a (панель J): MK-8742 40 мг N=5  GT1 a и b: плацебо N=6  2 мес после применения препарата  1 мес после применения препарата  через 3 недели после применения препарата  192 ч после применения препарата  120 ч после применения препарата  96 ч после применения препарата  72 ч после применения препарата  48 ч после применения препарата  До введения препарата  2 ч после применения препарата  4 ч после применения препарата  8 ч после применения препарата  12 ч после применения препарата  24 ч после применения препарата  36 ч после применения препарата  36 ч после применения препарата  12 ч после применения препарата  24 ч после применения препарата  8 ч после применения препарата  4 ч после применения препарата  2 ч после применения препарата  До введения препарата  До введения препарата  До введения препарата  **День 1**  **День 2**  **День 3**  **День 4**  **День 5**  **День 6**  **День 7**  **День 8**  **День 9**  **День 10**  **День 13**  **Мес. 1**  **Мес. 2** |
|  | Время |
| **Примечание:**  \* Значения ниже ПКО (обнаружена РНК ВГС < 25 МЕ/мл) были подставлены как 0,5\* (ПКО+ПО).  \* Значения ниже ПО (РНК ВГС не обнаружена) были рассчитаны с использованием 0,5\*ПО.  \* ПКО = 25 МЕ/мл, ПО = 3,8 МЕ/мл. | |

**Рисунок 4-4.** Профили изменения относительно исходного уровня в log10 концентрации РНК ВГС у пациентов мужского пола с GT3 ВГС после многократного применения элбасвира/плацебо 1 р/сут в течение 5 дней

|  |  |
| --- | --- |
| Изменение log10 концентрации РНК ВГС  относительно исходного уровня (МЕ/мл) | **Мес. 2**  **Мес. 1**  **Нед. 3**  **День 13**  96 ч после применения препарата  **День 10**  **День 9**  **День 8**  **День 7**  36 ч после применения препарата  **День 6**  **День 5**  **День 4**  **День 3**  36 ч после применения препарата  **День 2**  **День 1**  2 ч после применения препарата  2 ч после применения препарата  GT3 (панель E): MK-8742 10 мг N=5  GT3 (панель F): MK-8742 50 мг N=5  GT3 (панель G): MK-8742 5 мг N=5  GT3: плацебо N=2  До введения препарата  До введения препарата  До введения препарата  4 ч после применения препарата  8 ч после применения препарата  12 ч после применения препарата  24 ч после применения препарата  До введения препарата  4 ч после применения препарата  8 ч после применения препарата  12 ч после применения препарата  24 ч после применения препарата  48 ч после применения препарата  72 ч после применения препарата  120 ч после применения препарата  192 ч после применения препарата  через 3 недели после применения препарата  1 мес после применения препарата  2 мес после применения препарата |
|  | Время |
| **Примечание:**  \* Значения ниже ПКО (обнаружена РНК ВГС < 25 МЕ/мл) были подставлены как 0,5\* (ПКО+ПО).  \* Значения ниже ПО (РНК ВГС не обнаружена) были рассчитаны с использованием 0,5\*ПО.  \* ПКО = 25 МЕ/мл, ПО = 3,8 МЕ/мл. | |

***Вторичная фармакология***

Проведены два исследования интервала QTc, как показано. Все дозы принимались натощак, и в каждом исследовании было показано, что моксифлоксацин 400 мг является надлежащим положительным контролем.

В исследовании влияния однократной дозы на интервал QTc у здоровых взрослых пациентов геометрическое среднее значение AUC гразопревира после применения 1600 мг составляло 77 мкМ/ч, однако диапазон был очень широким (23-326 мкМ/ч). Значение Gmean Cmax составляло 14 мкМ в диапазоне от 5,46 до 44,6 мкМ. Заявитель не рассматривает возможные причины такого широкого диапазона у здоровых участников натощак. Однако средние геометрические значения AUC и Cmax GZR (оцененные по модели поп-ФК) у 950 пациентов с инфекцией ВГС с ФК данными в исследованиях III фазы составили 1,972 мкМ/ч и 0,228 мкМ/ч, соответственно, что указывает на то, что экспозиция, достигаемая при применении 1600 мг, значительно превышает ту, которая скорее всего будет характерна для пациентов с инфекцией ВГС.

Максимальное среднее отличие от плацебо в изменении интервала QTcF относительно исходного уровня имело место через 8 ч [-0,48 мс; 90 % ДИ (-2,54, 1,58)], что указывает на отсутствие увеличения интервала QTc в клинически значимой степени. Интервал QTc с поправкой на популяцию (QTCP) дал аналогичные результаты. Не было отмечено изменений в интервале QTcF ≥ 30 мс и ≤ 60 мс или > 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Было зарегистрировано 3 случая QTcF> 450 и ≤ 480 мс после применения гразопревира по сравнению с одним случаем после применения плацебо и 19 - после применения моксифлоксацина. Не было выявлено существенного влияния гразопревира на другие параметры ЭКГ.

*RAV при неэффективной терапии в клинических исследованиях II/III фазы*

В ходе процедуры также был обновлена информация о 31 случае вирусологической неэффективности при GT1/4 после 12‑недельной терапии элбасвира+гразопревира. Образцы были проанализированы с использованием популяционного секвенирования. Возникшие во время неэффективного лечения RAV к NS3 присутствовали у 17/31 пациентов (54,8 %). В FUW24 у 29/31 пациентов имелись последовательности NS3, а возникшие во время лечения RAV к NS3 были обнаружены у 6/29. На момент подтверждения неэффективности у 27 из 31 (87,1 %) пациентов имелись RAV к NS5A, возникшие во время лечения. На момент FUW24 29/31 участников имели последовательности NS5A, а RAV были обнаружены у 23/29 (79,3 %). На момент подтверждения неэффективности у 14/31 (45,2 %) пациентов имелись RAV к NS3 и NS5A, возникшими во время лечения. У четырех из 29 пациентов с последовательностями в FUW24 были RAV к NS3 и NS5A, возникшие во время лечения. Эти результаты указывают на относительно быстрое исчезновение возникших во время лечения RAV к NS3 и более медленное уменьшение RAV к NS5A, что согласуется с данными, представленными для других препаратов тех же классов [2].

При GT1a RAV к NS3, возникшие во время лечения, были обнаружены у 64 % пациентов, у которых констатировали вирусологическую неэффективность, тогда как по данным FUW24 они имели место у 22 %. RAV к NS5A, возникшие во время лечения, были обнаружены у 88 % пациентов с вирусологической неэффективностью (88 %), и большинство из них обнаруживались при FUW24 (87 %). Кроме того, у 56 % пациентов с GT1a были возникшие во время лечения RAV к NS3 и NS5A на момент подтверждения неэффективности, и у 17 % эти RAV сохранялись при FUW24. При GT1b возникшие во время лечения RAV к NS3 были обнаружены в 1/4 случаях вирусологической неэффективности, и RAV (Y56F и V107I) сохранялись до FUW24. RAV к NS5A, возникшие во время лечения, были обнаружены в 3/4 случаях вирусологической неэффективности и сохранялись на до FUW24. RAV к NS3, возникшие во время лечения, не были обнаружены при двух случаях вирусологической неэффективности при GT4, но в обоих случаях имели место RAV к NS5A, возникшие во время лечения, которые не были обнаружены при FUW24 [2]

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Одновременное применение данной комбинации с индукторами CYP3A или P-gp противопоказано, поскольку может уменьшить плазменные концентрации гразопревира и элбасвира, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта данной комбинации.

Одновременное применение данной комбинации с сильными ингибиторами CYP3A увеличивает плазменные концентрации элбасвира и гразопревира, и их одновременное применение не рекомендуется.

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

У пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К рекомендуется проводить тщательный мониторинг значений МНО в связи с тем, что функция печени может изменяться в течение лечения [2].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Эффективность гразопревира+элбасвира оценивалась в 2 плацебо-контролируемых исследованиях и 4 неконтролируемых исследованиях фазы 2 и 3 клинических исследования с участием 1401 пациента с хроническим вирусным гепатитом С генотипа (GT) 1, 4 или 6 с компенсированное заболевание печени (с циррозом или без него). При Обзоре 6 исследований (n=1373) была проведена оценка эффективности при генотипе 1 или 4. C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SCAPE и C-EDGE TE также включали субъектов с HCV-инфекцией генотипа 6 (n=28). Поскольку гразопревир+элбасвир не показан при инфекции генотипа 6, пациенты, имеющие генотип 6 ВГС, не включены в клинические исследования.

В этих исследованиях гразопревир+элбасвир вводили перорально один раз в день. Для испытуемых, получивших рибавирин (РБВ), доза РБВ рассчитывалась в зависимости от веса (менее 66 кг = 800 мг в день, от 66 до 80 кг = 1000 мг в день, от 81 до 105 кг = 1200 мг в день, более 105 кг = 1400 мг в день) внутрь в два приема во время еды. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был основной конечной точкой во всех исследованиях и определялся как ВГС. РНК меньше нижнего предела количественного определения (LLOQ) через 12 недель после прекращения лечения (SVR12). Значения сывороточной РНК ВГС измерялись во время этих клинических исследований с использованием COBAS AmpliPrep/COBAS. Тест Такмана на ВГС (версия 2.0) с LLOQ 15 МЕ РНК ВГС на мл, за исключением C-SCAPE где анализ имел LLOQ 25 МЕ РНК ВГС на мл [2, 26].

#### **4.3.1.1 Вирусный гепатит С**

Регистрационное исследование III фазы C-EDGE TN и C-EDGE КОИНФЕКЦИЯ продемонстрировало эффективность гразопревира+элбасвира у пациентов с хроническим вирусом гепатита С генотипа 1, ранее не получавших лечения. Инфекция с циррозом печени или без него была продемонстрирована в тестах C-EDGE TN и C-EDGE COINFECTION.

C-EDGE TN представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов, ранее не получавших лечения, с вирусом гепатита С генотипа 1 или 4 с циррозом печени или без него. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 для гразопревира+элбасвира в течение 12 недель (группа немедленного лечения) или плацебо в течение 12 недель с последующим открытым исследованием лечения гразопревира+элбасвира в течение 12 недель (группа отсроченного лечения). Среди пациентов с инфекцией GT1, рандомизированных в группу немедленного лечения, средний возраст составил 55 лет (диапазон: от 20 до 78); 56% испытуемых были мужчинами; 61% были белыми; 20% были чернокожими или афроамериканцами; 8% были латиноамериканцами или испанцами; средний индекс массы тела составил 26 кг/м2. У 72% исходный уровень РНК ВГС превышал 800 000. МЕ на мл; у 24% был цирроз печени; 67% имели аллели IL28B, отличные от C/C (CT или TT); и 55% имели генотип 1а и 45% имели хроническую инфекцию ВГС генотипа 1b. C-EDGE COINFECTION представляло собой открытое одиночное исследование с участием ранее не получавших лечения пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с инфекцией генотипа 1 или 4 с циррозом печени или без него. Испытуемые получали гразопревир+элбасвир за 12 недель. Среди субъектов с инфекцией генотипа 1 средний возраст составлял 50 лет (диапазон: от 21 до 71 года); 85% испытуемых были мужчинами; 75% были белыми; 19% были чернокожими или афроамериканцами; 6% были латиноамериканцами или испанцами; средний индекс массы тела составил 25 кг/м2; У 59% исходный уровень РНК ВГС превышал 800 000 МЕ на мл; у 16% был цирроз печени; 65% имели аллели IL28B, отличные от C/C (CT или TT); и 76% имели генотип 1а, 23% имели генотип 1b и 1% имели генотип 1 –другая хроническая инфекция ВГС [12, 19].

C-EDGE TE представляло собой рандомизированное открытое сравнительное исследование с участием пациентов с инфекцией генотипа 1 или 4, с циррозом печени или без него, с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 или без нее, у которых предшествующая терапия PegIFN + RBV оказалась неэффективной. Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в одну из следующих групп лечения: гразопревир+элбасвир в течение 12 недель, гразопревир+элбасвир + RBV в течение 12 недель, гразопревир+элбасвир в течение 16 недель или гразопревир+элбасвир+ RBV в течение 16 недель. Среди субъектов с инфекцией генотипа 1 средний возраст составлял 57 лет (от 19 до 77 лет); 64% испытуемых были мужчинами; 67% были белыми; 18% были чернокожими или афроамериканцами; 9% были латиноамериканцами или испанцами; средний индекс массы тела составил 28 кг/м2; 78% имели исходный уровень РНК ВГС. более 800 000 МЕ/мл; у 34% был цирроз печени; 79% имели аллели IL28B, отличные от C/C (CT или TT); и 60% имели генотип 1а, 39% имели генотип 1b и 1% имели генотип 1 – другая хроническая инфекция ВГС. Результаты лечения гразопревиром+элбасвиром с рибавирином в течение 12 недель. недель или без RBV в течение 16 недель не показаны, поскольку эти схемы не рекомендуются пациентам с генотипом 1, ранее принимавшим PegIFN/RBV [19,27].

Таким образом, в течение 12 недель терапии гразопревира+элбасвира без рибавирина был достигнут УВО12 у 100% как пациентов, инфицированных GT1b, так и пациентов с предыдущим рецидивом PR, тогда как в течение 16 недель терапии гразопревира+элбасвира с рибавирином были достигнуты высокие показатели УВО (94–100%) при отсутствие вирусологических неудач независимо от статуса цирроза печени, предшествующего лечения или наличия NS5A RAS [18].

В исследовании C SWIFT пациенты с HCV GT1 и GT3, не страдающие циррозом или циррозом печени, ранее не инфицированные вирусом гепатита С, получали комбинацию GZR (100 мг QD)/EBR (50 мг QD) и софосбувира 400 мг QG [18]. Пациенты с GT1 без цирроза были рандомизированы на 4 (n = 31) или 6 недель (n = 30), тогда как пациенты с циррозом GT1 были рандомизированы на 6 (n = 20) или 8 недель (n = 21). Пациенты GT3 без цирроза были рандомизированы на 8 (n = 15) или 12 недель (n = 14), а пациенты с циррозом печени (n = 12) были распределены на 12 недель лечения [10, 18].

Частота УВО12, измененная при анализе назначения лечения (были исключены четыре пациента, прекративших лечение по причинам, отличным от вирусологической неудачи), составила 33% и 87% у пациентов GT1 без цирроза, получавших лечение в течение 4 и 6 недель соответственно, и 80% и 94% у пациентов с циррозом печени GT1 лечение длилось 6 и 8 недель соответственно. Всего у 20 пациентов развился рецидив в 4-недельной группе, у восьми пациентов в обеих 6-недельных группах (четыре пациента без цирроза печени и четыре пациента с циррозом печени) и у одного пациента в 8-недельной группе. Частота УВО12, измененная при назначении лечения (одно досрочное прекращение лечения по причинам, отличным от вирусологической неудачи), составила 93% и 100% у пациентов с циррозом GT3, получавших лечение в течение 8 и 12 недель соответственно, и 91% у пациентов с циррозом GT3, получавших лечение 12 недель. У одного пациента случился рецидив в 8-недельной группе. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, утомляемость и тошнота. Только у двух пациентов наблюдались серьезные нежелательные явления (СНЯ), один пациент прекратил лечение на 4-й неделе из-за В-клеточной лимфомы, и ни один пациент не умер. Таким образом, сокращение срока терапии комбинацией гразопревир/элбасвир+софосбувир до 6 недель или менее связано с более низкими показателями УВО у пациентов с GT1, наивных пациентов с циррозом и без цирроза. Тройная комбинация дает обнадеживающие результаты у пациентов, инфицированных GT3, ранее не подвергавшихся лечению пациентов с циррозом и без цирроза, получавших лечение в течение 8–12 недель в зависимости от стадии фиброза [9,17].

#### 4.3.1.2. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов

***Дети***

Оценка безопасности гразопревира+элбасвира у педиатрических пациентов в возрасте 12 лет и старше основана на данных открытого клинического исследования фазы 2b, в котором приняли участие 22 пациента, принимавших гразопревир+элбасвир в течение 12 недель. Наблюдаемые побочные реакции соответствовали тем, которые наблюдались при клинических исследованиях гразопревира+элбасвира у взрослых [11].

***ВИЧ-инфицированные пациенты***

Исследование C-EDGE фазы III подтвердило высокую эффективность (95% УВО) и хороший профиль безопасности (без отмены) перорального FDC гразопревир+элбасвир у 218 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включая 16% пациентов с циррозом печени, с ВГС GT1, GT4 и GT6, с сопоставимыми показателями ответа: 1. в других исследованиях у пациентов с моноинфекцией ВГС; 2. по всем подгруппам пациентов, включая чернокожих/афроамериканцев, а также пациентов с циррозом и без цирроза печени. Кроме того, не наблюдалось стойкой потери подавления ВИЧ и/или неэффективности антиретровирусной терапии. Это исследование подтвердило, что коинфекция ВИЧ не снижает эффективность комбинации гразопревир+элбасвир. Его следует назначать в течение 12 недель пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ, уделяя особое внимание выбору антиретровирусной терапии, чтобы избежать любого риска лекарственного взаимодействия [16, 4].

***Пациенты с почечной недостаточностью***

Было проведено исследование C-SURFER по изучению влияния почечной недостаточности на реакцию проводимой терапии — первое исследование III фазы полностью перорального режима лечения гепатита С у пациентов с ХБП 4/5 и инфекцией вируса гепатита С GT1 — было разработано и проведено для определения безопасности и эффективность гразопревира и элбасвира. ХБП 4 и ХБП 5 определялись как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; согласно уравнению «Модификация диеты при заболеваниях почек» [MDRD]-4) 15–29 мл/мин/1,73 м2 и рСКФ <15 мл/мин/1,73 м2. или на диализе, соответственно, и по крайней мере 20% пациентов не должны были зависеть от гемодиализа. Пациенты либо ранее не получали лечения ВГС, либо ранее получали интерферон.

В общей сложности 224 пациента были рандомизированы в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для получения гразопревира и элбасвира [группа немедленного лечения (ITG), n = 111] или плацебо [группа отсроченного лечения (DTG), n = 113), что позволило провести слепое сравнение НЯ; 11 пациентов, получавших лечение, были распределены в группу интенсивной терапии. Через 4 недели наблюдения (16-я неделя исследования) пациенты, получавшие DTG, начали лечение гразопревир+элбасвир. В целом, 76% были зависимы от гемодиализа, 52% имели инфекцию ВГС GT1a, 80% ранее не лечились ВГС, 6% страдали циррозом печени и 46% были афроамериканцами. Из 122 пациентов, получавших гразопревир и элбасвир, 6 были исключены из первичного анализа эффективности по невирусологическим причинам. УВО12 в группах ITG/интенсивной ФК составил 99% (115/116), с одним рецидивом через 12 недель после окончания лечения. Ни один из пациентов в группе ITG/интенсивной ФК и 4% в группе DTG не прекратили лечение из-за нежелательного явления. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, тошнота и усталость, возникавшие с одинаковой частотой у пациентов, получавших активные препараты и плацебо. Таким образом, применение GZR/EBR один раз в день в течение 12 недель было высокоэффективным с низкой частотой нежелательных явлений у пациентов, инфицированных HCV GT1, с ХБП 4/5 стадии [15].

***Пациенты, употребляющие инъекционные наркотики, получающие терапию опиоидными агонистами***

Эффективность гразопревир+элбасвира была хорошо оценена в исследовании III фазы включающем в общей сложности 301 пациента, получавший терапию опиоидными агонистами (ОАТ; метадон в 79% или бупренорфин в 21%), которые были рандомизированы (2:1) в C-EDGE CO-STAR, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Характеристики пациентов были следующими: средний возраст 47 лет, 76% мужчины, 12% чернокожие, 76% GT1a, 21% цирроз печени и 7% коинфекция ВИЧ. ITG получала гразопревир+элбасвир в течение 12 недель, тогда как DTG получала плацебо в течение 12 недель, за которыми следовали 12 недель открытого гразопревир+элбасвир. Примечательно, что использование непрописанных лекарств контролировалось с помощью скрининга мочи на наркотики, но не исключало участия в исследовании. Приверженность лечению была высокой в обеих группах. В ITG 99% (199/201) завершили 12-недельное лечение, несмотря на то, что у 79% были доказательства употребления наркотиков (амфетамины 16%, бензодиазепины 39%, каннабиноиды 40%, кокаин 19% и опиоиды 41%) во время лечения. В ITG при модифицированном лечении по назначению УВО12 был достигнут в 95,5% (189/198) в целом: 96,1%, 96,6%, 100% и 60% у пациентов с ВГС GT1a, GT1b, GT4 и GT6 соответственно, хотя число пациентов с GT4 (11) и GT6 (5) было ограничено. Всего у 12 пациентов не удалось достичь УВО12 (вирусологические неудачи у семи, прекращение лечения у двух, пропущенные визиты у трех). Все случаи вирусологической неудачи (4/201, 2%) были выявлены после завершения терапии. У пяти пациентов произошло повторное инфицирование ВГС после достижения УВО12. При сравнении ITG и DTG о ≥1 нежелательном явлении сообщили 83% в обеих группах. Обе группы сообщили о серьезных нежелательных явлениях в 4% случаев, включая одну смерть в группе отсроченного лечения во время приема плацебо. О нежелательных явлениях, связанных с приемом лекарств, сообщили 41% ITG против 34% DTG. В общей популяции наиболее распространенными нежелательными явлениями были усталость (20%), головная боль (15%), тошнота (12%) и диарея (12%). После нормализации во время терапии не наблюдалось повышения АЛТ/АСТ, превышающего верхнюю границу нормы более чем в пять раз. Таким образом, эти данные показывают, что гразопревир/элбасвир безопасен и высокоэффективен у пациентов с хроническим ВГС GT1, GT4 или GT6, получающих ОАТ, и поддерживает усилия по устранению препятствий для доступа к лечению ВГС для потреблителей инъекционных наркотиков ПИН [14,13].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Данные о безопасности были получены на основании 3 плацебо-контролируемых исследований и 7 неконтролируемых исследований. Клинические исследования фазы 2 и 3 с участием примерно 2000 пациентов с хроническим гепатитом С. компенсированное заболевание печени (с циррозом или без него). В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) были усталость и головная боль. Менее 1% пациентов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, имели серьезные побочные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1 % субъектов получавшие гразопревир+элбасвир с рибавирином или без него, лечение было окончательно прекращено из-за побочных реакций. Частота серьезных побочных реакций и случаев прекращения лечения из-за побочных реакций у пациентов с компенсированным циррозом печени была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза печени. При исследовании элбасвира/гразопревира с рибавирином наиболее частые побочные реакции на комбинированную терапию элбасвир/гразопревир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности препарата. рибавирин.

#### 4.3.2.1. Нежелательные явления

В шести исследованиях фазы III оценивалась комбинированная терапия гразопревир и элбасвир среди 1687 пациентов. Из шести исследований фазы III в 1 исследовании (P052) исследуемый препарат вводили в виде двух отдельных таблеток (гразопревир + элбасвир в группе немедленного лечения), а в 5 исследованиях (P060, P061, P062, P065 и P068) исследуемый препарат вводили в виде комбинация с фиксированными дозами (гразопревир/элбасвир). Тем не менее, исследования P062 и P065 продолжаются, и в текущей заявке представлены ограниченные данные о безопасности, которые обобщены отдельно. НЯ, связанные с лечением НЯ, случаи смерти/серьезные НЯ (СНЯ), прекращение лечения из-за НЯ оценивались индивидуально. для других 4 исследований фазы III.

Нежелательные реакции перечислены ниже по классам систем органов и частоте их возникновения. Частоты определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) или очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 4-1.** Побочные реакции и их частота, зарегистрированные у пациентов, получавших гразопревир+элбасвир

| **Частота** | **Побочные реакции** |
| --- | --- |
| *Нарушения обмена веществ и питания* | |
| часто | снижение аппетита |
| *Психические расстройства* | |
| часто | бессонница, тревога, депрессия |
| *Расстройства нервной системы* | |
| Очень часто | головная боль |
| часто | головокружение |
| *Желудочно-кишечные расстройства* | |
| Часто | тошнота, диарея, запор, боли в верхней части живота, боли в животе. боль, сухость во рту, рвота |
| *Со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| часто | зуд, алопеция |
| *Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани* | |
| Часто | артралгии, миалгии |
| *Общие нарушения и состояния в месте введения* | |
| Очень часто | усталость |

#### 4.3.2.2. Лабораторные отклонения

В ходе контролируемых клинических исследований у пациентов, принимавших гразопревир+элбасвир, сообщалось об изменении таких лабораторных показателей как АЛТ и общий билирубин.

**Таблица 4-2***.* Изменения основных лабораторных параметров у пациентов, принимавших гразопревир+элбасвир.

|  |  |
| --- | --- |
| **Лабораторные параметры** | **Гразопревир/элбасвир\* N = 834 n (%)** |
| **АЛТ (МЕ/л)** |  |
| 5,1-10,0 × ULN (3 степень) | 6 (0,7%) |
| >10,0 × ULN (4 степень) | 6 (0,7%) |
| Общий билирубин (мг/дл) |  |
| 2,6-5,0 × ULN (3 степень) | 3 (0,4%) |
| >5,0 × ULN ( 4 степень) | 0 |
| **Примечание:** \*На основе объединенных данных пациентов, принимавших гразопревир/элбасвир в течение 12 недель без рибавирина  ULN: верхняя граница нормы согласно данным испытательной лаборатории. | |

В ходе клинических исследований препарата гразопревира+элбасвира с рибавирином или без него, независимо от продолжительности лечения, у <1% (13/1690) участников наблюдалось повышение уровня АЛТ от нормального уровня более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, как правило, на 8-й неделе лечения или после нее (среднее начало срок 10 недель, диапазон 6-12 недель). Эти поздние повышения АЛТ обычно протекали бессимптомно. Частота АЛТ повышения была выше у пациентов с более высокой концентрацией гразопревира в плазме. Продолжительность лечения не влияла на частоту позднего повышения АЛТ. Цирроз печени не был фактором риска позднего повышения АЛТ. Прекращений лечения из-за повышения АЛТ не было.

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Исследование ZEPHYR - многоцентровое проспективное обсервационное исследование использования и эффективности EBR/GZR в современной практике у пациентов с хроническим гепатитом С. Эти результаты основаны на данных о взрослых пациентах, получивших хотя бы одну дозу гразопревира+элбасвира в период с декабря 2017 года по июнь 2019 года в 67 французских больницах и клиниках.

В исследование было включено 478 пациентов. Полный набор анализа соответствовал 467 пациентам, которые соответствовали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения. Пол был сбалансированным, средний возраст составил 55,7 ± 13,3 года. Пациенты в основном не получали лечения (89,5%) и были инфицированы генотипом 1b (70,4%). Среди 75 пациентов с генотипом ВГС Gt1a у 56% была концентрация РНК ВГС ≥ 800 000 МЕ/мл. Стадия фиброза F3-F4 наблюдалась у 24,2%. Подгруппы были распределены среди 110 мигрантов (23,6%), 58 (15,3%), получающих лечение опиоидными агонистами, в том числе лиц, употребляющих инъекционные наркотики, 30 (6,8%) с хронической болезнью почек 3-5 стадии, 9 (1,9%) с наследственной болезнью почек. заболевание крови и 4 (0,9%) коинфицированы ВИЧ. Остальные 269 человек (58,7%) были включены в общую подгруппу. В целом устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения достиг 98,0% и оставался неизменным в зависимости от генотипа, значений РНК ВГС, стадии фиброза и интересующей подгруппы [5,6].

В рандомизированных контролируемых исследованиях HEPA-C с участием пациентов с хронической инфекцией ВГС комбинация элбасвир+гразопревир (EBR/GZR) продемонстрировала высокие показатели излечения и хороший профиль безопасности. В этом исследовании оценивалась эффективность и безопасность EBR/GZR с рибавирином и без него на реальной когорте пациентов с ВГС. Были проанализированы демографические, клинические и вирусологические данные и зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). Всего в исследование были включены 804 пациента. Большинство из них составляли мужчины (57,9%), средний возраст которых составлял 60 (диапазон 19–92) лет. Распределение генотипов (GT) составило GT 1 – 86,8% (1a – 14,3%; 1b – 72,5%); GT 4: 13,2% и 176 пациентов (21,9%) были циррозами. В целом, среди 588 пациентов, по которым имеются данные, 570 (96,9%) достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после лечения (УВО12). Частота УВО12 по генотипу составила GT 1a, 97,7%; ГТ 1б – 98,6%; и GT 4 — 98,1%. Никаких существенных различий в УВО12 в зависимости от стадии фиброза не наблюдалось [7].

Данные исследования в условиях реального применения (ZEPHYR, HEPA-C) также свидетельствуют о хорошей переносимости гразопревира+элбасвира в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелиро­вали с результатами ранее опубликованных клинических исследований и мета-анализов.

## Список литературы

1. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Zepatier. 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208261s002lbl.pdf>.
2. EMA. Zepatier: Assessment Report. 2016. https://www.ema.europa.eu/  
   en/documents/assessment-report/zepatier-epar-public-assessment-report\_en.pdf.
3. Smolders, E.J., Jansen, A.M.E., ter Horst, P.G.J. *et al.* Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. *Clin Pharmacokinet* **58**, 1237–1263 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00774-0>
4. Bell AM, Wagner JL, Barber KE, Stover KR. Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. Int J Hepatol. 2016;2016:3852126. doi: 10.1155/2016/3852126. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27403342; PMCID: PMC4925941.
5. Bronowicki JP, Miailhes P, Hanslik B, Ouzan D, Larrey D, Riachi G, Truchi R, Jouannaud V, Pospait D, Abergel A, Causse X, Perot S, Skrzypski J, De Hautecloque A, Spampinato A, Mariot P, Sogni P; Zephyr Study group. An observational, prospective, multicenter study on the utilization and effectiveness of elbasvir-grazoprevir treatment association for chronic hepatitis C in France (ZEPHYR study). Health Sci Rep. 2022 Dec 5;6(1):e619. doi: 10.1002/hsr2.619. PMID: 36479389; PMCID: PMC9721088.
6. Hernández-Conde M, Fernández I, Perelló C, et al. Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: results from the Spanish HEPA-C real-world cohort. *J Viral Hepat*. 2019; 26(1): 55-64.
7. Hernández-Conde M, Fernández I, Perelló C, Gallego A, Bonacci M, Pascasio JM, Romero-Gómez M, Llerena S, Fernández-Rodríguez C, Castro Urda JL, García Buey L, Carmona I, Morillas RM, García ND, Gea F, Carrión JA, Castellote J, Moreno-Planas JM, Piqueras Alcol B, Molina E, Diago M, Montoliu S, de la Vega J, Menéndez F, Sánchez Ruano JJ, García-Samaniego J, Rosales-Zabal JM, Anton MD, Badia E, Souto-Rodríguez R, Salmeron FJ, Fernández-Bermejo M, Figueruela B, Moreno-Palomares JJ, Calleja JL. Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: Results from the Spanish HEPA-C real-world cohort. J Viral Hepat. 2019 Jan;26(1):55-64. doi: 10.1111/jvh.13008. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30265418.
8. Daniëlle W M Pijnenburg, Minou van Seyen, Evertine J Abbink, Angela Colbers, Joost P H Drenth, David M Burger, Pharmacokinetic similarity demonstrated after crushing of the elbasvir/grazoprevir fixed-dose combination tablet for HCV infection, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 75, Issue 9, September 2020, Pages 2661–2665, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa230>.
9. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, Howe A, Huang HC, Li JJ, Hwang P, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. Hepatology. 2017;65:439–450.
10. Zarębska-Michaluk D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense. World J Gastroenterol. 2021 Mar 21;27(11):1006-1021. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.1006. PMID: 33776369; PMCID: PMC7985731.
11. Gonzalez-Peralta RP, Wirth S, Squires RH, Mutschler F, Lang T, Pawlowska M, Sluzewski W, Majda-Stanislawska E, Fischler B, Balistreri WF, Jonas MM, Blondet N, Rosenthal P, Alkhouri N, Romero R, Grandhi A, Castronuovo P, Caro L, Du L, Rosenbloom DIS, Haber BA. Elbasvir/grazoprevir in children aged 3-18 years with chronic HCV genotype 1 or 4 infection: a pharmacokinetic modeling study. Hepatol Commun. 2023 Feb 14;7(3):e0031. doi: 10.1097/HC9.0000000000000031. PMID: 36790337; PMCID: PMC9931032.
12. Kwo P., Gane E., Peng C., Pearlman B., Vireling J., Serfaty L., et al. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/– RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. J Hepatol 62(Suppl. 2): S673–S674
13. Aspinall E., Corson S., Doyle J., Grebely J., Hutchinson S., Dore G., et al. (2013) Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 57(Suppl. 2): S80–S89.
14. Dore G., Altice F., Litwin A., Dalgard O., Gane E., Shibolet O., et al. (2015) C-EDGE CO-STAR: efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy. Hepatology 62: 62A.
15. Roth D., Nelson D., Burchfeld A., Liapakis A., Silva M., Monsour H., et al. (2015) C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus GT genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease. Lancet 386: 1537–1545 (also published in EASL (2015). J Hepatol 62: S263).
16. Rockstroh J., Nelson M., Katlama C., Lalezari J., Mallolas J., Bloch M., et al. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a nonrandomised, open-label trial. Lancet HIV 2: e319–e327.
17. Vallet-Pichard A, Pol S. Grazoprevir/elbasvir combination therapy for HCV infection. Therap Adv Gastroenterol. 2017 Jan;10(1):155-167. doi: 10.1177/1756283X16671293. Epub 2016 Oct 17. PMID: 28286567; PMCID: PMC5330609.
18. Poordad F., Lawitz E., Gutierrez J., Evans B., Howe A., Feng H., et al. (2015) C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. J Hepatol 62(Suppl. 2): S192–S193.
19. Zeuzem S., Ghalib R., Reddy K., Pockros P., Ari Z., Zhao Y., et al. (2015) The phase 3 C-EDGE treatment-naïve (TN) study of a 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) in patients with chronic HCV genotype (GT) 1, 4 or 6 infection. J Hepatol 62(Suppl. 2): S213.
20. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Zepatier. 2019. <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_en.pdf>.
21. Choi DT, Puenpatom A, Yu X, Erickson KF, Kanwal F, El-Serag HB, Kramer JR. Effectiveness of Elbasvir/Grazoprevir in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States veterans population. Antiviral Res. 2020 Feb;174:104698. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104698. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862503; PMCID: PMC8724917.
22. Pijnenburg DWM, van Seyen M, Abbink EJ, Colbers A, Drenth JPH, Burger DM. Pharmacokinetic similarity demonstrated after crushing of the elbasvir/grazoprevir fixed-dose combination tablet for HCV infection. J Antimicrob Chemother. 2020 Sep 1;75(9):2661-2665. doi: 10.1093/jac/dkaa230. PMID: 32544221; PMCID: PMC7443725.
23. Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. Drug Saf. 2016 Jul;39(7):589-611. doi: 10.1007/s40264-016-0420-2. PMID: 27098247; PMCID: PMC4912979.
24. Kiang TKL. Clinical Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Elbasvir/Grazoprevir. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Oct;43(5):509-531. doi: 10.1007/s13318-018-0471-0. PMID: 29557529.
25. Feng HP, Caro L, Fandozzi C, Chu X, Guo Z, Talaty J, Panebianco D, Dunnington K, Du L, Hanley WD, Fraser IP, Mitselos A, Denef JF, De Lepeleire I, de Hoon JN, Vandermeulen C, Marshall WL, Jumes P, Huang X, Martinho M, Valesky R, Butterton JR, Iwamoto M, Yeh WW. Pharmacokinetic Interactions between the Hepatitis C Virus Inhibitors Elbasvir and Grazoprevir and HIV Protease Inhibitors Ritonavir, Atazanavir, Lopinavir, and Darunavir in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Mar 27;63(4):e02142-18. doi: 10.1128/AAC.02142-18. PMID: 30745392; PMCID: PMC6437487.
26. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. Gastroenterology. 2017;152(1):164.e4–175.e4.
27. Sulkowski M Mallolas J Bourliere M On-treatment viral response to MK-5172/MK-8742 plus RBV for 12 weeks in HCV/HIV-coinfected patients.*Top Antivir Med.* 2014; 22: 324-325
28. Australian public assessment report for Grazoprevir/Elbasvir.2017. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-grazoprevir-170515.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-GREL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат гразопревира+элбасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату гразопревира+элбасвира Зепатир® (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия ), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT- GREL, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата гразопревир+элбасвир. Поскольку лекарственный препарат DT-GREL является воспроизведенным препаратом (при этом, гразопревир относится к классу II по БКС, а элбасвир к IV), собственные доклинические исследования не проводились.

Гразопревир является ингибитором NS3/4A, фермента сериновой протеазы, кодируемого генотипами 1 и 4 ВГС. Эти ферменты необходимы для репликации вируса и служат для расщепления кодируемого вирусом полипротеина на зрелые белки, такие как NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Элбасвир является ингибитором NS5A, белка, необходимого для репликации вируса и сборки вирионов. Барьер развития резистентности к ингибиторам NS5A ниже, чем у другого класса ПППД- ингибиторов NS5B.

Для изучения гразопревира+элбасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Программа фармакологических исследований гразопревира+элбасвира включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены: эффективность комбинации гразопревира и элбасвира в подавлении резистентности  *in vitrо,* эффективность гразопревира *in vitro* на моделях клеточных культур на модели шимпанзе , а также активность элбасвира оценивали в репликонах генотипов ВГС, кодирующих определенные мутации

Фармакокинетические исследования показали, что после внутривенного введения гразопревира средний плазменный клиренс (CLp) у крыс и собак составил 27,8 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг, период полувыведения (t1/2) - 1,4 и 3,0 часа, а объем распределения в равновесном состоянии (Vdss) - 3,1 Л/кг и 0,7 л/кг у крыс и собак, соответственно. После перорального введения гразопревира биодоступность (F(%)) у обоих видов была низкой (12-13 %). У самок голландских кроликов, которым перорально вводили гразопревир в дозе 200 мг/кг, средние значения Cmax, Tmax и AUC0-∞ составляли 8,0 мкМ, 1,5 ч и 68 мкМ/ч, соответственно. У элбасвира у крыс, собак и макак, соответственно, фармакокинетические параметры всасывания представляли собой: умеренный плазменный клиренс (24 мл/мин/кг, 8,4 мл/мин/кг и 5,2 мл/мин/кг), объем распределения (5,0 л/кг, 3,0 л/кг и 2,7 л/кг) и период полувыведения (4,2, 7,7 и 16 часов). Биодоступность элбасвира при пероральном введении была низкой у крыс (3-9 %) и умеренной у собак (около 35 %) Распределение гразопревира в тканях было ограниченным, а радиоактивность локализовалась главным образом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и печени. В отдельном исследовании изучали концентрацию гразопревира в печени и плазме крови крыс в зависимости от времени при введении нескольких пероральных доз 5, 25 и 100 мг/кг. Отношение концентрации в печени к концентрации в плазме крови варьировало от прибл. 400 при концентрации в плазме менее прибл. 0,1 мкМ и снижалось до 5 при концентрации в плазме 51,1 мкМ, что свидетельствует о некотором насыщаемом процессе усвоения. Элбасвир активно распределялся в большинстве тканей, включая печень, но имел ограниченное распределение в головном мозге; было установлено, что элбасвир является субстратом P‑gp. Метаболизм гразопревира *in vivo* изучали у крыс, кроликов, собак и человека. Исследования показали, что у всех изученных доклинических видов как метаболизм, так и выведение с желчью интактного соединения способствовали выведению гразопревира. У всех изученных доклинических видов и у человека окислительный метаболизм был основным путем биотрансформации, и циркулирующие метаболиты практически отсутствовал. Метаболизм *in vitro* у разных видов был сходным, причем окислительный метаболизм был основным путем биотрансформации. В препаратах печени крыс, кроликов, собак и человека было идентифицировано 8 окислительных метаболитов. Метаболизм элбасвира *in vivo* после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг самцам крыс показал, что элбасвир выводился преимущественно в виде исходного соединения с желчью (20,1 %), мочой (16,2 %) и калом (20,2 %), что составляет в общей сложности 56,5 % от введенной дозы. После внутривенного введения элбасвира 1 мг/кг собакам с КЖП лишь небольшое количество (прибл. 4 %) дозы было выделялось в виде окислительных метаболитов М2 и М3 с желчью и калом собак. После перорального введения элбасвира в дозе 100 мг/кг интактным голландским кроликам большая часть дозы выводилась с калом (70 %), при этом лишь небольшое количество вещества, связанного с препаратом, выводилось с мочой (1 %). У доклинических видов (крысы WI, голландские кролики и собаки породы бигль) и основным путем выведения гразопревира были желчь и/или кал, тогда как с мочой выводилось небольшое количество препарата.

Выделение гразопревира с молоком крыс показало, что концентрация гразопревира в плазме крови самки варьировала от 3,81 до 22,3 мкМ, в молоке - от 1,70 до 31,7 мкМ. Соотношение концентраций в молоке и плазме крови самки варьировало от 0,538 до 0,866, т. е. гразопревир выделяется с молоком лактирующих крыс. Выведение элбасвира с молоком лактирующих крыс показало, что концентрация элбасвира в плазме крови и молоке самки через 2 часа составила 1,40 мкМ и 5,75 мкМ, соответственно, при соотношении концентрации в молоке и плазме крови 4,15. Результаты показали выделение элбасвира с молоком лактирующих крыс.

Токсикологическая программа исследования гразопревира+элбасвира включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Официальных исследований токсичности при однократном применении гразопревира и элбасвира не проводилось. Однако, в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R2), острая токсичность оценивалась по результатам исследований токсичности при многократном применении, в которых вводили пероральные дозы гразопревира до 500 мг/кг/сут у мышей, 1000 мг/кг/сут у крыс (с максимальной AUC0-24 ч при 200 мг/кг 2 р/сут, *т. е.* общую суточную дозу 400 мг/кг/сут) и до 600 мг/кг/сут у собак и до 1000 мг/кг у мышей, 1000 мг/кг внутривенно у крыс и 1000 мг/кг у собак у элбасвира. У этих видов признаков острой токсичности не наблюдалось.

Исследования токсичности при многократном введении гразопревира проводили мышах, крысах и собаках, включая исследования по определению диапазона пероральных доз продолжительностью до 3 месяцев на мышах, исследования токсичности продолжительностью до 6 месяцев на крысах и 9 месяцев на собаках. При применении 500 мг/кг/сут наблюдалось снижение массы тела у животных обоего пола, снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов у самок и увеличение общего числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов у самцов, незначительное увеличение числа эритроцитов и снижение других эритроидных параметров (средний объем эритроцитов, гемоглобин и концентрация гемоглобина), незначительное увеличение числа тромбоцитов у животных обоего пола по сравнению с контролем. При дозе 200 мг/кг/сут у самок наблюдалось снижение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов (-41 % оба параметра), а у самцов отмечалось незначительное увеличение числа тромбоцитов. При введении 100 мг/кг/сут изменения, обусловленные исследуемым препаратом, заключались в незначительном снижении общего числа лейкоцитов и лимфоцитов только у самок и незначительном повышении уровня холестерина у животных обоего пола и общего билирубина у 1 самца.

Элбасвир был изучен в ряде исследований токсичности при многократном введении на крысах и собаках продолжительностью до 6 месяцев и 9 месяцев, соответственно. R вводили перорально через зонд в дозе до 1000 мг/кг/день, что обычно считается подходящей предельной дозой [см. ICH M3(R2)]. NOAEL составлял 1000 мг/кг/день у мышей rasH2 WT (AUC0-24 ч = 120 (♀) и 182 (♂) μM/ч 4 недели) и крыс (AUC0-24 ч = 19,8 (♀) и 24,1). (♂) μM/hr 13 недель) перорально вводили дозы EBR в течение 1 и 6 месяцев соответственно.. У крыс неблагоприятные результаты включали увеличение частоты преходящего слюноотделения после введения дозы, небольшое увеличение среднего объема мочи (у самцов и самок) и снижение прибавки массы тела, связанное со снижением потребления пищи (у самцов) при всех исследованных уровнях дозы. NOAEL считался равным 1000 мг/кг/день у собак, которым перорально вводили дозы EBR в течение 3 (AUC0-24 ч = 19,3 μМ.ч при 13 неделях) и 9 (AUC0-24 ч = 16,6 μМ.ч при 26 неделях). недели) месяцев. Результаты, наблюдаемые у животных, которым вводили 1000 мг/кг, включали изменение цвета фекалий (из-за неабсорбированного тестируемого образца), нечастую жидкую рвоту, а у животных, которым вводили элбасвир в течение 9 месяцев, снижение прибавки массы тела, связанное с уменьшением потребления пищи. Кроме того, у всех животных, которым вводили 1000 мг/кг/день, наблюдалась вакуолизация лимфоидной ткани, связанной с кишечником (GALT) в желудке, тонкой и/или толстой кишке, нижнечелюстных и/или мезентериальных лимфатических узлах, желчном пузыре и/или селезенке. Одной и двум собакам вводили 25 мг/кг/день в течение 3 и 9 месяцев соответственно. Результаты характеризовались наличием в фолликулярных участках лимфоидной ткани повышенного количества крупных вакуолизированных клеток, морфологически соответствующих макрофагам, содержащих различное количество интрацитоплазматического клеточного детрита.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности гразопревира+элбасвира. Также не выявлено местно-раздражающего действия гразопревира+элбасвира.

Анализ токсичности гразопревира для материнского организма или онтогенетической токсичности, обусловленной исследуемым препаратом, показал ее отсуствие, и NOEL как для токсичности для материнского организма, так и для онтогенетической токсичности составила 200 мг/кг 2 р/сут. Эта доза обеспечивает системную экспозицию в плазме крови (AUC0-24 ч = 217 мкМ/ч) примерно в 110 раз выше таковой гразопревира у пациентов, инфицированных ВГС (100 мг). В предварительном исследовании онтогенетической токсичности беременным кроликам перорально вводили гразопревир в дозах 50 мг/кг/сут, 200 мг/кг/сут, 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг). Экспозиция ограничивалась 3,61 мкМ/ч и чрезмерная токсичность, обусловленная основой, наблюдалась в контроле и при дозе 200 мг/кг 2 р/сут из-за общего объема введенного ПЭГ (2 мл/кг/сут). Анализ фертильности крыс при применении элбасвира показал, что NOEL для показателей женской фертильности составляет 1000 мг/кг/сут. Нормой для показателей мужской фертильности считалось значение 300 мг/кг/сут, основанное на незначительном снижении среднего количества сперматозоидов. Потенциальную онтогенетическую токсичность элбасвира оценивали на кроликах после перорального введения в ДГ 7-20. В дни гестации 7-20 самкам вводили элбасвир в дозе 30, 100 или 1000 мг/кг/сут или только основу. Эффекты отсутствовали. Оценивали потенциальное воздействие гразопревира и элбасвира на развитие, рост, поведение, репродуктивные показатели и фертильность поколения F1 у крыс после перорального введения 25, 100 или 200 мг/кг 2 р/сут (общая суточная доза: 400 мг/кг) и 50, 300 или 1000 мг/кг/сут соответственно самкам F0. В поколениях F0 или F1 ни при одной из доз не было зарегистрировано случаев гибели или клинических признаков, обусловленных исследуемым препаратом.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-GREL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат гразопревира+элбасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату гразопревира+элбасвира Зепатир® (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия ), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах гразопревира+элбасвира у человека, полученные в исследованиях препарата Зепатир®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-GREL пока не проводилось.

Гразопревир+элбасвир показан как препарат для лечения хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов.

Безопасность и эффективность элбасвир+гразопревира оценивались в 8 клинических исследованиях примерно на 1800 субъектах с генотипом (GT) 1, 3 или 4 хронического гепатита С (ХГС) с компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без него).

Применение гразопревира+элбасвира, у пациентов с вирусным гепатитом (1-а, 1b или 4-го генотипа) в возрасте старше 18 лет, в дозировке 100мг+50 мг вызывает угнетение репликации РНК вирусного гепатита С.

Профиль безопасности гразопревира+элбасвира оценивалась на основе трех плацебо-контролируемых исследований и семи неконтролируемых клинических исследований фаз 2 и 3 с участием примерно 2000 пациентов с хроническим гепатитом С.

Большое количество данных указывает на то, что гразопревир+элбасвир обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникновения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных).

На основании данных по безопасности, полученных из отдельных клинических исследова­ний, а также объединенных анализов результатов, касающихся безопасности можно сделать вывод о том, что пероральный прием гразопревира+элбасвира обычно хорошо переносится пациентами с вирусным гепатитом С, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с антиретровирусными препаратами. Зарегистрированные НЯ имеют в основном легкую или среднюю степень тяжести и, по всей видимости, не связаны с дозой препарата.

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) были усталость и головная боль. Менее 1% пациентов, получавших гразепревир+элбасвир с рибавирином или без него, имели серьезные побочные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Частота серьезных побочных реакций и случаев прекращения лечения из-за побочных реакций у пациентов с компенсированным циррозом печени была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза печени. При исследовании элбасвира/гразопревира с рибавирином наиболее частые побочные реакции на комбинированную терапию элбасвир/гразопревир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности препарата рибавирин.

На сегодняшний день гразопревир+элбасвир является препаратом в доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более пяти лет.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-GREL, как и оригинального препарата Зепатир®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов гразопревира+элбасвира у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте их возникновения. Частоты определены следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) или очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях гразопревира+элбасвира в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении.

|  |  |
| --- | --- |
| **Частота** | **Побочные реакции** |
| *Нарушения обмена веществ и питания* | |
| часто | снижение аппетита |
| *Психические расстройства* | |
| часто | бессонница, тревога, депрессия |
| *Расстройства нервной системы* | |
| Очень часто | головная боль |
| часто | головокружение |
| *Желудочно кишечные расстройства* | |
| Часто | тошнота, диарея, запор, боли в верхней части живота, боли в животе. боль, сухость во рту, рвота |
| *Со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| часто | зуд, алопеция |
| *Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани* | |
| Часто | артралгии, миалгии |
| *Общие нарушения и состояния в месте введения* | |
| Очень часто | усталость |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме гразопревира+элбасвира не отмечено.

В исследовании по протоколу №CJ051125282 каждый доброволец получит по 2 приема гразопревира+элбасвира в разовой дозе 100мг+50 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности гразопревира+элбасвира и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.С целью обеспечения максимальной безопасности применения гразопревира+элбасвира у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся основанием для рассмотрения соотношения «риск-польза» при назначении гразопревира+элбасвира у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема гразопревира+элбасвира беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом гразопревира+элбасвира.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с гразопревиром+элбасвиром, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

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

### 5.3.2. Противопоказания

* повышенная чувствительность к элбасвиру, газопревиру или любому другому из компонентов лекарственного препарата;
* у пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенями тяжести;
* одновременное применение с ингибиторами полипептида 1В, транспортирующего органические анионы (ОАТР1В), такими как рифамипицин, атазановир, дарунавир, лопинавир, саквинавир, типранавир, кобицистат или циклоспорин;
* одновременное применение с препаратами атазановир/ритонавир, дарунавир/ ритонавир, лопинавир/ ритонавир, саквинавир/ ритонавир, типранавир/ ритонавир, элвитегравир /кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат;
* одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 3А (CYP3A) или Р-гликопротеина (P-gp), такими как эфавиренз, фенитоин, карбамазепин, бозентан, этравирин, модафинил и препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum);
* дефицит лактазы, непереносимоть галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
* детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

**С осторожностью**

* Не рекомендуется одновременно применять с сильными ингибиторами СУРЗА, такими как кетоконазол.
* Не следует применять одновременно со следующими препаратами: дабигатрана лексилат, антаонисты витамина К, аторвастатин, розувасгатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, сунитиниб.
* Рекомендуется с осторожностью применять гразопревир+элбасвир у пациентов с конфекцией и ВГВ (вирус гепатита В).

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

В доклинических исследованиях на крысах и кроликах не наблюдалось влияние на развитие при экспозициях гразопревира и элбасвира, превышающих рекомендованную клиническую дозу у людей. В связи с отсутствием достаточных данных и строго контролируемых исследований по применению препарата у беременных женщин гразопревир+элбасвир следует использовать во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**Грудное вскармливание**

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

**Фертильность**

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

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Терапию гразопревиром+элбасвиром должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ВГС.

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой следует проглатывать целиком. Рекомендованная доза препарата – одна таблетка один раз в день. В таблице приведены рекомендованные режимы и продолжительность терапии.

**Таблица 5-2.** Рекомендации по режиму дозирования и длительности приема препарата гразопревир+элбасвир для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным циррозом или без цирроза печени (только класс А по классификации Чайлд-Пью).

| **Генотип ВГС** | **Терапия и ее длительность** |
| --- | --- |
| 1а | Препарат гразопревир+элбасвир в течение 12 недель.  Применение препарата гразопревир+элбасвир в течение 16 недель совместно с рибавирином1 следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000(МЕ/мл и/или при наличии полиморфизмов NS5A, вызывающих по меньшей мере 5-кратное снижение активности элбасвира, для минимизации риска неэффективности лечения |
| 1b | Препарат гразопревир+элбасвир в течение 12 недель (Длительность терапии 8 недель может быть рассмотрена Для пациенток с генотипом 1b2, ранее не получавших терапию, и при отсутствии значительных признаков фиброза или цирроза3) |
| 3 | Препарат гразопревир+элбасвир с софосбувиром в течение 12 недель4 |
| 4 | Препарат гразопревир+элбасвир в течение 12 недель.Применение препарата гразопревир+ элбасвир в течение 6 недель совместно с рибавирином1 следует рассматривать для лечения пациентов с исходной концентрацией РНК ВГС > 800000 МЕ/мл для минимизации риска неэффективности лечения. |
| **Примечание:**  1 В клинических исследованиях доза рибавирина была рассчитана в зависимости от массы тела (<66 кг - 800 мг/день, от 66 до 80 кг -1000 мг/день, от 81 до 105 кг - 1200 мг/день> 105 кг - 1400 мг/день) и разделена на две дозы, принимавшиеся вместе с пищей.)  2 Включая пациентов с известными подтипами генотипа 1, отличных от 1а и 1b  3Пациенты без клинически значимых признаков фиброза или цирроза по результатам биопсии печени (METAVIR F0-F2) или по результатам неинвазивных исследований  4 Пациенты, ранее не получавшие терапию | |

**Пропуск дозы**

В случае пропуска дозы препарата в срок до 16 часов от обычного времени приема необходимо принять препарат как можно скорее. Следующую дозу препарата необходимо принять в обычное время. Если прошло более 16 часов от обычного времени приема препарата, не принимать пропущенную дозу. Следующую дозу принять в обычное время. Нельзя применять двойную дозу. В случае развития рвоты в течение 4 часов после приема препарата дополнительную таблетку можно принять не позднее, чем за 8 часов до приема следующей дозы. Если рвота развивается позже, чем через 4 часа после приема препарата, прием дополнительной дозы не требуется.

**Применение у особых групп пациентов**

*Дети* *(≤18 лет)*

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

*Пожилые пациенты (≥65 лет)*   
 Нет необходимостив коррекции дозы у пожилых пациентов.

*Почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности*

Коррекция дозы не требуется при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести (включая пациентов на гемодиализе и перитониальном диализе).

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

Безопасность и препарата гразопревир+элбасвир не была установлена у реципиентов трансплантата печени.

### 5.3.5. Побочное действие

***Резюме профиля безопасности***

Безопасность препарата гразопревир+элбасвир оценивали на основании 3 плацебо-контролируемых исследований и 7 неконтролируемых клинических исследований 2 и 3 фазы с участием приблизительно 2000 пациентов, с хроническим гепатитом С и имеющих компенсированное заболевание печени (с циррозом или без него).   
В клинических исследованиях наиболее частыми сообщенными нежелательными реакциями (частота более 10%) были утомляемость и головная боль. У менее 1% пациентов, получавших препарат гразопревир+элбасвир совместно с рибавирином или без него, были серьезные нежелательные реакции (боль в животе, транзиторная ишемическая атака и анемия). Менее 1% пациентов, получавших препарат гразопервир+элбасвир совместно с рибавирином или без него, полностью прекратили лечение из-за развития нежелательных реакций. Частота развития серьезных нежелательных реакций и прекращения приема препарата из-за развития нежелательных реакций у пациентов с компенсированным циррозом была сопоставима с таковой у пациентов без цирроза.   
При исследовании совместного применения элбасвира+гразопревира с рибавирином наиболее часто развивавшиеся нежелательные реакции при комбинированной терапии элбасвир+гразопревир + рибавирин соответствовали известному профилю безопасности рибавирина.

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

*Нарушения со стороны обмена веществ*: часто - снижение аппетита.

*Нарушения психики*: часто - бессонница, тревожность, депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы*: очень часто - головная боль; часто - головокружение.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы*: часто - тошнота, диарея, запор, боль в верхних отделах живота, боль в животе, сухость во рту, рвота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: часто - зуд, алопеция.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы*: часто - артралгия, миалгия.

*Общие реакции*: очень часто - усталость; часто - слабость, раздражительность.

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Отклонение лабораторных показателей от нормы***

Изменения выбранных лабораторных показателей описаны в таблице.

**Таблица 5-3.** Отклонения выбранных показателей от нормы, развившиеся после начала лечения

|  |  |
| --- | --- |
| **Лабораторные параметры** | **Гразопревир+элбасвир1**  **N=834 n (%)** |
| **АЛТ (МЕ/л)** |  |
| 5,1-10,0 ×ВГН2 (Степень 3) | 6 (0,7%) |
| >10,0×ВГН (Степень 4) | 6 (0,7%) |
| **Общий билирубин (мг/дл)** |  |
| 2,6-5,0×ВГН(Степень 3) | 3(0,4%) |
| >5,0×ВГН (Степень 4) | 0 |
| **Примечание:**  **1** На основании обобщенных данных для пациентов, принимавших гразопревир+элбасвир в течение 12 недель без рибавирина  2ВГН: Верхняя граница нормы в соответствии с лабораторией, проводившей исследование. | |

*Отсроченное повышение активности АЛТ в сыворотке*

Во время клинических исследований гразопревира+элбасвира с рибавирином или без рибавирина независимо от длительности терапии повышение активности АЛТ (от нормальных уровней до превышающих ВГН в 5 раз) наблюдалось у менее 1 % (13/690) пациентов в основном во время или после 8 недели терапии (среднее время начала развития составляло 10 недель, в диапазоне от 6 до 12 недель). Эти отсроченные повышения активности АЛТ обычно были бессимптомны. Большинство отсроченных повышений активности АЛТ разрешались с продолжением терапии или после завершения терапии. Частота отсроченного повышения активности АЛТ была выше у пациентов с высокой плазменной концентрацией гразопревира. Частота отсроченного повышения активности АЛТ не зависела от длительности терапии. Цирроз печени не являлся фактором риска для отсроченного повышения активности АЛТ. Повышение активности АЛТ до активности в 2,5-5 раз, превышающей ВГН, наблюдалось у менее 1% пациентов, получавших гразопревир+элбасвир с рибавирином или без рибавирина, прекращения терапии по причине таких повышений уровней АЛТ не потребовалось.

### 5.3.6. Передозировка

Данные о передозировке препаратом гразопревир+элбасвир у человека ограничены. Специфический антидот отсутствует. В случае передозировки рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента на наличие любых признаков или симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующую симптоматическую терапию. Гемодиализ не выводит элбасвир и гразопревир в связи с высоким сродством гразопревира и элбасвира к белкам плазмы.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Влияние других лекарственных препаратов на препарат гразопревир+элбасвир***

Гразопревир является субстратом лекарственных транспортеров ОАТР1В. Одновременное применение препарата гразопревира+элбасвира и ингибиторов ОАТР1В, которые могут привести к значительному увеличению плазменной концентрации гразопревира, противопоказано.

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

Одновременное применение препарата гразопревир+элбасвир с сильными ингибиторами CYP3A увеличивает плазменные концентрации элбасвира и гразопревира, и их одновременное применение не рекомендуется.

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

***Влияние препарата гразопревир+элбасвир на другие лекарственные препараты***

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

Элбасвир обладает минимальным ингибированием P-gp в кишечнике человека и не приводит к клинически значимому увеличению концентрации дигоксина (субстрат P-gp) при увеличении плазменной AUC на 11%. Гразопревир не является P-gp ингибитором на основании данных *in vitro.* Элбасвир и гразопревир не являются ингибиторами ОАТР1В у человека. На основании данных *in vitro* не ожидаются клинически значимые лекарственные взаимодействия с препаратом Зепатир® как с ингибитором других СYP энзимов, UGT1A1, эстераз (CES1, CES2, и CatA), транспортеров органических анионов (ОАТ)1 и ОАТЗ, транспортера органических катионов (ОСТ)2. На основании данных *in vitro* не исключается возможность гразопревира ингибировать белок-переносчик желчных кислот (BSEP). Маловероятно, что многократный прием элбасвира и гразопревира (на основании данных *in vitro)* приведет к индуцированию метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся посредством CYP изоформ.

***Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К***

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

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

Слабое ингибирование CYP3A гразопревиром может увеличивать концентрацию субстратов CYP3A. Также плазменные концентрации препаратов, которые являются субстратами CYP3A, могут уменьшаться при улучшении функции печени при терапии препаратами ППД, что связано с элиминацией ВГС. Следовательно, во время терапии может потребоваться тщательный мониторинг и коррекция дозы субстратов CYP3 А с узким терапевтическим индексом (например, ингибиторов кальциневрина) ввиду изменения концентраций лекарственных препаратов.

***Взаимодействия между препаратом гразопревир+элбасвир и другими лекарственными препаратами***

В Таблице 5-3 представлены установленные или потенциальные лекарственные взаимодействия. Стрелки "↑" (вверх) или "↓" (вниз) указывают изменение экспозиции, которое требует мониторинга или корректировки дозы препарата, или одновременное применение не рекомендуется или противопоказано. Клинически незначимые изменения экспозиции отмечены стрелкой "↔".

**Таблица 5-3.** Взаимодействие и рекомендации по применению с другими лекарственными препаратами

| **Лекарственный препарат по терапевтическим областям** | **Влияние на концентрацию лекарственного препарата. Отношение средних значений (90% доверительный интервал) для AUC, Сmax, С12 или С24 (вероятный механизм взаимодействия)** | **Рекомендации относительно одновременного применения с препаратом гразопревир+элбасвир** |
| --- | --- | --- |
| ***СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА*** | | |
| *Антагонисты Н2 рецепторов* | | |
| Фамотидин (20 мг однократно)/ элбасвир (50 мг однократно)/гразопревир (100 мг однократно) | ↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,92, 1,18) Сmax 1,11 (0,98, 1,26) С24 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,10 (0,95, 1,28) Сmax 0,89 (0,71, 1,11) С24 1,12 (0,97, 1,30) | Коррекции дозы не требуется |
| *Ингибиторы протонного насоса* | | |
| Пантопразол (40 мг один раз в сутки)/элбасвир (50мг однократно)/гразопревир (100 мг однократно) | ↔ Элбасвир AUC 1,05 (0,93, 1,18) Сmax 1,02 (0,92, 1,14) С24 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,96, 1,30) Сmax 1,10 (0,89, 1,37) С24 1,17 (1,02, 1,34) | Коррекции дозы не требуется |
| *Антациды* | | |
| Гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир | Коррекции дозы не требуется |
| ***АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Дигоксин (0,25 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↔ Дигоксин AUC 1,11 (1,02, 1,22) Сmax 1,47 (1,25, 1,73) (ингибирование P-gp) | Коррекции дозы не требуется |
| ***АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Дабигатрана этексилат | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↑ Дабигатран (ингибирование P-gp) | Концентрации дабигатрана могут повышаться при одновременном применении с элбасвиром, что также повышает риск развития кровотечения. Рекомендовано проведение клинического и лабораторного мониторинга. |
| Антагонисты витамина К | Взаимодействие не изучено. | Необходим тщательный мониторинг МНО при одновременном приеме антагонистов витамина К. Это необходимо в связи с изменением функции печени при лечении препаратом Зепатир®. |
| ***ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Карбамазепин  Фенитоин | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp) | Одновременное применение противопоказано |
| ***ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Кетоконазол | | |
| (400 мг внутрь один раз в сутки)/элбасвир (50 мг однократно) | ↔ Элбасвир AUC 1,80 (1,41,2,29) Сmax 1,29 (1,00, 1,66) С24 1,89 (1,37,2,60) | Одновременное применение не рекомендуется |
| (400 мг внутрь один раз в сутки)/гразопревир (100 мг однократно) | ↑ Гразопревир AUC 3,02 (2,42, 3,76) Сmax 1,13 (0,77, 1,67) (ингибирование CYP3A) |
| ***ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Рифампицин | | |
| (600 мг внутривенно однократно)/элбасвир (50 мг однократно) | ↔ Элбасвир AUC 1,22 (1,06, 1,40) Сmax 1,41 (1,18, 1,68) С24 1,31 (1,12, 1,53) | Одновременное применение противопоказано |
| (600 мг внутривенно однократно)/гразопревир (200 мг однократно) | ↑ Гразопревир AUC 10,21 (8,68, 12,00) Сmax 10,94 (8,92, 13,43) С24 1,77 (1,40,2,24) (ингибирование ОАТР1В) |
| (600 мг внутрь однократно)/ элбасвир (50 мг однократно) | ↔ Элбасвир AUC 1,17 (0,98, 1,39) Сmax 1,29 (1,06, 1,58) С24 1,21 (1,03, 1,43) |
| (600 мг внутрь однократно)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Гразопревир AUC 8,35 (7,38,9,45) Сmax 6,52 (5,16,8,24) С24 1,31 (1,12, 1,53) (ингибирование ОАТР1В) |
| (600 мг внутрь один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Гразопревир AUC 0,93 (0,75, 1,17) Сmax 1,16 (0,82, 1,65) С24 0,10 (0,07, 0,13) (ингибирование OATP1B и индукция CYP3A) |
| ***ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ*** | | |
| Монтелукаст (10 мг однократно)/гразопревир (200 мг однократно) | ↔ Монтелукаст AUC 1,11 (1,01, 1,20) Сmax 0,92 (0,81, 1,06) С24 1,39 (1,25, 1,56) | Коррекции дозы не требуется |
| ***АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА*** | | |
| Бозентан | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp) | Одновременное применение противопоказано |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГС*** | | |
| Софосбувир (400 мг однократно)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Софосбувир AUC 2,43 (2,12, 2,79) Сmax 2,27 (1,72,2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05, 1,21) Сmax 0,87 (0,78, 0,96) | Коррекции дозы не требуется С241,53 (1,43, 1,63) |
| ***СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ*** | | |
| Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)* | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp) | Одновременное применение противопоказано |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГВ и ВИЧ: НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ*** | | |
| Тенофовира дизопроксил фумарат | | |
| (300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир AUC 0,93 (0,82, 1,05) Сmax 0,88 (0,77, 1,00) С24 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Тенофовир AUC 1,34 (1,23, 1,47) Сmax 1,47 (1,32, 1,63) С241,29 (1,18, 1,41) | Коррекции дозы не требуется |
| (300 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Гразопревир AUC 0,86 (0,55, 1,12) Сmax 0,78 (0,51, 1,18) С24 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,09, 1,28) Сmax 1,14 (1,04, 1,25) С24 1,24 (1,10, 1,39) |
| (300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (100 мг один раз в сутки) | ↔ Тенофовир AUC 1,27 (1,20, 1,35) Сmax 1,14 (0,95, 1,36) С24 1,23 (1,09, 1,40) |
| Ламивудин Абакавир Энтекавир | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↔ Элбасвир ↔ Гразопревир ↔ Ламивудин ↔ Абакавир ↔ Энтекавир | Коррекции дозы не требуется |
| Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки) | Исследовалось взаимодействие с элвитегравиром/кобицистатом/эмтрицитабином/ тенофовира дизопроксил фумаратом (комбинированный препарате фиксированными дозами)  ↔ Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) Сmax 0,96 (0,90, 1,02) С24 1,19 (1,13, 1,25) |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) СРЕДСТВА: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ*** | | |
| Атазанавир/ритонавир | | Одновременное применение противопоказано |
| (300 мг один раз в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг один раз в сутки)/элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↑ Элбасвир AUC 4,76 (4,07,5,56) Сmax 4,15 (3,46, 4,97) С24 6,45 (5,51, 7,54) (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A) ↔ Атазанавир AUC 1,07 (0,98, 1,17) Сmax 1,02 (0,96, 1,08) С24 1,15 (1,02, 1,29) |
| (300 мг один раз в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг один раз в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Гразопревир AUC 10,58 (7,78, 14,39) Сmax 6,24 (4,42,8,81) С24 11,64 (7,96, 17,02) (комбинация ингибирования ОАТР1В и CYP3A) ↔ Атазанавир AUC 1,43 (1,30, 1,57) Сmax 1,12(1,01, 1,24) С24 1,23 (1,13,2,34) |
| Дарунавир/ритонавир | |  |
| (600 мг два раза в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир AUC 1,66 (1,35,2,05)  Сmax 1,67 (1,36,2,05) С24 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Дарунавир AUC 0,95 (0,86, 1,06) Сmax 0,95 (0,85, 1,05) С12 0,94 (0,85, 1,05) |
| (600 мг два раза в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг/два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Гразопревир AUC 7,50 (5,92,9,51) Сmax 5,27 (4,04,6,86) С24 8,05 (6,33, 10,24) (комбинация ингибирования ОАТР1В и CYP3A) ↔ Дарунавир AUC 1,11 (0,99, 1,24) Сmax 1,10 (0,96, 1,25) С12 1,00 (0,85, 1,18) |
| Лопинавир/ритонавир | |
| (400 мг дважды в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг два раза в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↑ Элбасвир AUC 3,71 (3,05,4,53) Сmax 2,87 (2,29, 3,58) С24 4,58 (3,72, 5,64) (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A)  ↔ Лопинавир AUC 1,02 (0,93, 1,13) Сmax 1,02 (0,92, 1,13) С12 1,07 (0,97, 1,18) |
| (400 мг два раза в сутки)/ [ритонавир](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2034.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (100 мг два раза в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Гразопревир  AUC 12,86 (10,25, 16,13) Сmax 7,31 (5,65, 9,45) С24 21,70 (12,99, 36,25) (комбинация ингибирования ОАТР1В и CYP3A)  ↔ Лопинавир  AUC 1,03 (0,96, 1,16) Сmax 0,97 (0,88, 1,08) С12 0,97 (0,81, 1,15) |
| Саквинавир/ритонавир Типранавир/ритонавир Атазанавир | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↑ Гразопревир (комбинация механизмов, включая ингибирование CYP3A) |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ*** | | |
| Эфавиренз | |  |
| (600 мг один раз в сутки)/элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↓ Элбасвир  AUC 0,46 (0,36, 0,59) Сmax 0,55 (0,41, 0,73) С24 0,41 (0,28, 0,59) (индукция CYP3A или P-gp)  ↔ Эфавиренз  AUC 0,82 (0,78, 0,86) Сmax 0,74 (0,67, 0,82) С24 0,91 (0,87, 0,96) | Одновременное применение противопоказано |
| (600 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↓ Гразопревир  AUC 0,17 (0,13,0,24) Cmax 0,13 (0,09, 0,19) С24 0,31 (0,25, 0,38) (индукция CYP3A или P-gp)  ↔ Эфавиренз  AUC 1,00 (0,96, 1,05) Сmax 1,03 (0,99, 1,08) С24 0,93 (0,88,0.98) |
| Этравирин | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A или P-gp) | Одновременное применение противопоказано |
| Рилпивирин (25 мг один раз в сутки)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 1,07 (1,00, 1,15) Сmax 1,07 (0,99, 1,16) С24 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Гразопревир  AUC 0,98 (0,89, 1,07) Сmax 0,97 (0,83, 1,14) С24 1,00 (0,93, 1,07)  ↔ Рилпивирин  AUC 1,13 (1,07, 1,20) Сmax 1,07 (0,97, 1,17) С24 1,16 (1,09, 1,23) | Коррекции дозы не требуется |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕНОСА ЦЕПИ ИНТЕГРАЗЫ*** | | |
| Долутегравир (50 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 0,98 (0,93, 1,04) Сmax 0,97 (0,89, 1,05) С24 0,98 (0,93, 1,03)  ↔ Гразопревир AUC 0,81(0,67, 0,97) Сmax 0,64 (0,44, 0,93) С24 0,86 (0,79, 0,93)  ↔ Долутегравир AUC 1,16 (1,00, 1,34) Сmax 1,22 (1,05, 1,40) С24 1,14 (0,95, 1,36) | Коррекции дозы не требуется |
| Ралтегравир | | |
| (400 мг однократно)/элбасвир (50 мг однократно) | ↔ Элбасвир  AUC 0,81 (0,57, 1,17) Сmax 0,89 (0,61,1,29) С24 0,80 (0,55, 1,16)  ↔ Ралтегравир AUC 1,02 (0,81, 1,27) Сmax 1,09 (0,83, 1,44) С12 0,99 (0,80, 1,22) | Коррекции дозы не требуется |
| (400 мг два раза в сутки)/ гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Г разопревир  AUC 0,89 (0,72, 1,09) Сmax 0,85 (0,62, 1,16) С24 0,90 (0,82, 0,99)  ↔ Ралтегравир AUC 1,43 (0,89, 2,30) Сmax 1,46 (0,78,2,73) С12 1,47 (1,09, 2,00) |
| ***ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) ПРЕПАРАТЫ: ПРОЧИЕ*** | | |
| Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (комбинированный препарат с фиксированными дозами) | | |
| Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/кобицистат (150 мг один раз в дизопроксил фумарат (300 мг один раз в сутки)/ элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (100 мг один раз в сутки) | ↑ Элбасвир AUC 2,18 (2,02, 2,35) (ингибирование CYP3A и ОАТР1В) ↑ Гразопревир AUC 5,36 (4,48, 6,43) Сmax 4,59 (3,70, 5,69) С24 2,78 (2,48, 3,1 1) (ингибирование CYP3A и ОАТР1В) ↔ Элвитегравир AUC 1,10 (1,00, 1,21) Сmax 1,02 (0,93, 1,1 1) С24 1,3 1 (1,1 1, 1,55) ↔ Кобицистат AUC 1,49 (1,42, 1,57) Сmax 1,39 (1,29,1,50)  Эмтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) Сmax 0,96 (0,90, 1,02) С24 1,19 (1,13, 1,25)  ↔ Тенофовир  AUC 1,18 (1,13, 1,24) Сmax 1,25 (1,14, 1,37) С24 1,20 (1,15, 1,26) Сmax 1,91 (1,77,2,05) С24 2,38 (2,19, 2,60) | Одновременное применение с препаратом Зепатир® противопоказано сутки)/ [эмтрицитабин](https://www.lsgeotar.ru/pharma_mnn/2584.html?XFrom=www.lsgeotar.ru) (200 мг один раз в сутки)/тенофовира |
| ***ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ*** | | |
| Аторвастатин | | |
| (20 мг однократно)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Аторвастатин  AUC 3,00 (2,42, 3,72) Сmax 5,66 (3,39, 9,45) (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP)  ↔ Гразопревир  AUC 1,26 (0,97, 1,64) Сmax 1,26 (0,83, 1,90) С24 1,11 (1,00, 1,23) | Доза аторвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир® |
| (10 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Аторвастатин  AUC 1,94 (1,63,2,33) Сmax 4,34 (3,10,6,07) С24 0,21 (0,17, 0,26) |
| Розувастатин | | |
| (10 мг однократно)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Розувастатин  AUC 1,59 (1,33, 1,89) Сmax 4,25 (3,25, 5,56) С24 0,80 (0,70, 0,91) (ингибирование интестинального BCRP)  ↔ Гразопревир  AUC 1,16 (0,94, 1,44) Сmax 1,13 (0,77, 1,65) С24 0,93 (0,84, 1,03) | Доза розувастатина не должна превышать суточную дозу 10 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир® |
| (10 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↑ Розувастатин  AUC 2,26 (1,89, 2,69) Сmax 5,49 (4,29, 7,04) С24 0,98 (0,84, 1,13) (ингибирование интестинального BCRP)  ↔ Элбасвир  AUC 1,09 (0,98, 1,21) Сmax 1,11 (0,99, 1,26) С24 0,96 (0,86, 1,08)  ↔ Гразопревир  AUC 1,01 (0,79, 1,28) Сmax 0,97 (0,63, 1,50) С24 0,95 (0,87, 1,04) |
| Флувастатин Ловастатин Симвастатин | Взаимодействие не исследовалось.  *Ожидается:* ↑ Флувастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP) ↑ Ловастатин (ингибирование CYP3A) ↑ Симвастатин (в основном в результате ингибирования интестинального BCRP и CYP3A) | Доза флувастатина, ловастатина или симвастатина не должна превышать суточную дозу 20 мг при одновременном применении с препаратом Зепатир® |
| Питавастатин (1 мг однократно)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Питавастатин  AUC 1,11 (0,91, 1,34) Сmax 1,27 (1,07, 1,52)  ↔ Гразопревир  AUC 0,81 (0,70, 0,95) Сmax 0,72 (0,57, 0,92) С24 0,91 (0,82, 1,01) | Коррекции дозы не требуется |
| Правастатин (40 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Правастатин  AUC 1,33 (1,09, 1,64) Сmax 1,28 (1,05,1,55)  ↔ Элбасвир  AUC 0,98 (0,93, 1,02) Сmax 0,97 (0,89, 1,05) С24 0,97 (0,92, 1,02)  ↔ Гразопревир  AUC 1,24(1,00, 1,53) Сmax 1,42 (1,00,2,03) С24 1,07 (0,99, 1,16) | Коррекции дозы не требуется |
| ***ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Циклоспорин (400 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 1,98 (1,84,2,13) Сmax 1,95 (1,84,2,07) С24 2,21 (1,98,2,47) ↑ Гразопревир  AUC 15,21 (12,83, 18,04) Сmax 17,00 (12,94, 22,34) С24 3,39 (2,82, 4,09) (частично в результате ингибирования ОАТР1В и CYP3A)  ↔ Циклоспорин  AUC 0,96 (0,90, 1,02) Сmax 0,90 (0,85, 0,97) С12 1,00 (0,92, 1,08) | Одновременное применение противопоказано |
| Микофенолата мофетил (1000 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 1,07 (1,00, 1,14) Сmax 1,07 (0,98, 1,16) С24 1,05 (0,97, 1,14)  ↔ Гразопревир  AUC 0,74 (0,60, 0,92) Сmax 0,58 (0,42,0,82) С24 0,97 (0,89, 1,06)  ↔ Микофеноловая кислота  AUC 0,95 (0,87, 1,03)  Сmax 0,85 (0,67, 1,07) | Коррекции дозы не требуется |
| Преднизон (40 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 1,17 (1,11, 1,24) Сmax 1,25 (1,16, 1,35) С24 1,04 (0,97, 1,12)  ↔ Гразопревир  AUC 1,09 (0,95, 1,25) Сmax 134 (1,10, 1,62) С24x 0,93 (0,87, 1,00)  ↔ Преднизон  AUC 1,08 (1,00, 1,17) Сmax 1,05 (1,00, 1,10)  ↔ Преднизолон  AUC 1,08 (1,01, 1,16) Сmax 1,04 (0,99, 1,09) | Коррекции дозы не требуется |
| Такролимус (2 мг однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Элбасвир  AUC 0,97 (0,90, 1,06) Сmax 0,99 (0,88, 1,10) С24 0,92 (0,83, 1,02)  ↔ Гразопревир  AUC 1,12 (0,97, 1,30) Сmax 1,07 (0,83, 1,37) С24 0,94 (0,87, 1,02)  ↑ Такролимус  AUC 1,43 (1,24, 1,64) Сmax 0,60 (0,52, 0,69) С12 1,70 (1,49, 1,94) (ингибирование CYP3A) | Рекомендуется проводить частый мониторинг концентраций такролимуса в цельной крови, изменения функции почек, а также нежелательных явлений, связанных с приемом такролимуса после начала его одновременного применения с препаратом Зепатир® |
| ***ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ*** | | |
| Сунитиниб | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↑ сунитиниб (возможно в результате ингибирования интестинального BCRP) | Одновременное применение препарата Зепатир® может увеличивать концентрации сунитиниба, что может приводить к увеличенному риску нежелательных явлений, связанных с сунитинибом. Использовать с осторожностью: возможно потребуется коррекция дозы. |
| ***ОПИОИДНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ*** | | |
| Бупренорфин/налоксон | | |
| (8 мг/2 мг однократно)/элбасвир (50 мг однократно) | ↔ Элбасвир  AUC 1,22 (0,98, 1,52) Сmax 1,13 (0.87, 1,46) С24 1,22 (0,99, 1,51)  ↔ Бупренорфин  AUC 0,98 (0,89, 1,08) Сmax 0,94 (0,82, 1,08) С24 0,98 (0,88, 1,09)  ↔ Налоксон  AUC 0,88 (0,76, 1,02) | Коррекции дозы не требуется  Сmax 0,85 (0,66, 1,09) |
| (8-24 мг/2-6 мг один раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Гразопревир  AUC 0,80 (0,53, 1,22) Сmax 0,76 (0,40, 1,44) С24 0,69 (0,54, 0,88)  ↔ Бупренорфин  AUC 0,98(0,81, 1,19) Сmax 0,90 (0,76, 1,07) |  |
| Метадон | | |
| (20-120 мг один раз в сутки)/элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↔ R-Метадон  AUC 1,03 (0,92, 1,15) Сmax 1,07 (0,95, 1,20) С24 1,10 (0,96, 1,26)  ↔ S-Метадон  AUC 1,09 (0,94, 1,26) Сmax 1,09 (0,95, 1,25) С24x 1,20 (0,98, 1,47) | Коррекции дозы не требуется |
| (20-150 годин раз в сутки)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ R-Метадон  AUC 1,09 (1,02, 1,17) Сmax 1,03 (0,96, 1,11)  ↔ S-Метадон  AUC 1,23 (1,12, 1,35) Сmax 1,15 (1,07, 1,25) |
| **ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА** | | |
| Этинилэстрадиол (ЕЕ)/Левоноргестрел (LNG) |  |  |
| (0,03 мг ЕЕ/0,15 мг LNG однократно)/элбасвир (50 мг один раз в сутки) | ↔ ЕЕ  AUC 1,01 (0,97, 1,05)  Сmax 1,10 (1,05, 1,16) ↔ LNG  AUC 1,14 (1,04, 1,24) Сmax 1,02 (0,95, 1,08) | Коррекции дозы не требуется |
| (0,03 мг ЕЕ/0,15 мг LNG однократно)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ ЕЕ  AUC 1,10(1,05, 1,14) Сmax 1,05 (0,98, 1,12)  ↔ LNG  AUC 1,23 (1,15, 1,32) Сmax 0,93 (0,84, 1,03) |
| ***ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ*** | | |
| Ацетат кальция (2668 мг однократно)/элбасвир (50 мг однократно)/гразопревир (100 мг однократно) | ↔ Элбасвир  AUC 0,92 (0,75, 1,14) Сmax 0,86 (0,71, 1,04) С24x 0,87 (0,70, 1,09)  ↔ Гразопревир  AUC 0,79 (0,68,0,91) Сmax 0,57 (0,40, 0,83) С24 0,77 (0,61,0,99) | Коррекции дозы не требуется |
| Севеламера карбонат (2400 мг однократно)/элбасвир (50 мг однократно)/гразопревир (100 мг однократно) | ↔ Элбасвир  AUC 1,13 (0,94, 1,37) Сmax 1,07 (0,88, 1,29) С24 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Гразопревир  AUC 0,82 (0,68, 0,99) Сmax 0,53 (0,37, 0,76) С24 0,84 (0,71,0,99) |
| ***СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Мидазолам (2 мг однократно)/гразопревир (200 мг один раз в сутки) | ↔ Мидазолам  AUC 1,34 (1,29, 1,39) Сmax 1,15(1,01, 1,31) | Коррекции дозы не требуется |
| ***СТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА*** | | |
| Модафинил | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:*  ↓ Элбасвир ↓ Гразопревир (индукция CYP3A и P-gp) | Одновременное применение  противопоказано |

### 5.3.8. Особые указания

**Повышение активности АЛТ**

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

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

* Следует проинформировать пациентов о необходимости безотлагательной консультации с лечащим врачом в случае приступа утомления, слабости, потери аппетита, тошноты и рвоты, желтухи или обесцвечивания кала.
* Следует рассмотреть необходимость отмены препарата гразопревир+элбасвир в случае, если активность АЛТ превышает ВГН более чем в 10 раз.
* Следует прекратить прием препарата гразопревир+элбасвир если повышение активности АЛТ сопровождается признаками или симптомами воспаления печени или увеличением концентрации конъюгированного билирубина, активности щелочной фосфатазы или значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Генотип-специфичная активность*

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

**Повторная терапия**

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

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Одновременное применение препарата гразопревир+элбасвир и ингибиторов ОАТР1В, противопоказано, поскольку это может значительно повысить концентрацию гразопревира в плазме крови.

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

Одновременное применение препарата гразопревир+элбасвир и сильных ингибиторов CYP3A повышает концентрации элбасвира и гразопревира, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

**Использование у пациентов с сахарным диабетом**

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

**Коинфекция ВГС и ВГВ**

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

**Вспомогательные вещества**

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

**Риски, связанные с совместным приемом рибавирина**

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

**Риски, связанные с совместным приемом софосбувира**

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

**Печеночная недостаточность**

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

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

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Маловероятно, что препарат гразопревир+элбасвир (принимаемый в монотерапии или в комбинации с рибавирином) будет влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать, что во время терапии препаратом гразопревир+элбасвир сообщалось о повышенной утомляемости.

Если гразопревир+элбасвир применяется совместно с софосбувиром, за данной информацией следует обратиться к инструкции по применению софосбувира.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безинтерфероновые схемы сочетают в себе различные противовирусные препараты прямого действия (ПППД), которые нацелены на основные вирусные белки, участвующие в цикле репликации вируса гепатита С (ингибиторы протеазы NS3/4A (гразопревир, симепревир или паритапревир, усиленный ритонавиром), нуклеоз(т)идные (софосбувир) и ненуклеоз(т)идные (дасабувир) ингибиторы полимеразы NS5B, ингибиторы комплекса репликации NS5A (даклатасвир, ледипасвир, элбасвир, велпатасвир). Комбинации двух или трех ПППД, назначаемые в течение 8–24 недель, достигают показателей устойчивого вирусологического ответа (УВО) более 90% при хорошей переносимости.

Проведенные исследования на животных продемонстрировали высокую безопасность действующего вещества. Официальных исследований токсичности при однократном применении гразопревира и элбасвира не проводилось При изучении хронической токсичности основные проявления токсичности включали снижение массы тела у животных, повышение уровня общего/прямого билирубина, дегенерацию эпителия почечных канальцев, незначительное увеличение размера гепатоцеллюлярных клеток у животных обоего пола и незначительное перипортальное гепатоцеллюлярное разжижение цитоплазмы, рвота, снижение эритроидных показателей, развивавшиеся только у отдельных видов животных или на фоне достаточно высоких значений экспозиции, не имевших клинической значимости в случае

Вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемого препарата, безопасны и хорошо изучены.

Гразопревир+элбасвир был одобрен в США с 2016 года и применяется для лечения вирусного гепатита С. Долгосрочные исследования гразопревира+элбасвира не выявили важных сигналов по безопасности или непредвиденных рисков, связанных с длительным применением препарата.

Препарат, в целом, отличается хорошей переносимостью. Проспективные обсервационные исследования в условиях реального применения (ZEPHYR, Hepa-C) также свидетельствуют о хорошей переносимости гразопревира+элбасвира в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелировали с результатами ранее опубликованных клинических исследований.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат гразопревира+элбасвира (препарат Зепатир®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-GREL, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 + 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату гразопревира+элбасвира - Зепатир®, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 50 мг (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Зепатир®, имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата гразопревира+элбасвира позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С и повысить её доступность.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

Не применимо.

1. EMA. Summary of Product Characteristics Zepatier (Grazoprevir/elbasvir). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)