

Способ применения и дозы препарата Эпклюза и лекарственное взаимодействие

Способ применения

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

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

1 табл. препарата Эпклюза® рекомендуется принимать 1 раз в сутки. Рекомендуемая продолжительность лечения при всех генотипах ВГС

Пациент	Продолжительность лечения
Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом	Эпклюза® в течение 12 нед Добавление рибавирина можно рассмотреть для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом
Пациенты с декомпенсированным циррозом	Эпклюза® + РБВ в течение 12 нед

в Включает пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и пациентов с рецидивом ВГС после пересадки печени (см. «Особые указания»).

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

Рекомендации по изменению дозы РБВ для совместного приема с препаратом Эпклюза® у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Пациент	Прием РБВ
Класс В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) цирроза печени у пациентов до трансплантации	1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥75 кг
Класс С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) цирроза печени у пациентов до трансплантации	Начальная доза составляет 600 мг, но может быть увеличена до 1000 мг/1200 мг (1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг) в случае хорошей переносимости. Если начальная

Классы В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) цирроза печени у пациентов после трансплантации

доза не является хорошо переносимой, то следует уменьшить дозу в соответствии с клиническими показаниями на основании концентрации гемоглобина

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

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

Пациентам следует знать о том, что в случае рвоты в течение 3 ч с момента приема препарата следует принять дополнительную таблетку препарата Эпклюдза®. Если рвота возникла более чем через 3 ч после приема препарата, дополнительную таблетку препарата Эпклюдза® принимать не нужно.

Если опоздание в приеме препарата Эпклюдза® составило менее 18 ч, пациенту следует принять очередную дозу как можно скорее, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата Эпклюдза® составило более 18 ч, пациенту следует подождать и прием следующей таблетки осуществить в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу препарата Эпклюдза®.

Взрослые пациенты, с предшествующей неудачей лечения режимом, включающим NS5A. Можно рассмотреть схему терапии Эпклюдза® + РБВ в течение 24 нед (см. «Особые указания»).

Пожилые пациенты. Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Почечная недостаточность. Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата Эпклюдза® не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, данные по безопасности ограничены. Препарат Эпклюдза® можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии недоступны.

Нарушение функции печени. Коррекция дозы препарата Эпклюдза® не требуется у пациентов с легкими, средними и тяжелыми нарушениями функции печени (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт). Безопасность и эффективность препарата Эпклюдза® оценивалась у пациентов с циррозом печени класса В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт, но не у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт.

Дети. Рекомендуемая доза препарата Эпклюдза® у подростков в возрасте от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг составляет одну таблетку (100 мг велпатасвира и 400 мг софосбувира) один раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи, в течение 12 недель. Эффективность и безопасность применения препарата Эпклюдза® у детей младше 6 лет или с массой тела менее 30 кг не установлена. Данные отсутствуют.

Взаимодействие

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

Возможное влияние препарата Эпклюдза® на другие ЛС

Велпатасвир является ингибитором переносчика P-гр и BCRP, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 и OATP1B3. Одновременное применение препарата Эпклюдза® с лекарственными препара-

тами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию таких лекарственных препаратов. См. таблицу 5, в которой приведены примеры взаимодействий с чувствительными субстратами P-гр (дигоксин), BCRP (розувастатин) и OATP (правастатин).

Возможное влияние других ЛС на препарат Эпклюза®

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

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

Поскольку при совместном применении с препаратом Эпклюза® может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений МНО.

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

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

Взаимодействие препарата Эпклюза® и других ЛС

В таблице 5 представлен список установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий ЛС (90% ДИ геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов, был без изменений — «↔», повысился — «↑», понизился — «↓» в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия ЛС основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации велпатасвир/софосбувир или велпатасвира и софосбувира как отдельных действующих веществ, или же существуют предпосылки для взаимодействия ЛС, обусловленных применением комбинации велпатасвир/софосбувир. В таблицу включены не все препараты.

Взаимодействия между препаратом Эпклюза® и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)/возможный механизм взаимодействия	Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% ДИ)а, b	Рекомендации по совместному применению с препаратом Эпклюза®
---	--	--

	Активный компонент	Cmax	AUC	Cmin	
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ					
					Растворимость велпатасвира уменьшается с увеличением pH. ЛС, способные увеличивать pH в желудке, могут снизить концентрацию велпатасвира
Антациды					
Например, алюминия или магния гидроксид; кальция карбонат (повышение pH желудка)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↔Софосбувир ↓Велпатасвир			Рекомендуется сделать перерыв в 4 ч между приемом антацида и препарата Эпклюза®	
Антагонисты H2-гистаминовых рецепторов					
Фамотидин (40 мг однократно)/велпатасвир/софосбувир (100/400 мг однократно)с Фамотидин одновременно с препаратом Эпклюза®d Циметидине Низатидине Ранитидине (повышение pH желудка)	Софосбувир	↔	↔		Антагонисты H2-рецепторов могут применяться одновременно или с временными интервалами с препаратом Эпклюза® в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг, дважды в сутки
	Велпатасвир	↓0,80 (0,70, 0,91)	↓0,81 (0,71, 0,91)		
Фамотидин (40 мг раз в сутки)/велпатасвир/софосбувир (100/400 мг однократно)с Фамотидин за 12 ч до препарата Эпклюза®d (повышение pH желудка)	Софосбувир	↓0,77 (0,68, 0,87)	↓0,80 (0,73, 0,88)		
	Велпатасвир	↔	↔		
Ингибиторы протонной помпы					
Омепразол (20 мг 1 раз в сутки)/велпатасвир/софосбувир (100/400 мг однократно, на голодный желудок)с Омепразол одновременно с препаратом Эпклюза®d Лансопразоле Рабепразоле Пантопразоле Эзомепразоле (повышение pH желудка)	Софосбувир	↓0,66 (0,55, 0,78)	↓0,71 (0,60, 0,83)		Не рекомендуется принимать совместно с ингибиторами протонной помпы. В том случае, когда рассматривается совместный прием, препарат Эпклюза® необходимо принимать с едой, за 4 ч до ингибитора протонной помпы в максимальных дозах, сопоставимых с 20 мг омепразола
	Велпатасвир	↓0,63 (0,50, 0,78)	↓0,64 (0,52, 0,79)		

Омепразол (20 мг 1 раз в сутки)/велпатасвир/софосбувир (100/400 мг однократно после еды)c Омепразол через 4 ч после приема препарата Эпклюдза®d (повышение рН желудка)	Софосбувир	↓0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓0,67 (0,58, 0,78)	↓0,74 (0,63, 0,86)		

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Амиодарон	Неизвестен эффект на концентрации амиодарона, велпатасвира и софосбувира			Совместное применение амиодарона с софосбувирсодержащими режимами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуются тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно с препаратом Эпклюдза® (см. разделы «Побочные действия» и «Особые указания»)	
Дигоксин Дигоксин (0,25 мг однократно)f/велпатасвир (100 мг однократная доза) (ингибирование P-гр)	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. Ожидается: ↔Софосбувир Эффект, оказываемый на экспозицию велпатасвира не изучался. Ожидается: ↔Велпатасвир			Одновременное применение препарата Эпклюдза® с дигоксином может привести к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении дигоксина с препаратом Эпклюдза® следует соблюдать осторожность, и рекомендуется регулярный контроль терапевтической концентрации дигоксина	
	Наблюдается Дигоксин	↑1,90 (1,70, 2,10)	↑1,30 (1,10, 1,60)		

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Дабигатрана этексилат (ингибирование P-гр)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↑Дабигатран ↔Софосбувир ↔Велпатасвир			При совместном применении дабигатрана этексилата с препаратом Эпклюдза® рекомендуется проводить клинический мониторинг с целью обнаружения признаков кровотечения и анемии. Анализ на свертываемость крови помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением воздействия дабигатрана	
---	--	--	--	--	--

Антагонисты витамина К	Взаимодействие не исследовалось			При использовании совместно с любым антагонистом витамина К требуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения препаратом Эпклюза®
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Фенитоин Фенобарбитал (индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир			Препарат Эпклюза® противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. «Противопоказания»)
Карбамазепин (индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Велпатасвир			Препарат Эпклюза® противопоказан одновременно с карбамазепином (см. «Противопоказания»)
Окскарбазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓0,52 (0,46, 0,59)	Ожидается, что совместное применение препарата Эпклюза® с окскарбазепином может понижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Эпклюза®. Одновременный прием не рекомендуется (см. «Особые указания»)
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА				
Кетоконазол	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. Ожидается: ↔ Софосбувир			
Кетоконазол (200 мг 2 раза в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно) (Ингибирование Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Эффект на экспозицию кетоконазола не исследовался. Ожидается: ↔ Кетоконазол			Корректировка дозы препарата Эпклюза® или кетоконазола не требуется
	Наблюдается: Велпатасвир	↑1,30	↑1,70	

Итраконазоле Вориконазоле Позаконазоле Изавуконазоле		(1,00, 1,60)	(1,40, 2,20)		
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА					
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки)/ Софосбувир (400 мг однократно)d	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. Ожидается: ↔Рифампицин				
(Индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Наблюдается: Софосбувир	↓0,23 (0,19, 0,29)	↓0,28 (0,24, 0,32)		Совместное применение препарата Эпклюза® с рифампицином противопоказано (см. «Противопоказания»).
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно)	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. Ожидается: ↔Рифампицин				
(Индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Наблюдается: Велпатасвир	↓0,29 (0,23, 0,37)	↓0,18 (0,15, 0,22)		
Рифабутин (Индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось Ожидается: ↓ Велпатасвир				
	Наблюдается: Софосбувир	↓0,64 (0,53, 0,77)	↓0,76 (0,63, 0,91)		Совместное применение препарата Эпклюза® с рифабутином противопоказано (см. «Противопоказания»)
Рифапентин (Индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				
	Ожидается, что совместное применение препарата Эпклюза® с рифапентином может снижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Эпклюза®. Одновременный прием не рекомендуется (см.«Особые указания»).				
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ					

Тенофовира дизопроксила фу- марат	<p>Препарат Эпклюдза® продемонстрировал повышение экспозиции тенофо- вира (ингибирование P-gp). Повышение экспозиции тенофовира (AUC и C_{max}) составило около 40–80% во время совместного применения препа- рата Эпклюдза® и тенофовира дизопроксила фумарат/эмтрицитабина в раз- личных схемах лечения ВИЧ.</p> <p>Пациенты, получающие одновременно тенофовира дизопроксила фумарат и препарат Эпклюдза®, должны подвергаться мониторингу на выявление не- желательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксила фумаратом. См. инструкцию по медицинскому применению препаратов, содержащих тенофовира дизопроксила фумарат, для получения рекомендаций по мони- торингу функции почек (см. «Особые указания»)</p>				
Эфавиренз/эмтрицитабин/тено- фовира дизопроксила фумарат (600/200/300 мг 1 раз в сутки)/велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)с, d	Эфавиренз	↔	↔	↔	Совместное применение препа- рата Эпклюдза® с препаратом эфавиренз/эмтрицитабин/тено- фовира дизопроксила фумарата ожидаемо снизит концентрацию велпатасвира. Совместное при- менение препарата Эпклюдза® в схемах, содержащих эфавиренз, не рекомендуется (см. «Особые указания»)
	Софосбувир	↑1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Велпатасвир	↓0,53 (0,43, 0,64)	↓0,47 (0,39, 0,57)	↓0,43 (0,36, 0,52)	
Эмтрицитабин/рилпивири- н/тенофовира дизопроксила фу- марат (200/25/300 мг 1 раз в сутки) /велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)с, d	Рилпивири- н	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюдза® или эмтрицита- бина/рилпивирина/тенофовира дизопроксила фумарата не тре- буется
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ					
Атазанавир, усиленный ритона- виром (300/100 мг 1 раз в сутки) + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200/300 мг 1 раз в сутки) Велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз/сутки)с, d	Атазанавир	↔	↔	↑1,40 (1,20, 1,60)	Корректировка дозы препарата Эпклюдза®, атазанавира (усилен- ного ритонавиром) или эмтрици- табина/тенофовира дизопрок- сила фумарата не требуется
	Ритонавир	↔		↑1,30 (1,50, 1,40)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велтапасвир	↑1,60 (1,40, 1,70)	↑2,40 (2,20, 2,60)	↑4,0 (3,60, 4,50)	
Дарунавир, усиленный ритона- виром (800/100 мг 1 раз в сутки) + эмтрицитабин/ тенофовира	Дарунавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюдза®, дарунавира (усилен-
	Ритонавир	↔	↔	↔	

дизопроксила фумарат (200/300 мг 1 раз в сутки)/ Велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)с, d	Софосбувир	↓0,62 (0,54, 0,71)	↓0,72 (0,66, 0,8)		ного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется
	Велпатасвир	↓0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Лопинавир, усиленный ритонавиром (4×200 мг/50 мг 1 раз в сутки + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200/300 мг 1 раз в сутки) Велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)с, d	Лопинавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза®, лопинавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓0,59 (0,49, 0,71)	↓0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпатасвир	↓0,7 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ					
Ралтегравир (400 мг 2 раза в сутки)g + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200/300 мг 1 раз в сутки) Велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)с, d	Ралтегравир	↔	↔	↓0,79 (0,42, 1,50)	Корректировка дозы препарата Эпклюза®, ралтегравира или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира алафенамида фумарат (150/150/200/10 мг 1 раз в сутки) Велпатасвир/софосбувир (100/400 мг 1 раз в сутки)софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг) 1 раз в сутки) с, d	Элвитегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза® или элвитегравира/кобицистата/эмтрицитабина/тенофовира алафенамида фумарата не требуется
	Кобицистат	↔	↔	↑2,0 (1,70, 2,50)	
	Тенофовира алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑1,40 (1,20, 1,50)		
	Велтапасвир	↑1,30 (1,20, 1,50)	↑1,50 (1,40, 1,70)	↑1,60 (1,40, 1,80)	
	Элвитегравир	↔	↔	↔	

Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (150/150/200/300 мг 1 раз в сутки)/ Велпатасвир/софосбувир (400/100 мг) 1 раз в сутки)	Кобицистат	↔	↔	↑1,7 (1,5, 1,9)	Корректировка дозы препарата Эпклюза® или элвитегравира/кобицистата/эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется
	Софосбувир	↔	↔		
	Велтапасвир	↔	↔	↑1,4 (1,2, 1,5)	
Долутагравир (50 мг 1 раз в сутки)/софосбувир/велтапасвир (400/100 мг 1 раз в сутки)	Долутагравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Эпклюза® или долутегравира не требуется
	Софосбувир	↔	↔		
	Велтапасвир	↔	↔	↔	
ЛС РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (Индукция Р-гр и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. Ожидается: ↓Софосбувир ↓Велтапасвир			Совместное применение препарата Эпклюза® со зверобоем продырявленным противопоказано (см. «Противопоказания»)	
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин (40 мг однократно)/Велпатасвир/софосбувир (100 мг/ 400 мг 1 раз в сутки)d	Наблюдается: Аторвастатин	↑1,70 (1,50, 1,90)	↑1,50 (1,50,1,60)		Корректировка дозы препарата Эпклюза® или аторвастатина не требуется
Розувастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. Ожидается: ↔Софосбувир			Совместное применение препарата Эпклюза® и розувастатина может увеличить концентрацию розувастатина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Розувастатин в дозе, не превышающей 10 мг, может применяться с препаратом Эпклюза®	
Розувастатин (10 мг однократно)/ Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки)d (Ингибирование OATP1B и BCRP)	Наблюдается Розувастатин	↑2,60 (2,30, 2,90)	↑2,70 (2,50, 2,90)		Совместное применение препарата Эпклюза® и розувастатина может увеличить концентрацию розувастатина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Розувастатин в дозе, не превышающей 10 мг, может применяться с препаратом Эпклюза®
	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. Ожидается: ↔Велпатасвир				
Правастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. Ожидается: ↔Софосбувир			Корректировка дозы препарата Эпклюза® или правастатина не требуется	

Правастатин (40 мг однократно)/ Велпатасвир (100 мг один раз в сутки)d (Ингибирование OATP1B)	Наблюдается: Правастатин	↑1,30 (1,10, 1,50)	↑1,40 (1,20, 1,50)		Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался Ожидается: ↔Велпатасвир
Другие статины	Ожидается: ↑Статины				Взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА- редуктазы не могут быть исключены. При совместном применении с препаратом Эпклюза® следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статинов
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон	Изучалось только взаимодействие с софосбувиром. Ожидается: ↔ Велпатасвир				Корректировка дозы препарата Эпклюза® или метадона не требуется
Метадон (поддерживающая терапия метадонем (30–130 мг/сут)/ софосбувир (400 мг 1 раз в сутки)d	R-метадон	↔	↔	↔	
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↔	↑1,3 (1, 1,7)		
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин (600 мг однократно)/ Софосбувир (400 мг однократная доза)f	Циклоспорин	↔	↔		Корректировка дозы препарата Эпклюза® или циклоспорина на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг
	Софосбувир	↑2,50 (1,90, 3,50)	↑4,50 (3,30, 6,30)		
Циклоспорин (600 мг однократно)f/ Велпатасвир (100 мг однократно)d	Циклоспорин	↔	↓0,88 (0,78,1,0)		
	Велпатасвир	↑1,60 (1,20, 2,0)	↑2,0 (1,50, 2,70)		

Такролимус (5 мг однократно)f/ Софосбувир (400 мг однократно)d	Такролимус	↓0,73 (0,59, 0,90)	↑1,10 (0,84, 1,40)		Корректировка дозы препарата Эпклюза® или такролимуса на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг
	Софосбувир	↓0,97 (0,65, 1,40)	↑1,10 (0,81, 1,60)		
Такролимус	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. Ожидается: ↔Велпатасвир				

ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/ 0,25 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг)/ Софосбувир (400 мг раз в сутки)d	Норэлгестро- мин	↔	↔	↔	Корректировка дозы пероральных контрацептивов не требуется
	Норгестрел	↔	↑1,20 (0,98, 1,50)	↑1,20 (1,0, 1,50)	
	Этинилэстра- диол	↔	↔	↔	
Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/ эти- нилэстрадиол 0,025 мг)/ Велпатасвир (100 мг раз в сутки)d	Норэлгестро- мин	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Этинилэстра- диол	↑1,40 (1,20, 1,70)	↔	↓0,83 (0,65, 1,10)	

aСреднее соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно принимаемого препарата с исследуемым лекарственным препаратом отдельно или в комбинации. Отсутствие эффекта=1,00.

b Все исследования межлекарственных взаимодействий проводились с участием здоровых добровольцев.

cПринимаемый в составе препарата Эпклюза®.

dОтсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 70–143%.

eЭти препараты относятся к классу, в котором представляется возможным предвидеть подобные случаи взаимодействия.

fПределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80–125%.

gОтсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 50–200%.