ЛП-№(006353)-(РГ-RU) от 29.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПИГЛЕРИЯ, 100 мг + 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глекапревир + пибрентасвир.

Каждая таблетка содержит 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ПИГЛЕРИЯ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет или у детей в возрасте до 12 лет с массой тела от 45 кг для лечения хронического гепатита С.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ПИГЛЕРИЯ должно назначаться специалистом и проводиться под наблюдением врача, обладающего опытом лечения пациентов с хроническим гепатитом С.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата ПИГЛЕРИЯ составляет 300 мг+120 мг (3 таблетки по 100 мг+40 мг) в один прием 1 раз в сутки во время еды.

В Таблицах 1 и 2 представлена рекомендуемая продолжительность лечения препаратом ПИГЛЕРИЯ на основе данных, полученных на популяции пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, с компенсированным циррозом печени или без него.

Таблица 1. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших лечение

Популяция	Рекомендованная продолжительность лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов	**Без цирроза печени**	**С циррозом печени**
Генотипы 1–6	8 недель	8 недель

Таблица 2. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию

Популяция пациентов	**Предшествующий режим терапии, включавший**	**Рекомендованная продолжительность лечения**	
		Без цирроза печени	**С циррозом печени**
Генотип 1	Ингибиторы NS5A[1] без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4A	16 недель	16 недель
	Ингибиторы протеазы NS3/4A[2] без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
Генотипы 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия, следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон [пег-ИФН]) + рибавирин; интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
Генотип 3	Предшествующая терапия, следующими режимами: интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин; интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин.	16 недель	16 недель

1. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую ледипасвир и софосбувир или даклатасвир с интерфероном (или пег-ИФН) и рибавирином.

2. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую симепревир с софосбувиром или интерферон (или пег-ИФН) с рибавирином и симепревиром, или боцепревиром, или телапревиром.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата ПИГЛЕРИЯ пропущенную дозу можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема препарата ПИГЛЕРИЯ прошло более 18 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а принять следующую дозу в обычное время по расписанию. Не следует принимать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

двойную дозу препарата.

Если в течение 3 часов после приема препарата ПИГЛЕРИЯ возникла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла более чем через 3 часа после приема препарата ПИГЛЕРИЯ, то принимать дополнительную дозу не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекция дозы препарата ПИГЛЕРИЯ не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью любой степени тяжести, включая пациентов на диализе, коррекция дозы препарата ПИГЛЕРИЯ не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата ПИГЛЕРИЯ не требуется. Препарат ПИГЛЕРИЯ не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.).

Пациенты после трансплантации печени или почки

Пациенты после трансплантации печени или почки могут принимать препарат ПИГЛЕРИЯ в течение 12 недель. В случае если пациенту назначена более длительная терапия (в течение 16 недель), и во время терапии была проведена трансплантация печени, то 16-недельный курс лечения должен быть доведен до конца.

Пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)-1

Следует выполнять рекомендации, указанные в Таблицах 1 и 2. Рекомендации по дозированию препарата ПИГЛЕРИЯ при совместном применении с препаратами для терапии ВИЧ-1 представлены в разделе 4.5.

Дети

Дети в возрасте от 12 лет

Режим дозирования для детей в возрасте от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте до 12 лет

Дети с массой тела 45 кг и более

Режим дозирования для детей в возрасте до 12 лет с массой тела 45 кг и более не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети с массой тела менее 45 кг

Препарат ПИГЛЕРИЯ не следует назначать (применять) у детей в возрасте до 12 лет с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

массой тела менее 45 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Безопасность и эффективность препарата ПИГЛЕРИЯ у детей младше 3 лет с массой тела менее 12 кг не установлены, данные отсутствуют.

Глекапревир + пибрентасвир в форме гранул, покрытых оболочкой, может применяться у детей в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг, все рекомендованные дозы рассчитываются в соответствии с массой тела (см. общую характеристику глекапревира + пибрентасвира, 50 мг + 20 мг, гранулы, покрытые оболочкой).

Возможность замены лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на лекарственную форму гранулы, покрытые оболочкой, не изучалась, поэтому требуется проводить полный курс лечения одной и той же лекарственной формой (см. раздел 5.2.).

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует глотать целиком во время еды, не разжевывать, не раздавливать и не ломать.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глекапревиру, пибрентасвиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2., 4.4. и 5.2.);
- одновременное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие этинилэстрадиол, сильные индукторы Р-гликопротеина (P-gp) и изоферментов CYP 3A цитохрома P450, например, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реактивация вирусного гепатита В

Во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (ВГВ), в некоторых случаях со смертельным исходом. Перед началом терапии все пациенты должны проходить обследование на наличие ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому таких пациентов необходимо тщательно наблюдать и вести с соблюдением современных рекомендаций.

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат ПИГЛЕРИЯ не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2., 4.3.).

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременно применять препарат ПИГЛЕРИЯ с некоторыми лекарственными препаратами (см. раздел 4.5.).

Потенциальные эффекты полной элиминации ВГС из организма препаратами прямого противовирусного действия

У пациентов может наблюдаться улучшение функционирования печени в результате лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС), выражающееся в улучшении метаболизма глюкозы в печени. Для пациентов с диабетом это означает улучшение показателей уровня глюкозы в крови. Редкие случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы в рамках терапии препаратами прямого противовирусного действия, поэтому у пациентов с диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови для определения целесообразности коррекции доз сахароснижающих препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние препарата ПИГЛЕРИЯ на другие лекарственные препараты

Глекапревир и пибрентасвир – это ингибиторы P-gp, белка устойчивости рака молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органические анионы (OATP) 1B1/3. Одновременное применение с препаратом ПИГЛЕРИЯ может привести к повышению концентрации в плазме крови препаратов, являющихся субстратами P-gp (например, дабигатрана этексилат, дигоксин), BCRP (например, розувастатин) или OATP1B1/3 (например, аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). Рекомендации по лекарственному взаимодействию с чувствительными субстратами P-gp, BCRP или OATP1B1/3 см. в Таблице 3. Для других субстратов P-gp, BCRP или OATP1B1/3 может потребоваться коррекция дозы.

Глекапревир и пибрентасвир – это слабые ингибиторы изоферментов CYP3A цитохрома P450 и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1 *in vivo*. Не отмечалось клинически значимого увеличения системной экспозиции чувствительных субстратов CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир) при одновременном применении с препаратом ПИГЛЕРИЯ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Применение глекапревира и пибрентасвира ингибирует помпу, выводящую соли желчных кислот (BSEP), *in vitro.*

Не ожидается клинически значимого ингибирования изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, транспортера органических катионов (OCT) 1, OCT2, транспортера органических анионов (OAT) 1, OAT3, белка экструзии лекарственных средств и токсинов (MATE) 1 и MATE2K.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

На фоне лечения препаратом ПИГЛЕРИЯ может произойти изменение функции печени, поэтому рекомендуется тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на препарат ПИГЛЕРИЯ

Одновременное применение с сильными индукторами P-gp/CYP3A

Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами P-gp и CYP3A (например, рифампицин, карбамазепин, зверобой продырявленный *[Hypericum perforatum]*, фенобарбитал, фенитоин и примидон), могут вызвать существенное снижение концентрации глекапревира и пибрентасвира в плазме крови, привести к снижению терапевтического эффекта препарата ПИГЛЕРИЯ и потере вирусологического ответа. Применение таких препаратов одновременно с препаратом ПИГЛЕРИЯ противопоказано (см. раздел 4.3.).

Применение препарата ПИГЛЕРИЯ одновременно с лекарственными препаратами, которые являются умеренными индукторами P-gp и CYP3A, может вызвать снижение концентрации глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (например, окскарбазепин, эсликарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Одновременное применение с умеренными индукторами не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Глекапревир и пибрентасвир являются субстратами эффлюксных переносчиков P-gp и (или) BCRP. Глекапревир также является субстратом транспортеров печеночного захвата OATP1B1/3. Применение препарата ПИГЛЕРИЯ одновременно с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами P-gp и BCRP (например, циклоспорин, кобицистат, дронедарон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир), может замедлить выведение глекапревира и пибрентасвира и вызвать повышение экспозиции противовирусных препаратов в плазме крови. Лекарственные препараты, являющиеся ингибиторами OATP1B1/3 (например, элвитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир), могут вызвать повышение системной концентрации глекапревира.

Установленные и другие потенциально возможные лекарственные взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В Таблице 3 приведено влияние отношения средних значений, вычисленных методом наименьших квадратов (90 % доверительный интервал), на концентрацию препарата ПИГЛЕРИЯ и сопутствующих лекарственных препаратов. Направление стрелки указывает направление изменения экспозиции (максимальная концентрация [C_{max}], площадь под кривой «плазменная концентрация – время» [AUC] и минимальная концентрация [C_{min}]) глекапревира, пибрентасвира и сопутствующего лекарственного препарата (↑ = *увеличение более чем на 25 %*, ↓ = *снижение более чем на 20 %*, ↔ = *отсутствие изменения* [снижение не более чем на 20 % или увеличение не более чем на 25 %). Все исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами были проведены у взрослых.

Таблица 3. Взаимодействие между препаратом ПИГЛЕРИЯ и другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим областям/возможным механизмам взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственных препаратов**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	**Клинически значимые комментарии**
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II					
Лозартан 50 мг однократно	↑ лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	–	Коррекция дозы не требуется
	↑ лозартан-карбоновая кислота	2,18 (1,88, 2,53)	↔	–	
Валсартан 80 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3)	↑ валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	–	Коррекция дозы не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дигоксин 0,5 мг однократно (ингибирование P-gp)	↑ дигоксин	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	–	Рекомендуется соблюдать осторожность и контролировать терапевтическую концентрацию дигоксина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатрана этексилат 150 мг однократно (ингибирование P-gp)	↑ дабигатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	–	Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки (индукция P-gp/CYP3A)	↓ глекапревир	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	–	Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата ПИГЛЕРИЯ, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан (см. раздел 4.3.).
	↓ пибрентасвир	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	–	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не изучено. Ожидаемый результат: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Рифампицин 600 мг однократно (ингибирование	↑ глекапревир	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	–	Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).
	↔ пибрентасвир	↔	↔	–	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

OATP1B1/3)					
Рифампицин 600 мг один раз в сутки[a] (индукция P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ глекапревир	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	–	
	↓ пибрентасвир	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	–	
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ					
Этинилэстрадиол (ЭЭ)/норгестимат 35 мкг / 250 мкг 1 раз в сутки	↑ ЭЭ	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Одновременное применение препарата ПИГЛЕРИЯ с препаратами, содержащими ЭЭ, противопоказано из-за риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.3.). При применении левоноргестрела, норэтиндрона или норгестимата в качестве контрацептивного средства на основе прогестагена коррекция дозы не требуется.
	↑ норэлгестромин	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ норгестрел	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
ЭЭ/левоноргестрел 20 мкг / 100 мкг 1 раз в сутки	↑ ЭЭ	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ норгестрел	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (индукция P-gp /CYP3A)	Не изучено. Ожидаемый результат: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата ПИГЛЕРИЯ, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан (см раздел 4.3.).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ					
Агазанавир + ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки[b]	↑ глекапревир	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Одновременное применение препарата ПИГЛЕРИЯ с атазанавиром противопоказано из-за риска повышения активности АЛТ (см. раздел 4.3.).
	↑ пибрентасвир	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Дарунавир + ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки	↑ глекапревир	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Одновременное применение с дарунавиром не рекомендуется.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Эфавиренз / эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ) 600 / 200 / 300 мг 1 раз в сутки	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Одновременное применение с эфавирензом может привести к снижению терапевтического эффекта препарата ПИГЛЕРИЯ и поэтому не рекомендуется. Не ожидается клинически значимого взаимодействия
	Влияние эфавиренза/эмтрицитабина/ТДФ на глекапревир и пибрентасвир не оценивалось в данном исследовании, но экспозиция глекапревира и пибрентасвира была значительно ниже, чем в других исследованиях подобных доз.				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

					препарата ГИПЛЕРИЯ с ТДФ.
Элвитегравир / кобицистат/ эмтрицитабин / тенофовира алафенамид (ингибирование P-gp, BCRP и OATP кобицистатом, ингибирование OATP элвитегравиром)	↔ тенофовир	↔	↔	↔	Коррекция дозы не требуется.
	↑ глекапревир	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ пибрентасвир	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Лопинавир / ритонавир 400 / 100 мг 2 раза в сутки	↑ глекапревир	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Одновременное применение не рекомендуется.
	↑ пибрентасвир	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки (ингибирование UGT1A1)	↑ ралтегравир	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Коррекция дозы не требуется.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГС-ИНФЕКЦИИ					
Софосбувир 400 мг однократно (ингибирование P-gp /BCRP)	↑ софосбувир	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	–	Коррекция дозы не требуется.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ аторвастатин	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	–	Одновременное применение с аторвастатином и симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3.).
Симвастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ симвастатин	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	–	
	↑ симвастатиновая кислота	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	–	
Ловастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	–	Одновременное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в сутки, и пациенты должны находиться под наблюдением.
	↑ ловастатиновая кислота	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	–	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Правастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3)	↑ правастатин	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	–	Рекомендуется соблюдать осторожность. Доза правастатина не должна превышать 20 мг в сутки, а доза розувастатина не должна превышать 5 мг в сутки.
Розувастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, BCRP)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	–	
Флувастатин, питавастатин	Не изучено. Ожидаемый результат: ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастатином, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении. Рекомендуется применение статина в низкой дозе в начале лечения ПППД.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин 100 мг однократно	↑ глекапревир[c]	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Препарат ПИГЛЕРИЯ не рекомендуется назначать пациентам, которым требуется прием циклоспорина в стабильной дозе > 100 мг в сутки. Если избежать одновременного применения препаратов невозможно, применение допускается, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски при тщательном клиническом наблюдении.
	↑ пибрентасвир	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Циклоспорин 400 мг однократно	↑ глекапревир	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	–	
	↑ пибрентасвир	↔	1,93 (1,78, 2,09)	–	
Такролимус 1 мг однократно (ингибирование CYP3A4/ P-gp)	↑ такролимус	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	–	Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ПИГЛЕРИЯ и такролимуса. Возможно увеличение концентрации такролимуса. Поэтому рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса и соответствующая коррекция дозы.
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ					
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	↓ глекапревир	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	–	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(повышает значение pH в желудке)	↔ пибрентасвир	↔	↔	–	
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (за час до завтрака)	↓ глекапревир	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	–	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	–	
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (вечером, отдельно от приема пищи)	↓ глекапревир	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	–	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	–	
АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К					
Антагонисты витамина К	Не изучено.				При одновременном применении с любым антагонистом витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменениями функции печени на фоне терапии препаратом ПИГЛЕРИЯ.

ППД – противовирусный препарат прямого действия

a. Влияние рифампицина на глекапревир и пибрентасвир через 24 часа после приема последней дозы рифампицина.

b. Указано влияние атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.

c. Экспозиция глекапревира у инфицированных ВГС пациентов после трансплантации, получавших циклоспорин в дозе 100 мг в сутки или меньше, была в 4 раза выше, чем у тех. кто не получал циклоспорин.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия проводились со следующими лекарственными препаратами: абакавир, амлодипин, бупренорфин, кофеин, декстрометорфан, долутегравир, эмтрицитабин, фелодипин, ламивудин, ламотриджин, метадон, мидазолам, налоксон, норэтиндрон или другие контрацептивные средства, содержащие прогестин, рилпивирин, тенофовир алафенамид и толбутамид. Клинически значимого взаимодействия не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении глекапревира или пибрентасвира у беременных женщин ограничены. За время исследований имело место менее 300 случаев беременности.

Исследования глекапревира и пибрентасвира на крысах и мышах не продемонстрировали наличие прямого токсического действия на репродуктивную функцию. Наличие токсического воздействия на беременную самку с последующим выкидышем наблюдалось у кроликов при применении глекапревира, что исключило возможность дальнейших исследований. В качестве меры предосторожности препарат ПИГЛЕРИЯ не рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли глекапревир или пибрентасвир с грудным молоком. Доступные данные исследований фармакокинетики у животных показали экскрецию глекапревира и пибрентасвира с молоком, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных и детей первого года жизни. Должно быть принято решение либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить терапию препаратом ПИГЛЕРИЯ или воздержаться от нее, принимая во внимание соотношение пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования влияния глекапревира и/или пибрентасвира на фертильность у человека не проводились. Исследования у животных не показали негативного воздействия глекапревира или пибрентасвира на фертильность при экспозиции, превышающей значения, достигаемые у пациентов в результате приема рекомендованных доз препаратов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ПИГЛЕРИЯ не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности глекапревира + пибрентасвира у пациентов с компенсированной функцией печени (с циррозом печени или без него) была проведена по результатам регистрационных исследований фазы 2 и 3, в которых участвовали около 2 300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших глекапревир + пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота ≥ 10 %) были головные боли и утомляемость. Менее чем у 0,1 % пациентов, получавших лечение глекапревиром + пибрентасвиром, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, которые окончательно прекратили получать лечение глекапревиром + пибрентасвиром по причине развития нежелательных реакций, составила 0,1 %. Тип и тяжесть нежелательных реакций у пациентов с циррозом печени были сопоставимы с таковыми у пациентов без цирроза печени.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение глекапревиром + пибрентасвиром (Таблица 4). Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме глекапревира + пибрентасвира

Системно-органный класс	**Частота возникновения**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение уровня общего билирубина
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость
	Часто	Астения

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции у взрослых пациентов с тяжелым нарушением функции почек, включая пациентов на диализе

Безопасность глекапревира + пибрентасвира у пациентов с хронической болезнью почек (стадия 4 или стадия 5, включая пациентов на диализе) и хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированной печеночной недостаточностью (с циррозом печени или без него) оценивалась на 104 пациентах. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с тяжелым нарушением функции почек были кожный зуд (17,3 %) и утомляемость (11,5 %).

Нежелательные реакции у взрослых пациентов после трансплантации печени или почки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Безопасность глекапревира + пибрентасвира оценивалась на 100 пациентах после трансплантации печени или почки, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6, без цирроза печени. Общий профиль безопасности у пациентов после трансплантации печени или почки был сопоставим с профилем безопасности у пациентов в исследованиях 2 и 3 фазы. Наблюдались следующие нежелательные реакции с частотой равной или более 5 % у пациентов, принимавших глекапревир + пибрентасвир в течение 12 недель: головная боль (17 %), усталость (16 %), тошнота (8 %) и зуд (7 %). У 81 % пациентов, принимавших глекапревир + пибрентасвир, сообщались нежелательные реакции легкой степени тяжести. У 2 % пациентов наблюдались серьезные нежелательные реакции. Не было ни одного случая полной отмены препарата из-за нежелательных реакций.

Оценка безопасности у взрослых пациентов с коинфекцией ВГС/ ВИЧ-1

Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 был сравним с таковым у пациентов с моноинфекцией ВГС.

Повышение уровня билирубина в сыворотке крови

У 1 % пациентов наблюдалось повышение уровня общего билирубина как минимум в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН), что было связано с глекапревир-опосредованным ингибированием белков-переносчиков билирубина и метаболизма билирубина. Повышение уровня билирубина было бессимптомным, временным и обычно возникало на ранней стадии лечения. Повышение уровня билирубина возникало преимущественно за счет непрямой фракции и не было ассоциировано с повышением уровня АЛТ.

Дети

Безопасность глекапревира + пибрентасвира у детей, инфицированных ВГС генотипов 1–6 оценивалась в открытом исследовании 2/3 фазы с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших терапию в течение 8–16 недель. Нежелательные реакции, зафиксированные в ходе данного исследования, были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у взрослых пациентов (см Таблицу 4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшая задокументированная доза, принятая здоровыми добровольцами, составила 1 200 мг один раз в день в течение 7 дней для глекапревира и 600 мг один раз в день в течение 10 дней для пибрентасвира. Бессимптомное повышение АЛТ в сыворотке (>5 раз ВГН) наблюдалось у 1 из 70 здоровых добровольцев после приема нескольких доз глекапревира (700 мг или 800 мг) 1 раз в день в течение ≥ 7 дней.

Лечение

В случае передозировки необходимо контролировать состояние пациента на наличие признаков токсического поражения (см. раздел 4.8.). Соответствующее симптоматическое лечение должно быть начато немедленно. Гемодиализ в незначительной степени способствует выделению из организма глекапревира и пибрентасвира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP57.

Механизм действия

Препарат ПИГЛЕРИЯ – это комбинация двух пангенотипных противовирусных средств прямого действия в фиксированных дозах – глекапревира (ингибитора протеазы NS3/4A) и пибрентасвира (ингибитора NS5A), воздействующих на различные этапы жизненного цикла ВГС.

Глекапревир

Глекапревир представляет собой ингибитор протеазы ВГС NS3/4A, которая необходима для протеолитического расщепления кодирующего ВГС полипротеина (для дальнейшего превращения в зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и имеет важное значение для репликации вируса. В биохимических исследованиях глекапревир

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ингибировал протеолитическую активность рекомбинантных протеаз ВГС NS3/4A из клинических изолятов вируса генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) от 3,5 до 11,3 нмоль/л.

Пибрентасвир

Пибрентасвир является пангенотипным ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и сборки вириона. Механизм действия пибрентасвира был изучен в ходе исследований противовирусной активности на клеточных культурах и исследований по определению характера лекарственной устойчивости.

Противовирусная активность

Значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) глекапревира и пибрентасвира против полноразмерных или гибридных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A из лабораторных штаммов, приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Активность глекапревира и пибрентасвира против клеточных линий репликона ВГС генотипов 1–6

Подтип ВГС	**EC_{50} глекапревира, нмоль/л**	**EC_{50} пибрентасвира, нмоль/л**
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	н/п	0,0014
6a	0,86	0,0028

Примечание: н/п – неприменимо.

Значения EC_{50} глекапревира и пибрентасвира против гибридных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A из клинических изолятов, приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Активность глекапревира и пибрентасвира против гибридных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A, из клинических изолятов вируса ВГС генотипов 1–6

Подтип ВГС	**Глекапревир**		**Пибрентасвир**	
	Количество клинических изолятов	**Медиана EC_{50}, нмоль/л (диапазон)**	**Количество клинических изолятов**	**Медиана EC_{50}, нмоль/л (диапазон)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0, 41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	н/п	н/п	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	н/п	н/п	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	н/п	н/п	1	0,0008
6p	н/п	н/п	1	0,0005

Примечание: н/п – неприменимо.

Активность *in vitro*

Оценка комбинации глекапревира и пибрентасвира на репликонных клеточных культурах генотипа ВГС 1 не выявила каких-либо признаков антагонизма противовирусной активности.

Резистентность

В культуре клеток

Для репликонов был проведен фенотипический анализ аминокислотных замен в белках NS3 или NS5A, выделенных в культуре клеток или значимых для класса ингибиторов.

Замены, значимые для класса ингибиторов протеазы ВГС, в положениях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 в белке NS3 не оказывают влияния на активность глекапревира. Для генотипа 2 аминокислотные замены в NS3 в положении 168 не оказывают влияния, в то время как некоторые замены в положении 168 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру до 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижение чувствительности более чем в 100 раз (генотип 6). Некоторые замены в положении 156 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру более чем в 100 раз (генотипы 1–4). Аминокислотные замены в положении 80 не снижают чувствительность к глекапревиру, кроме замены в аминокислоте Q80R в генотипе 3a, которая снижает чувствительность к глекапревиру в 21 раз.

Единичные замены, важные для класса ингибиторов протеазы NS5A, в положениях 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в NS5A в генотипах 1–6 не оказывают никакого влияния на активность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пибрентасвира. Например, в генотипе 3a аминокислотные замены A30K или Y93H не влияют на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1a и 3a (включая A30K+Y93H в генотипе 3a) демонстрируют снижение чувствительности к пибрентасвиру. В репликоне генотипа 3b присутствие встречающихся в природе полиморфизмов K30 и M31 в белке NS5A снижало чувствительность к пибрентасвиру в 24 раза по сравнению с активностью пибрентасвира в репликоне генотипа 3a.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства компонентов препарата ПИГЛЕРИЯ приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические свойства компонентов препарата ПИГЛЕРИЯ у здоровых добровольцев

	Глекапревир	**Пибрентасвир**
Абсорбция		
t_{max} (ч)[a]	5,0	5,0
Влияние пищи (по сравнению с приемом натощак)[b]	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Распределение		
Связывание с белками плазмы крови человека (%)	97,5	> 99,9
Коэффициент распределения кровь/плазма	0,57	0,62
Биотрасформация		
Метаболизм	Вторичный	Отсутствует
Элиминация		
Основной путь выведения	С желчью	С желчью
Период полувыведения ($t_{1/2}$) (ч) в равновесном состоянии	6–9	23–29
% выведения с мочой[c]	0,7	0
% выведения с калом[c]	92,1[d]	96,6
Клеточный транспорт		
Субстрат переносчика	P-gp, BCRP и OATP1B1/3	P-gp и не исключая BCRP

a. Медиана времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) у здоровых добровольцев после приема однократной дозы глекапревира и пибрентасвира.
b. Средняя системная экспозиция при приеме с пищей со средним и высоким содержанием жиров.
c. Прием однократной дозы [^{14}C] глекапревира или [^{14}C] пибрентасвира в исследованиях массового баланса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

d. Окислительные метаболиты или их продукты обмена составляли 26 % радиоактивной дозы; метаболиты глекапревира в плазме крови отсутствовали.

У пациентов с хроническим гепатитом С без цирроза печени после 3 дней монотерапии глекапревиром в дозе 300 мг в сутки (n = 6) или пибрентасвиром в дозе 120 мг в сутки (n = 8) геометрическое среднее значение площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч ($AUC_{(0–24)}$) составляло 13 600 нг•ч/мл для глекапревира и 459 нг•ч/мл для пибрентасвира. Оценка фармакокинетических параметров с использованием популяционных фармакокинетических моделей может быть неточной в связи с нелинейностью дозы и перекрестным взаимодействием между глекапревиром и пибрентасвиром. Основываясь на популяционной фармакокинетической модели для глекапревира + пибрентасвира при хроническом гепатите С, установившиеся значения $AUC_{(0–24)}$ глекапревира и пибрентасвира составили 4 800 и 1 430 нг•ч/мл у пациентов без цирроза печени (n = 1804) и 10 500 и 1 530 нг•ч/мл у пациентов с циррозом печени (n = 280) соответственно. По сравнению со здоровыми добровольцами (n = 230), популяционные оценки $AUC_{24,ss}$ были аналогичны (разница в 10 %) для глекапревира и на 34 % ниже для пибрентасвира у пациентов, инфицированных ВГС, без цирроза печени.

Линейность (нелинейность)

AUC глекапревира увеличивалась в степени большей, чем пропорциональная степень увеличения дозы (при приеме 1200 мг один раз в день экспозиция была в 516 раз выше, чем при приеме 200 мг один раз в день). Данное явление может быть вызвано насыщением механизмов транспорта или эффлюксных переносчиков.

AUC пибрентасвира увеличивалась в степени большей, чем пропорциональная степень увеличения дозы до 120 мг (при приеме 120 мг один раз в день наблюдалось увеличение экспозиции более чем в 10 раз по сравнению с приемом 30 мг один раз в день), но в дозах ≥ 120 мг установлена линейная фармакокинетика. Нелинейное увеличение экспозиции при дозах < 120 мг может быть связано с насыщением эффлюксных переносчиков.

Биодоступность пибрентасвира при взаимодействии с глекапревиром была в 3 раза выше по сравнению с применением только пибрентасвира. Пибрентасвир оказывал меньшее влияние на биодоступность глекапревира при совместном применении.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Значение AUC глекапревира и пибрентасвира повышалось не более, чем на 56 % у пациентов без ВГС с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек, не получавших диализ, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Значение AUC глекапревира и пибрентасвира было одинаковым у пациентов без ВГС на диализе и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов, не получающих его (разница ≤ 18 %). В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ВГС и терминальной стадией почечной недостаточности, на диализе или без него, наблюдались значения AUC глекапревира на 86 % выше, а пибрентасвира на 54 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При оценке концентраций глекапревира и пибрентасвира, не связанных с белками плазмы крови, может наблюдаться более выраженный рост AUC. В целом, изменения экспозиции глекапревира + пибрентасвира у ВГС-инфицированных пациентов с нарушением функции почек на диализе или без него, не были клинически значимыми.

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме рекомендованной дозы значение AUC глекапревира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) было на 33 % выше, с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) – на 100 % выше, а с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) – в 11 раз выше, чем у пациентов без ВГС с нормальной функцией печени. Значение AUC пибрентасвира не изменялось у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) и было на 26 % выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и на 114 % – у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). При оценке концентраций несвязанных глекапревира и пибрентасвира может иметь место более выраженный рост AUC.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что после приема глекапревира + пибрентасвира пациентами с ВГС и компенсированным циррозом печени, экспозиция глекапревира была примерно в 2 раза выше, а пибрентасвира – аналогична таковой у пациентов с ВГС без цирроза. Механизм различий между экспозицией глекапревира у пациентов с хроническим гепатитом С с циррозом или без цирроза неизвестен.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата ПИГЛЕРИЯ не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ данных ВГС-инфицированных пациентов в возрасте от 12 до 88 лет показал, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на действие глекапревира и пибрентасвира.

Раса/этническая принадлежность

Не требуется коррекция дозы препарата ПИГЛЕРИЯ в зависимости от расы или этнической принадлежности.

Пол/масса тела

Не требуется коррекция дозы препарата ПИГЛЕРИЯ в зависимости от пола или массы тела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

У детей в возрасте от 12 лет или младше 12 лет с массой тела от 45 кг коррекция дозы препарата ПИГЛЕРИЯ не требуется. В исследованиях II и III фаз экспозиция глекапревира и пибрентасвира у детей в возрасте от 12 до 18 лет была сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Глекапревир + пибрентасвир доступен в виде гранул, покрытых оболочкой, для детей в возрасте от 3 до 12 лет и массой тела от 12 до 45 кг, и все рекомендованные дозы для данной лекарственной формы рассчитываются в соответствии с массой тела. У детей с массой тела 45 кг и более вне зависимости от возраста следует применять глекапревир + пибрентасвир в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. Возможность замены лекарственной формы таблетки на лекарственную форму гранулы не изучалась.

Данные по фармакокинетике глекапревира и пибрентасвира у детей младше 3 лет и с массой тела менее 12 кг отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Были проведены исследования взаимодействия глекапревира/пибрентасвира с другими лекарственными препаратами, которые могут вступать во взаимодействия с глекапревиром/пибрентасвиром и препаратами, которые часто применяются в исследованиях фармакокинетического взаимодействия. В Таблицах 9 и 10 показаны фармакокинетические эффекты при взаимодействии глекапревира/пибрентасвира с другими лекарственными препаратами, которые показали потенциальные клинически значимые изменения.

Таблица 9. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров глекапревира (ГЛЕ) или пибрентасвира (ПИБ) в присутствии одновременно назначаемого лекарственного препарата

Совместно применяемый препарат	**Доза совместно применяемого препарата (мг)**	**Доза ГЛЕ/ПИБ (мг)**	**N**	**Препарат прямого противо-вирусного действия**	**Соотношение центральных значений (90% ДИ)**		
					C_{max}	**AUC**	**C_{min}**
Карбамазепин	200 два раза в день	300/120 однократно	10	ГЛЕ	0,33 (0,27;0,41)	0,34 (0,28;0,40)	--
				ПИБ	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--
Рифампицин	600 (первая доза)	300/120 однократно	12	ГЛЕ	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--
				ПИБ	↔	↔	--
	600 один раз в день	300/120 однократно[a]	12	ГЛЕ	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--
				ПИБ	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Циклоспорин	100 однократно	300/120 один раз в день	12	ГЛЕ[b]	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)
				ПИБ	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)
	400 однократно	300/120 однократно	11	ГЛЕ	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--
				ПИБ	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--
Атазанавир (ATZ) + ритонавир (RTV)	ATZ 300 + RTV 100 один раз в день	300/120 один раз в день[c]	12	ГЛЕ	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)
				ПИБ	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)
Дарунавир (DRV) + RTV	DRV 800 + RTV 100 один раз в день	300/120 один раз в день	8	ГЛЕ	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)
				ПИБ	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)
Лопинавир/ Ритонавир	400/100 2 раза в день	300/120 один раз в день	9	ГЛЕ	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)
				ПИБ	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)

↔ = без изменений (соотношение центральных значений от 0,80 до 1,25)

a. Влияние рифампицина на глекапревир и пибрентасвир через 24 часа после приема последней дозы рифампицина.

b. У пациентов после трансплантации печени, инфицированных ВГС, которые получали лечение циклоспорином в дозе 100 мг или менее в день, экспозиция глекапревира была в 2,4 раза выше по сравнению с пациентами, которые не принимали циклоспорин.

c. Было отмечено влияние атазанавира и ритонавира на концентрацию глекапревира и пибрентасвира после приема первой дозы глекапревира и пибрентасвира.

Таблица 10. Лекарственные взаимодействия: фармакокинетические параметры для совместно применяемого препарата при одновременном применении с глекапревиром/пибрентасвиром

Совместно применяемый препарат	**Доза совместно применяемого препарата (мг)**	**Доза ГЛЕ/ПИБ (мг)**	**N**	**Соотношение центральных значений (90% ДИ)**		
				C_{max}	**AUC**	**C_{min}**
Дигоксин	0,5 однократно	400/120 один раз в день	12	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--
Дабигатран	дабигатрана этексилат 150 однократно	300/120 один раз в день	11	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--
Правастатин	10 один раз в день	400/120 один раз в день	12	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--
Розувастатин	5 один раз в день	400/120 один раз в день	11	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--
Аторвастатин	10 один раз в день	400/120 один раз в день	11	22,0 (16,4; 29,6)	8,28 (6,06; 11,3)	--
Ловастатин	ловастатин	300/120	12	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Метаболит ловастатина, ловастатиновая кислота	10 один раз в день	один раз в день		5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--
Симвастатин	Симвастатин 5 один раз в день	300/120 один раз в день	12	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--
Метаболит симвастатина, симвастатиновая кислота				10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--
Этинилэстрадиол (ЭЭ)	ЭЭ/Норгестимат 35 мкг/250 мкг 1 раз в день	300/120 один раз в день	11	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)
Норгестрел				1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)
Норгестромин				↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)
Этинилэстрадиол	ЭЭ/ левоноргестрел 20 мкг/100 мкг 1 раз в день	300/120 один раз в день	12	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)
Норгестрел				1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)
↔ = без изменений (соотношение центральных значений от 0,80 до 1,25)						

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон К28

D-альфа-токоферола макрогола сукцинат

Кремния диоксид коллоидный

Кроскрамеллоза натрия (тип А)

Натрия стеарилфумарат

Пропиленгликоля монокаприлат тип II

Пленочная оболочка

Гипромеллоза Е5

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000

Титана диоксид (Е171)

Коповидон (К 25,2-30,8)

Тальк

Краситель оксид железа красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 3 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 21 таблетке вместе с пакетиком силикагеля (с предупредительной надписью о несъедобности влагопоглотителя/силикагеля) помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из смеси полиэтилена низкого давления и полиэтилена высокого давления. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 7 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества.

По 4 пачки картонных помещают в пачку картонную. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.07.2024 № 15309
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПИГЛЕРИЯ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/