

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОНЕСКО, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: равидасвир

Каждая таблетка содержит 200 мг равидасвира (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: изомальт (E953), лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат КОНЕСКО показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в комбинации с софосбувиром для лечения хронического гепатита С (ХГС). Препарат КОНЕСКО нельзя принимать в качестве монотерапии.

Информацию о генотип-специфичной активности при лечении ХГС см. разделы 4.4, 5.1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом КОНЕСКО необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с ХГС.

Режим дозирования*Взрослые*

Рекомендуемая доза препарата КОНЕСКО составляет 200 мг 1 раз в сутки внутрь. Препарат следует принимать в комбинации с софосбувиром 400 мг 1 раз в сутки внутрь во время еды.

Перед началом терапии препаратом КОНЕСКО необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению софосбувира.

Длительность комбинированной терапии препаратом КОНЕСКО в сочетании с

софосбувиром у пациентов без цирроза печени составляет 12 недель.

Длительность комбинированной терапии препаратом КОНЕСКО в сочетании с софосбувиром у пациентов с компенсированным циррозом печени составляет 24 недели.

Рвота

Пациентов необходимо проинструктировать о том, что, если рвота возникает в течение 2 ч после приема дозы, следует принять дополнительную таблетку. Если рвота возникает более чем через 2 ч после приема, дополнительная доза не требуется.

Пропуск дозы

Пациенты должны быть проинструктированы о том, что если они пропустят прием дозы препарата КОНЕСКО, дозу следует принять как можно скорее, если об этом вспомнили в течение 18 ч после запланированного времени приема. Однако если о пропущенной дозе вспоминают более чем через 18 ч после запланированного времени приема, ее следует пропустить и принять следующую дозу в соответствующее время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт приема препарата КОНЕСКО у пациентов старше 65 лет ограничен. Лечение препаратом КОНЕСКО должно основываться на оценке соотношения «польза – риск» для каждого отдельного пациента.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования по приему препарата КОНЕСКО у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови, превышающим более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы, или терминальной стадией почечной недостаточности не проводились. Лечение препаратом КОНЕСКО должно основываться на оценке соотношения «польза – риск» для каждого отдельного пациента.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы препарата КОНЕСКО у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО оценивались у пациентов с компенсированным циррозом, но не оценивалась у пациентов с декомпенсированным циррозом. Безопасность и эффективность приема препарата КОНЕСКО у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не оценивались (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценива-

лись. Лечение препаратом КОНЕСКО должно основываться на оценке соотношения «польза – риск» для каждого отдельного пациента.

Пациенты с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

Были оценены безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО в этой популяции, при этом не наблюдалось существенных различий по сравнению с пациентами, не инфицированными ВИЧ. Рекомендации по дозированию противовирусных препаратов (для лечения ВИЧ) при одновременном применении с препаратом КОНЕСКО см. в разделе 4.5.

Дети

Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат КОНЕСКО следует принимать внутрь. Таблетки необходимо проглатывать целиком. Таблетки нельзя разжевывать, измельчать или делить.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к равидасвиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с сильными индукторами Р-гликопротеина (Р-gp), например, карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, рифампицином, рифабутином и зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*), поскольку оно приведет к снижению плазменной концентрации равидасвира, что может привести к снижению эффективности препарата КОНЕСКО (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат КОНЕСКО необходимо назначать в комбинации с софосбувиром (см. разделы 4.1 и 4.2). Не следует назначать препарат КОНЕСКО в качестве монотерапии в случае отмены софосбувира (см. раздел 4.2).

Генотип-специфическая активность

Относительно генотип-специфической вирусологической активности и клинических исходов см. раздел 5.1. В опорном клиническом исследовании (STORM-C-1) большинство пациентов были инфицированы генотипами 1 или 3 ВГС. Данные этого исследования у пациентов с генотипами 2 и 6 ВГС ограничены, а данные о пациентах с генотипами 4 или 5 отсутствуют (см. раздел 5.1).

Коинфекция ВГС и вирусом гепатита В (ВГВ)

Сообщалось о случаях реактивации ВГВ, некоторые из них с летальным исходом, во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия (ПППД). Перед

началом терапии всем пациентам необходимо провести скрининг на ВГВ. Пациенты с ко-инфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому их необходимо контролировать и лечить в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Пациенты, у которых предшествующая терапия по схемам, содержащим ингибиторы NS5A, была неэффективной

Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО у пациентов, у которых предшествующая терапия по схемам, содержащим ингибиторы NS5A, была неэффективной, не оценивались.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться улучшение контроля уровня глюкозы, что может привести к симптоматической гипогликемии после начала лечения ПППД против ВГС. Врач, ответственный за лечение пациента с диабетом, должен быть проинформирован о начале лечения препаратом КОНЕСКО.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО оценивались у пациентов с компенсированным циррозом, но не оценивалась у пациентов с декомпенсированным циррозом. Коррекции дозы препарата КОНЕСКО у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Безопасность и эффективность приема препарата КОНЕСКО у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не оценивалась (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Безопасность и эффективность препарата КОНЕСКО при лечении ХГС у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценивались.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования по приему препарата КОНЕСКО у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови, превышающим более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы, или терминальной стадией почечной недостаточности не проводились. Лечение препаратом КОНЕСКО должно основываться на оценке соотношения «польза – риск» для каждого отдельного пациента.

Требования к контрацепции

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции до начала терапии препаратом КОНЕСКО и продолжать использовать в течение 1 месяца после завершения лечения препаратом КОНЕСКО (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит изомальт (E953)

Препарат КОНЕСКО содержит изомальт (E953), поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Препарат содержит лактозу

Препарат КОНЕСКО содержит лактозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, совместный прием с которыми противопоказан

Равидасвир является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр). Лекарственные препараты, которые являются сильными индукторами Р-рр (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и растительные препараты, содержащие экстракт Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)), могут снижать концентрацию равидасвира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта препарата КОНЕСКО. Прием таких лекарственных препаратов с препаратом КОНЕСКО противопоказан (см. раздел 4.3).

Препараты, совместный прием с которыми следует учитывать

Лекарственные препараты, являющиеся умеренными индукторами Р-рр (например, окскарбазепин или рифапентин), могут снижать концентрацию равидасвира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта препарата КОНЕСКО. Не рекомендуется одновременно использовать препарат КОНЕСКО с умеренными индукторами Р-рр. Одновременный прием с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-рр, может повышать концентрацию равидасвира в плазме. Однако клинически значимого взаимодействия с ингибиторами Р-рр не ожидается.

Равидасвир является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременный прием равидасвира с лекарственными препаратами, являющимися субстратами BCRP, может увеличить их действие. Примеры взаимодействий с чувствительными субстратами BCRP (например, розувастатином) приведены в таблице 1.

Равидасвир является слабым ингибитором полипептида, переносящего органические анионы (OATP) 1B1 и 1B3, а также цитохрома Р450 (CYP) CYP3A, CYP2C19 и уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1. Клинически значимого взаимодействия между препаратом КОНЕСКО и субстратами ферментов BCRP, OATP, CYP или UGT1A1 не ожидается.

Поскольку во время терапии препаратом КОНЕСКО функция печени может измениться, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих антагонисты витамина К.

В таблице 1 представлен список установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий лекарственных препаратов. Описанные взаимодействия основаны на исследованиях, проведенных с равидасвиром, или являются прогнозируемыми взаимодействиями лекарственных препаратов, которые могут произойти с равидасвиром. В таблицу включены не все возможные виды взаимодействия.

Таблица 1. Взаимодействие препарата КОНЕСКО с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты	Взаимодействие	Рекомендация по совместному приему
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Валсартан Лозартан	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Валсартан ↔ Лозартан	Коррекция дозы препарата КОНЕСКО или валсартана, лозартана не требуется
Препараты, понижающие кислотность		
	Растворимость равидасвира снижается по мере увеличения pH. Ожидается, что препараты, повышающие pH желудочного сока, уменьшают концентрацию равидасвира. Ожидается: ↓ Равидасвир	
Антациды		
Гидроксид алюминия Гидроксид магния Карбонат кальция	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир ↔ Антацид	Рекомендуется разделить прием препарата КОНЕСКО и антацидов на 4 ч
Антагонисты H₂-рецепторов		
Фамотидин Циметидин Низатидин Ранитидин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир ↔ Антагонист H ₂ -рецепторов	Рекомендуется разделить прием препарата КОНЕСКО и антагонистов H ₂ -рецепторов на 4 ч

<i>Ингибиторы протонной помпы</i>		
Омепразол Эзомепразол Лансопразол Пантопразол Рабепразол	Проведено исследование взаимодействия с эзомепразолом. Значимое влияние на фармакокинетику (ФК) данного препарата отсутствовало. Взаимодействие с другими препаратами этой группы не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Ингибитор протонной помпы	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или ингибитора протонной помпы не требуется
<i>Антиаритмические средства</i>		
Дигоксин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Дигоксин (ингибирование P-gp)	Коррекция дозы препарата КОНЕСКО или дигоксина не требуется. Следует соблюдать осторожность из-за узкого терапевтического диапазона дигоксина
<i>Антикоагулянты</i>		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Дабигатрана этексилат (ингибирование P-gp)	Коррекция дозы препарата КОНЕСКО или дабигатрана этексилата не требуется. Следует соблюдать осторожность из-за узкого терапевтического диапазона дабигатрана этексилата
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучено.	Для всех антагонистов витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения препаратом КОНЕСКО
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир (индукция P-gp)	Противопоказан прием препарата КОНЕСКО одновременно с карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином (сильными индукторами P-gp)
Окскарбазепин	Взаимодействие не изучено. Ожидается:	Не рекомендуется одновременный прием препарата КОНЕСКО с ок-

	↓ Равидасвир (индукция P-gr)	скарбазепином
Противодиабетические средства		
Метформин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ Равидасвир ↔ Метформин	Коррекция дозы препарата КОНЕСКО или метформина не требуется
Противогрибковые средства		
Кетоконазол Итраконазол Позаконазол Изавуконазол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ Равидасвир ↔ Кетоконазол ↔ Итраконазол ↔ Позаконазол ↔ Изавуконазол	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или кетоконазола, итраконазола, позаконазола, изавуконазола не требуется
Вориконазол Флуконазол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Вориконазол ↔ Флуконазол	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или вориконазола, флуконазола не требуется
Антимикобактериальные препараты		
Рифампицин Рифабутин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир ↔ Рифампицин ↔ Рифабутин (индукция P-gr)	Противопоказан прием препарата КОНЕСКО одновременно с рифампицином и рифабутином (сильными индукторами P-gr)
Рифапентин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир ↔ Рифапентин (индукция P-gr)	Не рекомендуется одновременный прием препарата КОНЕСКО с рифапентином
Снотворные средства		
Мидазолам	Взаимодействие изучено. Наблюдается: ↔ Мидазолам Ожидается: ↔ Равидасвир	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или мидазолама не требуется

Противовирусные средства (ВИЧ): нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Тенофовир Эмтрицитабин Эфавиренз Невирапин	Взаимодействие изучено. Наблюдается: ↔ Тенофовир ↔ Эмтрицитабин ↔ Эфавиренз ↔ Невирапин Ожидается: ↔ Равидасвир	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или тенофовира, эмтрицитабина, эфавиренза, невирапина не требуется
Ламивудин Зидовудин Абакавир Ставудин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Ламивудин ↔ Зидовудин ↔ Абакавир ↔ Ставудин	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или ламивудина, зидовудина, абакавира, ставудина не требуется
Противовирусные препараты: усилители фармакокинетики		
Кобицистат	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ Равидасвир ↔ Кобицистат	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или кобицистата не требуется
Ритонавир	Взаимодействие изучено. Наблюдается: ↔ Равидасвир ↔ Ритонавир	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или ритонавира не требуется
Противовирусные средства (ВИЧ): ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир Лопинавир Дарунавир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ Равидасвир ↔ Атазанавир ↔ Лопинавир ↔ Дарунавир	Коррекция дозы препарата КОНЕСКО или атазанавира, лопинавира, дарунавира не требуется
Противовирусные средства (ВИЧ): ингибиторы интегразы		
Ралтегравир Долутегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Ралтегравир	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или ралтегравира, долутегравира не требуется

	↔ Долутегравир	
Элвитегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↑ Равидасвир ↔ Элвитегравир	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или элвитегравира не требуется
Растительные препараты		
Зверобой продырявленный	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↓ Равидасвир (индукция P-gp)	Противопоказано применение препарата КОНЕСКО одновременно со Зверобоем продырявленным (сильным индуктором P-gp)
Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Правастатин Питавастатин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Правастатин ↔ Питавастатин	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или правастатина, питавастатина не требуется. Во время комбинированного лечения рекомендуется соблюдать осторожность
Розувастатин Симвастатин Аторвастатин Флувастатин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↑ Розувастатин ↑ Симвастатин ↑ Аторвастатин ↑ Флувастатин (ингибирование BCRP)	Одновременный прием препарата КОНЕСКО с розувастатином, симвастатином, аторвастатином или флувастатином может повышать концентрацию этих препаратов, что связано с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз. Рекомендуется мониторинг возможных нежелательных реакций. В начале лечения ПППД можно рассмотреть низкую дозу статинов
Наркотические анальгетики		
Метадон Бупренорфин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Метадон ↔ Бупренорфин	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или метадона, бупренорфина не требуется
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	Взаимодействие не изучено. Ожидается:	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или циклоспорина не требуется

	↑ Равидасвир ↔ Циклоспорин	ся
Такролимус	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Такролимус	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или такролимуса не требуется
Оральные контрацептивы		
Норгестимат/ этинилэстрадиол	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Равидасвир ↔ Норгестимат ↔ Этинилэстрадиол	Коррекции дозы препарата КОНЕСКО или норгестимата/ этинилэстрадиола не требуется.

Направление стрелки указывает направление изменения экспозиций:

↑ = увеличение, ↓ = уменьшение, ↔ = отсутствие изменений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции до начала лечения препаратом КОНЕСКО, на всем протяжении лечения и далее в течение 1 месяца после завершения лечения (см. раздел 4.4).

Беременность

Имеются очень ограниченные данные о воздействии равидасвира на человека во время беременности. Прием препарата КОНЕСКО во время беременности не рекомендуется (см. раздел 5.3).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли равидасвир в грудное молоко у человека. Во время лечения препаратом КОНЕСКО грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии равидасвира на репродуктивную функцию человека отсутствуют.

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

Исследований влияния равидасвира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

Во время терапии препаратом КОНЕСКО могут возникнуть головокружение, заторможенность, сонливость и нечеткость зрения. При возникновении данных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, описанные ниже, относятся к лечению комбинацией равидасвир + софосбувир. Нежелательных реакций, характерных только для равидасвира, не выявлено.

Резюме профиля безопасности

Большинство нежелательных реакций, выявленных при одновременном приеме равидасвира с софосбувиром, были легкой или средней степени тяжести, независимо от наличия или отсутствия цирроза печени, коинфекции ВИЧ, предшествующего лечения ХГС или генотипа ВГС. Серьезных нежелательных реакций было немного и ни одна из них не представляла угрозы для жизни. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными у пациентов, принимавших комбинацию равидасвир + софосбувир, были лихорадка, головная боль, головокружение, заторможенность, диспепсия и тошнота.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций

Нарушения метаболизма и питания	
Нечасто	снижение аппетита
Психические нарушения	
Часто	бессонница
Нечасто	раздражительность
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль, головокружение, заторможенность, сонливость
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	учащенное сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	приливы
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	диспепсия, тошнота, диарея, боли в животе, рвота, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	зуд, сыпь, дерматит
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	лихорадка
Часто	усталость
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови
Нечасто	увеличение международного нормализованного отношения (МНО) плазмы крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Коинфекция ВГС/ВИЧ

Общий профиль безопасности равидасвира, назначаемого в комбинации с софосбувиром у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, был сравним с профилем, наблюдаемым у пациентов с моноинфекцией ВГС.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» данного 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

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»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Специфического антидота при передозировке равидасвиром не существует.

Лечение передозировки препаратом КОНЕСКО состоит из общих поддерживающих мероприятий, включающих мониторинг основных показателей жизнедеятельности, а также наблюдение за клиническим статусом пациента.

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: J05AP13

Механизм действия

Равидасвир является ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A), многофункционального белка, который является важным компонентом комплекса репликации ВГС. Равидасвир ингибирует репликацию вариантных репликонов ВГС, кодирующих мутации рези-

стентности к другим основным классам ПППД против ВГС. Варианты ВГС со сниженной чувствительностью к равидасвиру остаются полностью чувствительными к другим классам ингибиторов ВГС.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность

Значения 50 % эффективной концентрации (EC_{50}) и значения 90 % эффективной концентрации (EC_{90}) равидасвира для различных генотипов ВГС 1a и 1b и в клетках репликона, не относящихся к генотипу 1, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Чувствительность к равидасвиру в клетках ВГС генотипа 1a и генотипа 1b и в клетках репликона, отличных от генотипа 1

Генотип ВГС	$EC_{50} \pm SD$		$EC_{90} \pm SD$	
	нмоль	нг/мл	нмоль	нг/мл
1a	0,12±0,01	0,09	0,32±0,02	0,24
1b	0,02±0,002	0,015	0,03±0,004	0,02
2a NS5A	0,14±0,03	0,12±0,03	0,45±0,1	0,38±0,08
3a NS5A	1,14±0,3	0,95±0,25	3,35±1,3	2,8±1,09
4a NS5A	0,05±0,01	0,04±0,01	0,13±0,015	0,11±0,01
5a NS5A	0,04±0,01	0,03±0,01	0,12±0,02	0,1±0,02
6a NS5A	0,3±0,1	0,25±0,08	1,1±0,3	0,92±0,25
7a NS5A	0,07±0,02	0,06±0,02	0,2±0,05	0,17±0,04

EC_{50} – эффективная концентрация, снижающая репликацию вируса на 50 %;

EC_{90} – эффективная концентрация, снижающая репликацию вируса на 90 %;

ВГС – вирус гепатита С; SD – стандартное отклонение.

Увеличение концентрации сыворотки человека с 1 % до 40 % привело к 9–11-кратному сдвигу значений EC_{50} и EC_{90} для генотипов 1a и 1b, что согласуется с высоким связыванием с белками, наблюдаемым в исследованиях равновесного диализа.

Никакой значительной ингибирующей активности в отношении ряда РНК- и ДНК-вирусов, таких как вирус диареи КРС (BVDV), риновирус (HRV)-16 и вирус гриппа-В (Flu-B), не наблюдалось, что подтверждает, что равидасвир является специфическим ингибитором репликации ВГС.

Резистентность in vitro

Репликоны генотипов 1a и 1b ВГС и панель химерных репликонов генотипа 1b, содержащих критические сегменты гена NS5A генотипов ВГС 2a, 3a, 4a, 5a и 6a, были оценены в условиях *in vitro* с максимальной концентрацией равидасвира, ограниченной 1000 нмоль. Резистентные колонии появлялись на большинстве чашек, обработанных равидасвиром, причем количество устойчивых колоний было ниже при более высоких концентрациях равидасвира. При концентрации равидасвира равной 1000 нмоль наблюдалось лишь небольшое количество колоний с клетками репликона ВГС генотипа 2a и 4a NS5A. Геноти-

пирование репликонов из восстановленных колоний подтвердило наличие замен резистентности.

В соответствии с моделями замен, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к другим ингибиторам NS5A, наблюдалось одно или несколько изменений в положениях аминокислот 28, 30, 31 и 93 в 1 домене белка NS5A. Дополнительные замены, такие как P58L (4a NS5A) и T58A (6a NS5A), появлялись при более низких концентрациях равидасвира, но не присутствовали при высоких концентрациях равидасвира (1000 нмоль). Анализ образования колоний с использованием клеток репликона ВГС генотипа 1a дал самый разнообразный набор замен, предполагая, что множественные одиночные и связанные замены придают резистентность этому генотипу. Это контрастирует с результатами, полученными с использованием клеточных линий репликона ВГС генотипов 2a, 3a и 6a NS5A, которые постоянно давали одиночные предпочтительные замены F28S (генотипы 2a и 6a) и Y93H (генотип 3a), которые придавали высокий уровень устойчивости. Подобно сцепленным заменам, обнаруженным в клетках репликона генотипа 1a, для достижения высокого уровня устойчивости необходимы комбинированные замены L31F/V+Y93H (ВГС 1b), L30H+Y93H (ВГС 4a) и Q30H+L31F (ВГС 5a).

Резистентность in vivo

Монотерапия равидасвиром

3 дня монотерапии равидасвиром в дозах от 40 до 240 мг 1 раз в сутки приводили к быстрому снижению уровня РНК ВГС у 35/40 пациентов. У 7 из 35 исходно были варианты, связанные с резистентностью к NS5A (RAV). 5 пациентов, не ответивших на лечение, имевших $<1 \log_{10}$ снижение РНК ВГС на 4-й день, включали 1 субъекта с генотипом 1b с генетически сцепленными вирусами R30Q+L31I+Y93H, 1 субъекта с генотипом 2a с F28L+L31M, 2 субъекта с генотипом 3a с Y93H и 1 субъекта с генотипом 3a с A30K.

После элиминации вируса дикого типа у 31 из 32 пациентов с генотипом 1 через 8–48 ч после первой дозы были обнаружены RAV, появившиеся на фоне лечения, однако они не увеличились в дальнейшем при продолжении лечения, что указывает на то, что равидасвир может подавлять репликацию этих устойчивых вариантов. Процент связанных замен был низким в целом у всех субъектов с генотипом 1, что согласуется с обогащением ранее существовавших вариантов, а не с появлением новых штаммов.

Наиболее частыми возникающими RAV у субъектов с генотипом 1a были M28T, Q30R, Q30H, L31M, Y93H и Y93C, причем наиболее частым был Q30R. У субъектов с генотипом 1b R30Q, L31M и Y93H были наиболее частыми эмергентными RAV, причем наиболее частым был Y93H. У субъектов с генотипом 3a наиболее частым возникающим RAV был Y93H.

Равидасвир в комбинации с ингибитором NS5B

Вирусная резистентность оценивалась у взрослых, хронически инфицированных ВГС, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, получавших комбинацию равидасвир + софосбувир в исследовании STORM-C-1. Исследуемая популяция включала 301 субъект, инфицированный вирусами генотипов 1 (42 %), 2 (1 %), 3 (52 %) и 6 (6 %). Среди 81 пациента с циррозом 65 % были инфицированы генотипом 3.

Последовательности РНК ВГС были получены для 292/301 субъекта (все, кроме 4 не вирусологических неудач и 5 случаев, для которых не удалось выполнить секвенирование). На исходном уровне RAV NS5A были обнаружены у 91/292 (31,2 %). Распределение RAV было неоднородным по генотипам: 28V и 93H преимущественно обнаруживались у субъектов с генотипом 1a, 93H у субъектов с генотипом 1b, 93H и 62L у субъектов с генотипом 3a; 30K и 31M – при генотипе 3b и 28V и 93S – при генотипе 6. Влияние исходных RAV на устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения (УВО12) показано в таблице 4.

Таблица 4. Влияние базовых RAV на УВО12 в STORM-C-1

Количество базовых NS5A RAV	УВО12 n/N (%)
Любой	86/91 (94,5 %)
1	53/55 (96,4 %)
2	31/34 (91,2 %)
3	2/2 (100 %)
Нет	201/201 (100 %)

n – количество субъектов, отвечающих указанным критериям; N – количество субъектов; NS5A – неструктурный белок 5A; RAV – варианты, ассоциированные с устойчивостью к вирусам; УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения.

Наличие одного или нескольких исходных NS5A RAV не влияло на результаты лечения для генотипов 1a, 1b, 2 или 3b. УВО12 у лиц с одним или несколькими RAV составил 93,5 % при генотипе 3a и 78,6 % при генотипе 6. Среди 23 пациентов с генотипом 3a с RAV NS5A 93H 21 (91,3 %) достигли УВО12. У 11 пациентов с генотипом 6, включая все 3 вирусологических неудачи, был двойной NS5A RAV 28V+93S. 10 из этих 11 были генотипом 6n, который имеет оба RAV в референсной базовой последовательности.

Ни у одного из субъектов, перенесших вирусологическую неудачу, не было новых NS5A RAV. У одного субъекта с генотипом 6n после вирусологической неудачи возник NS5B (софосбувир) RAV (282T/C).

Перекрестная резистентность

Была проведена серия анализов перекрестной резистентности, и данные показывают, что равидасвир сохранил свою способность ингибировать каждый из этих устойчивых вариантов со значениями EC₅₀, эквивалентными значениям, наблюдаемым в клетках репликона

генотипа 1b дикого типа, что подтверждает способность равидасвира ингибировать варианты, которые появляются с другими непохожими классами ингибиторов ВГС. Устойчивые к равидасвиру варианты сохраняли свою чувствительность к другим классам ингибиторов ВГС. Равидасвир можно использовать в сочетании с другими классами ингибиторов ВГС, чтобы предотвратить появление резистентных штаммов.

Клиническая эффективность и безопасность

Равидасвир + софосбувир

Эффективность и безопасность комбинации равидасвир 200 мг 1 раз в сутки + софосбувир 400 мг 1 раз в сутки оценивали в опорном исследовании STORM-C-1, проведенном в Малайзии и Таиланде. Первичной конечной точкой эффективности STORM-C-1 был УВО12, определяемый по уровню РНК ВГС < нижнего предела количественного определения (НПКО) с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Roche COBAS AmpliPrep/OaqMon или системы Abbott m2000).

Из 301 исследуемого, зарегистрированного в STORM-C-1, 220 пациентов без цирроза были распределены в группу равидасвир + софосбувир в течение 12 недель, а 81 субъект с компенсированным циррозом печени – в группу равидасвир + софосбувир в течение 24 недель. В общей сложности 298 (99 %) субъектов завершили исследование, а 3 (1 %) субъекта (2 без цирроза печени и 1 с циррозом печени) досрочно прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений. Демографические и исходные характеристики приведены в таблице 5.

Таблица 5. Демографические и базовые характеристики (STORM-C-1)

Параметр	Категория	Равидасвир + софосбувир 12 недель (без цирроза печени) N=220	Равидасвир + софосбувир 24 недели (с циррозом печени) N=81	Общее количество N=301
Пол	Мужчина	170 (77 %)	61 (75 %)	231 (77 %)
	Женщина	50 (23 %)	20 (25 %)	70 (23 %)
Возраст (лет)	Среднее значение (Q1, Q3)	44 (37, 52)	53 (46, 57)	47 (41, 55)
Этническая принадлежность	Малазийцы	74 (34 %)	46 (57 %)	120 (40 %)
	Тайцы	79 (36 %)	0	79 (26 %)
	Китайцы	48 (22 %)	30 (37 %)	78 (26 %)
	Другие	19 (8 %)	5 (6 %)	24 (8 %)
Раса	Азиаты	220 (100 %)	81 (100 %)	301 (100 %)
Результат FibroScan (кПа)	Среднее значение (Q1, Q3)	6.9 (5.5, 8.9)	21.3 (16.9, 27.7)	8.6 (6.1, 14.0)
Оценка Чайлда-Теркотта Пью	5	-	71 (88 %)	-
	6	-	10 (12 %)	-
Генотип	GT1	97 (44 %)	28 (35 %)	125 (42 %)

Гепатита С	GT2	2 (1 %)	0	2 (1 %)
	GT3	105 (48 %)	53 (65 %)	158 (52 %)
	GT6	16 (7 %)	0	16 (5 %)
IL28B	CC	162 (74 %)	60 (74 %)	222 (74 %)
	CT	58 (26 %)	20 (25 %)	78 (26 %)
	TT	0	1 (1 %)	1 (<1 %)
РНК ВГС (log ₁₀ МЕ/мл)	Среднее значение (Q1, Q3)	6.4 (5.8, 6.8)	6.2 (5.8, 6.6)	6.3 (5.8, 6.7)
РНК ВГС (МЕ/мл)	≥800,000	158 (72 %)	57 (70 %)	215 (71 %)
ALT (Ед/л)	Среднее значение (Q1, Q3)	59 (39, 92)	100 (70, 157)	71 (43, 111)
AST (Ед/л)	Среднее значение (Q1, Q3)	47 (33, 66)	86 (59, 113)	55 (37, 81)
Серология ВИЧ	Позитивная	79 (36 %)	11 (14 %)	90 (30 %)
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 (копий/мл)	<20	74 (94 %)	7 (64 %)	81 (90 %)
	≥20 – <1000	5 (6 %)	4 (36 %)	9 (10 %)

N – количество субъектов; ALT – аланинаминотрансфераза; AST – аспартатаминотрансфераза; ВГС – вирус гепатита С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; IL28 – интерлейкин 28; РНК – рибонуклеиновая кислота; Q1 – квартиль 1; Q3 – квартиль 3.

Высокие результаты УВО12 выше 95 % наблюдались в ключевых субпопуляциях, включая пациентов с циррозом (96,3 %) и без цирроза (97,3 %), с коинфекцией ВИЧ (96,7 %) или без нее (97,1 %), ранее принимавших интерферон (96,0 %) или нет (97,5 %), а также по генотипу 1a (99,0 %), генотипу 1b (100,0 %) и генотипу 3a (96,4 %). Субъекты с генотипом 3 с циррозом печени достигли 96,8 % УВО12. Субъекты с генотипом 6 достигли 81,3 % УВО12 (13 из 16 субъектов). Оба субъекта с генотипом 2 достигли УВО12.

Не наблюдалось значимой связи между УВО12 и полом, возрастом, этнической принадлежностью (малазийцы, тайцы, другие), локализацией, исходным индексом массы тела (ИМТ), циррозным статусом, исходной РНК ВГС, исходным ALT, исходным AST, IL28B, предшествующим статусом лечения ВГС на основе интерферона или статусом коинфекции ВИЧ ($p>0,05$).

Результаты клинических исследований демонстрируют отсутствие значительных различий в УВО12 среди европеоидных и азиатских пациентов, что свидетельствует о высокой универсальности схемы лечения с равидасвиром в комбинации с софосбувиром и другими противовирусными препаратами. Как среди европеоидных пациентов с генотипами ВГС 1a и 4, так и среди азиатских пациентов с генотипами 1 и 3, показатели УВО12 остаются стабильно высокими и превышают 90–95 % в большинстве случаев. В обеих этнических группах, независимо от генотипа вируса, показатели УВО12 были стабильно высокими. Например, у азиатских пациентов с генотипами 1 и 3 ВГС показатели УВО12 составили

96,8 %, а у европеоидных пациентов с генотипами 1a и 4 ВГС показатели также оставались на высоком уровне – 94,6–98,9 %.

В совокупности, результаты исследований показывают, что эффективность равидасвира при применении в комбинации с софосбувиром и другими противовирусными препаратами остается высокой как у европеоидных, так и у азиатских пациентов. Показатели УВО12, превышающие 90–95 % вне зависимости от расы, подчеркивают универсальность и стабильность фармакокинетического и фармакодинамического профиля равидасвира. Эти данные подтверждают, что равидасвир может эффективно применяться для лечения хронического ВГС у пациентов различных этнических групп, без необходимости корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности.

Терапия комбинацией равидасвир + софосбувир приводила к быстрому снижению вирусной нагрузки. Среднее количество рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС составляло 6,15 log₁₀ МЕ/мл на исходном уровне и снижалось до 2,03 log₁₀ МЕ/мл на 1 неделе, 1,18 log₁₀ МЕ/мл на 4 неделе, 1,14 log₁₀ МЕ/мл на 8 неделе и 1,12 log МЕ/мл на 12 неделе.

В таблице 6 приведены краткие сведения об основных результатах эффективности. В целом, 9 пациентов (6 [3 %] пациентов без цирроза печени и 3 [4 %] пациента с циррозом печени) не достигли УВО12; 1 пациент из-за вирусологического прорыва, 4 пациента из-за вирусологического рецидива и 4 пациента из-за невирусологической неудачи (таблица 7). Статус генотипа 3, ВИЧ-статус и предшествующее лечение ВГС на базе интерферона, по видимому, не влияли на частоту УВО12. В группе с генотипом 6 наблюдались 3 вирусологические неудачи. Никаких других факторов риска среди исследуемых пациентов, не получивших лечения, выявлено не было.

Таблица 6. Резюме вирусологических результатов в STORM-C-1

Исследование и группа	Режим дозирования	УВО4	УВО12	УВО24
Общий (n=300)	Оба режима, как описано ниже	97,7 % (95,3–99,1 %)	97,0 % (94,4–98,6 %)	96,3 % (93,5–98,2 %)
Без цирроза печени (n=219)	равидасвир + софосбувир 12 недель	98,2 % (95,4–99,5 %)	97,3 % (94,1–99,0 %)	96,3 % (92,9–98,4 %)
С циррозом печени (n=81)	равидасвир + софосбувир 24 недели	96,3 % (89,6–99,2 %)	96,3 % (89,6–99,2 %)	96,3 % (89,6–99,2 %)

Таблица 7. Вирусологические исходы на 12-й неделе наблюдения в ключевой подгруппе (STORM-C-1)

Подгруппа	Без цирроза N=219	С циррозом N=81	Генотип 3 N=158	Не генотип 3 N=142	Коинфекция ВИЧ N=90	Без коинфекции ВИЧ N=210	Предшествующее лечение ВГС на базе интерферона N=99	Отсутствие предшествующего лечения ВГС на базе интерферона N=201	Общее количество N=300
Субъекты, достигшие УВО12	213 (97 %)	78 (96 %)	153 (97 %)	138 (97 %)	87 (97 %)	204 (97 %)	95 (96 %)	196 (98 %)	291 (97,0 %)
Субъекты, не достигшие УВО12	6 (3 %)	3 (4 %)	5 (3 %)	4 (3 %)	3 (3 %)	6 (3 %)	4 (4 %)	5 (2 %)	9 (3,0 %)
Вирусологическая неудача	4 (2 %)	1 (1 %)	2 (1 %)	3 (2 %)	1 (1 %)	4 (2 %)	2 (2 %)	3 (1 %)	5 (1,7 %)
О вирусологической неудаче лечения	0	1 (1 %)	1 (1 %)	0	0	1 (<1 %)	1 (1 %)	0	1 (0,3 %)
Вирусологический прорыв	0	1 (1 %)	1 (1 %)	0	0	1 (<1 %)	1 (1 %)	0	1 (0,3 %)
Вирусологический рецидив	4 (2 %)	0	1 (1 %)	3 (2 %)	1 (1 %)	3 (1 %)	1 (1 %)	3 (1 %)	4 (1,3 %)
Невирусологическая неудача	2 (1 %)	2 (2 %)	3 (2 %)	1 (1 %)	2 (2 %)	2 (1 %)	2 (2 %)	2 (1 %)	4 (1,3 %)

5.2. Фармакокинетические свойства

Средние фармакокинетические параметры равидасвира в равновесном состоянии у 25 моноинфицированных ВГС субъектов, получавших равидасвир 200 мг 1 раз в сутки + софосбувир 400 мг 1 раз в сутки, представлены в таблице 8.

Таблица 8. Средние (CV %) фармакокинетические параметры равидасвира в равновесном состоянии у пациентов, инфицированных ВГС

Доза	200 мг
C_{max} (нг/мл)	2540 (47,6)
T_{max}^1 (ч)	2,0 (1,0–3,1)
C_{trough} (нг/мл)	190 (106,9)
AUC_{0-24} (ч×нг/мл)	19920 (64,1)
CL_{ss}/F (л/ч)	13,99 (80,4)

AUC_{0-24} – площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 ч;
 CL_{ss}/F – кажущийся клиренс в равновесном состоянии; C_{max} – максимальная концентрация в плазме; C_{trough} – 24-часовая концентрация после введения дозы; T_{max} – время достижения максимальной концентрации.

¹ среднее значение и (диапазон) для T_{max} .

Абсорбция

После перорального приема возрастающих однократных доз (80–320 мг) здоровыми субъектами равидасвир относительно быстро абсорбировался с пиковыми концентрациями в среднем через 1,5–2 ч после приема. C_{max} и AUC равидасвира увеличивались пропорционально дозе, а концентрации в плазме через 24 ч после введения дозы были выше значений равидасвира EC_{90} для генотипов ВГС с 1 по 7. При дозировании в течение 5 дней значения $AUC_{0-\infty}$ в 1 день и AUC_t в 5 день были одинаковыми.

По сравнению со здоровыми добровольцами, субъекты с хронической инфекцией ВГС, по-видимому, имеют более высокую межсубъектную вариабельность. C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ равидасвира в целом были ниже у пациентов с ВГС, чем у здоровых добровольцев, в то время как T_{max} была одинаковой в обеих группах.

Влияние пищи

При приеме с пищей средняя C_{max} была снижена по сравнению с приемом натощак, однако относительная биодоступность практически не изменилась (при приеме пищи/натощак 103,4 %). Среднее значение T_{max} было немного отсрочено для абсорбции после еды по сравнению с абсорбцией натощак (3,0 против 2,0 ч). Не ожидается клинически значимого влияния приема пищи на фармакокинетические параметры равидасвира. Равидасвир можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Равидасвир в высокой степени связывается с белками плазмы, при этом несвязанная доля оценивается равной 1,9 %; он не распределяется и не связывается во внесосудистых тканях. Значения кажущегося объема распределения (V_z/F) составляли примерно 100 л при всех уровнях дозы и не зависели от введенной дозы. Исследования *in vivo* на животных показывают, что распределение в печени, важном органе-мишени для противовирусной эффективности, выше, чем в плазме.

Биотрансформация

Метаболизм в микросомах печени всех видов был незначительным, и окислительный метаболизм равидасвира фракциями S9 печени человека не приводил к образованию обнаруживаемых конъюгатов глутатиона. Моноокисление было преобладающим метаболическим путем у всех исследованных видов, однако структура метаболитов различалась между видами. Исследования на людях *in vivo* показали, что равидасвир был метаболически

очень стабилен, при этом было обнаружено лишь умеренное (~2 %) образование метаболитов. Наиболее распространенные метаболиты у человека (M6 и M7, оба имеют второе значение) образуются в результате моноокисления равидасвира.

Равидасвир не является субстратом для транспортных белков OATP1B1, OATP1B3 или BCRP, но является субстратом для P-gp. Существует низкая вероятность того, что ингибиторы или индукторы цитохрома P450 окажут клинически значимое влияние на уровни равидасвира.

Элиминация

Выведение равидасвира с желчью, по-видимому, является основным путем выведения абсорбированной дозы, в то время как выведение почками незначительно. После перорального приема возрастающих однократных доз у здоровых добровольцев зависимость между $AUC_{0-\infty}$ и дозой была линейной, что указывает на то, что клиренс равидасвира не зависит от введенной дозы.

У здоровых добровольцев, когда 320 мг равидасвира вводили 1 раз в сутки в течение 5 дней, средние значения $AUC_{0-\infty}$ и AUC_t были одинаковыми в дни 1 и 5, а результирующие оценки кажущегося клиренса были почти идентичными в дни 1 и 5, что указывает на то, что дозирование в течение 5 дней не приводит ни к значительному накоплению, ни к индуцированной элиминации равидасвира. Фармакокинетический профиль позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

Линейность

Зависимость C_{max} и AUC от дозы является линейной в диапазоне доз, исследованных у здоровых добровольцев (от 80 мг до 320 мг) и пациентов с ВГС (от 40 мг до 240 мг).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Уровни РНК ВГС измеряли у хронически инфицированных ВГС субъектов, получавших от 40 мг до 240 мг равидасвира 1 раз в сутки в течение 3 дней. Уровни РНК ВГС быстро снижались по сравнению с исходным уровнем во всех когортах со средним максимальным снижением на 3,2; 3,5; 3,5 и 3,8 $\log_{10}$ МЕ/мл для доз 40 мг, 80 мг, 160 мг и 240 мг соответственно. Снижение уровня ВГС при 3 более высоких дозах (3,5–3,8 $\log_{10}$ МЕ/мл) свидетельствует о том, что дозы равидасвира ≥ 80 мг 1 раз в сутки находятся вблизи верхней границы кривой эффективности соотношения доза – ответ у пациентов с ВГС. Уровни в плазме значительно выше EC_{50} и EC_{90} были достигнуты при однократном ежедневном приеме, что привело к снижению вирусной нагрузки у всех исследуемых генотипов.

Фармакокинетика в особых популяциях

Специфических фармакокинетических исследований в особых популяциях не проводилось.

Расовая и половая принадлежность

Исследования STORM-C-1 (NCT02961426), ASC-ASC16-I-CTP-02 (NCT03288636) и ASC-ASC16-I-CTP-03 (NCT03430830) проводились в Малайзии, Таиланде и Китае и включали преимущественно азиатских пациентов. Исследования РВД-1/01022023 (Россия), PPI-668-101 (Новая Зеландия), PPI-668-103 (США) и PPI-668-104 (США) проводились среди представителей европеоидной расы.

Показатели $T_{\max}$ и $T_{1/2}$, которые оставались относительно стабильными между исследованиями, подтверждают предсказуемую абсорбцию и выведение равидасвира. Независимо от региона или популяции, эти параметры демонстрируют, что равидасвир достигает максимальной концентрации в плазме за схожие промежутки времени (обычно от 1,5 до 3 ч), а его период полувыведения варьируется в пределах от 7 до 8 ч, что указывает на предсказуемое выведение препарата из организма. Небольшие различия в значениях AUC между исследованиями могут быть частично обусловлены тем, что в разных исследованиях использовали разные типы AUC (например, AUC_{0-24} против AUC_{0-t}). Это различие в расчетах может объяснить вариации значений AUC даже при одинаковых дозах препарата. Однако, несмотря на эти различия в методологии, общая экспозиция равидасвира остается в пределах предсказуемого фармакокинетического профиля. Кроме того, вариабельность AUC значимо не отличается в разных этнических группах. AUC в европейской популяции варьирует от 26602 до 37193 ч×нг/мл, что сравнимо с вариабельностью AUC в азиатской популяции (от 19920 до 36468 ч×нг/мл). Это указывает на схожий уровень экспозиции к препарату между разными расами. Результаты этих исследований подтверждают стабильность фармакокинетического профиля в различных этнических группах и регионах, независимо от географического положения, что говорит о том, что равидасвир обладает высокой степенью универсальности и применим для лечения пациентов различных этнических групп без необходимости корректировки дозы.

Результаты исследований также подтверждают отсутствие значимых различий в фармакокинетике равидасвира среди различных генотипов ВГС, что еще раз подчеркивает его универсальность и эффективность. В совокупности эти факторы свидетельствуют о том, что равидасвир может безопасно и эффективно использоваться в международной клинической практике, без необходимости изменять режим дозирования в зависимости от расы или географического положения пациента.

5.3. Данные доклинической безопасности

Потенциальную токсичность равидасвира оценивали в исследованиях с многократным введением у крыс и обезьян в течение 26 и 39 недель, соответственно.

Доза без наблюдаемых нежелательных реакций (NOAEL) равидасвира у крыс была установлена как 300 мг/кг/сутки.

В исследованиях токсичности с многократным введением у крыс было установлено, что потенциальным органом-мишенью являются надпочечники. Выявленные отклонения включали увеличение абсолютной и относительной массы надпочечников, а также легкие обратимые гистопатологические изменения: повышенная микровезикулярная вакуолизация и диффузная гипертрофия пучковой зоны надпочечников, а также связанное с этим повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов при наибольшей исследуемой дозе 750 мг/кг/сутки.

NOAEL равидасвира у обезьян была установлена как 500 мг/кг/сутки.

У обезьян при введении самой высокой исследованной дозы 500 мг/кг/сутки никаких клинических или гистопатологических эффектов не наблюдалось. Преходящие и обратимые дозозависимые изменения стула (обесцвеченный, неоформленный, мягкий, слизистый), наблюдаемые только в 39-недельном исследовании, не были расценены как неблагоприятные явления.

В стандартной серии исследований *in vitro* и *in vivo*, включая тест Эймса, анализ на наличие хромосомных aberrаций и анализ на образование микроядер у крыс, признаков генотоксичности равидасвира не выявлено.

На крысах и кроликах проведен полный набор стандартных исследований репродуктивной токсичности с пероральным введением препарата.

В исследовании фертильности и раннего эмбриофетального развития у крыс не было выявлено влияния равидасвира на фертильность самцов или самок или на потомство при пероральном введении в дозах до 750 мг/кг/сутки.

Однако у кроликов равидасвир вызывал эмбриотоксичность и аномалии скелета при дозах ≥ 100 мг/кг/день. Основываясь на этих тератогенных эффектах, значение NOAEL для эмбриофетального развития у кроликов считалось равным 25 мг/кг/сут, при котором AUC_{last} как минимум в 1,7 раза превышала клиническую AUC_{0-24} при дозе 200 мг. Ввиду этих эффектов не рекомендуется использовать равидасвир при беременности и, исходя из возможного выделения равидасвира с молоком, кормление грудью при приеме равидасвира следует прекратить.

Исследование пренатального и постнатального развития у крыс не выявило признаков токсического воздействия на материнский организм или на развитие, а также влияния на репродуктивную функцию первого поколения потомства (F1) при дозах вплоть до самой высокой исследованной дозы 750 мг/кг/сутки.

Равидасвир не оказывал воздействия на глаза или кожу пигментированных крыс в определяющем исследовании фототоксичности в дозах до 750 мг/кг/сут и поэтому не считается фототоксичным.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102

изомальт (E953)

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка*

гипромеллоза

лактозы моногидрат

титана диоксид (E171)

триацетин

* или готовое пленочное покрытие с идентичным качественным и количественным составом.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в полиэтиленовый флакон высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем, с защитой от детей и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ХимРар Фарма»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1, эт. 5, пом. 26

Телефон: + 7 (495) 925-30-74

Электронная почта: ey@chemrar.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, эт. 9, оф. 923

Телефон: +7 (800) 777-86-04, +7 (903) 799-21-86

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата КОНЕСКО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.