ЛП-№(008409)-(РГ-RU) от 14.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СЕВАЛЬВЕО, 100 мг + 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глекапревир + пибрентасвир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата СЕВАЛЬВЕО 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 на основе данных, полученных на популяции пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) генотипов (ГТ) 1, 2, 3, 4, 5 или 6, с компенсированным циррозом печени или без него.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Популяция пациентов	**Рекомендованная продолжительность лечения**	
	Без цирроза печени	**С циррозом печени**
ГТ 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**
ГТ 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
ГТ 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
ГТ 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 СЕВАЛЬВЕО пропущенную дозу можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема препарата СЕВАЛЬВЕО прошло более 18 часов, не следует принимать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пропущенную дозу, а принять следующую дозу в обычное время по расписанию. Не следует принимать двойную дозу препарата.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекциии дозы препарата СЕВАЛЬВЕО не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью любой степени тяжести, включая пациентов на диализе, коррекциии дозы препарата СЕВАЛЬВЕО 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) коррекциии дозы препарата СЕВАЛЬВЕО не требуется. Препарат СЕВАЛЬВЕО 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 СЕВАЛЬВЕО 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 СЕВАЛЬВЕО 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 СЕВАЛЬВЕО не следует назначать (применять) у детей в возрасте до 12 лет с массой тела менее 45 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

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

Препарат в виде 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 лекарственного препарата, содержащего комбинацию действующих веществ глекапревира с пибрентасвиром, гранулы, покрытые оболочкой, для детей, 50 мг + 20 мг). 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, препаратами, содержащими этинилэстрадиол, сильные индукторы Р-гликопротеина (P-gp) и изоферменты CYP3A 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременно применять препарат СЕВАЛЬВЕО 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.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат СЕВАЛЬВЕО содержит лактозу. 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

Возможное влияние комбинации глекапревира с пибрентасвиром на другие лекарственные препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 СЕВАЛЬВЕО 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 уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT) 1A1 *in vivo.* Не отмечалось клинически значимого увеличения системной экспозиции чувствительных субстратов CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир) при одновременном приеме с комбинацией глекапревира с пибрентасвиром.

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 СЕВАЛЬВЕО может произойти изменение функции печени, поэтому рекомендуется тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на препарат СЕВАЛЬВЕО

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 СЕВАЛЬВЕО и потере вирусологического ответа. Применение таких препаратов одновременно с препаратом СЕВАЛЬВЕО противопоказано (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение препарата СЕВАЛЬВЕО 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 СЕВАЛЬВЕО 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

В таблице 3 приведено влияние отношения средних значений, вычисленных методом наименьших квадратов (90 % доверительный интервал) на концентрацию комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 комбинацией глекапревира с пибрентасвиром 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	↑ 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 глекапревира и пибрентасвира, 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 OATP1B1/3)	↑ глекапревир	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	–	Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)
	↔ пибрентасвир	↔	↔	–	
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 глекапревира и пибрентасвира с
	↑ норэлгестромин	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	↑ норгестрел	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 1,62, 1,89	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
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 глекапревира и пибрентасвира, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан (см. раздел 4.3)
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ					
Атазанавир + 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 глекапревира и пибрентасвира 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	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Одновременное применение с эфавирензом может привести к снижению терапевтического эффекта глекапревира
	Влияние эфавиренза/эмтрицитабина/ТДФ на глекапревир и пибрентасвир не оценивалось в данном исследовании, но экспозиция глекапревира и пибрентасвира была значительно ниже, чем в				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сутки	других исследованиях подобных доз				и пибрентасвира и поэтому не рекомендуется. Не ожидается клинически значимого взаимодействия глекапревира и пибрентасвира 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	↑ симвастатин	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	–	
	↑ симвастатинов	10,7	4,48	–	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	ая кислота	(7,88, 14,6)	(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)	–	
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)	Глекапревир и пибрентасвир не рекомендуется назначать пациентам, которым требуется прием циклоспорина в стабильной дозе > 100 мг в сутки. Если избежать одновременного применения
	↑ 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)	–	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

					препаратов невозможно, применение допускается, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски при тщательном клиническом наблюдении
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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 (повышает значение pH в желудке)	↓ глекапревир	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	–	Коррекция дозы не требуется
	↔ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		мониторинг МНО. Это связано с изменениями функции печени на фоне терапии глекапревиром и пибрентасвиром

ПППД – 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, тенофовира 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 СЕВАЛЬВЕО не рекомендуется 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 СЕВАЛЬВЕО или воздержаться от нее, принимая во внимание соотношение пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 2300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших комбинацию глекапревира с пибрентасвиром в течение 8, 12 или 16 недель.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота ≥ 10 %) были головная боль и утомляемость. Менее чем у 0,1 % пациентов, получавших лечение комбинацией глекапревира с пибрентасвиром, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, которые окончательно прекратили получать лечение комбинацией глекапревира с 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

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение комбинацией глекапревира с пибрентасвиром (таблица 4). Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ /10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме комбинации глекапревира с пибрентасвиром

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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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

Безопасность комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 комбинацию глекапревира с пибрентасвиром в течение 12 недель: головная боль (17 %), усталость (16 %), тошнота (8 %) и зуд (7 %). У 81 % пациентов, принимавших комбинацию глекапревира с пибрентасвиром, сообщались нежелательные реакции легкой степени тяжести. У 2 % пациентов наблюдались серьезные нежелательные реакции. Не было ни одного случая полной отмены препарата из-за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 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
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231-85-14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 60 83-00-73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшая задокументированная доза, принятая здоровыми добровольцами, составила 1200 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 СЕВАЛЬВЕО – 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, представлены в таблице 5.

Таблица 5. 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 6.

Таблица 6. 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)
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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром представлены в таблице 7.

Таблица 7. Фармакокинетические свойства комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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
Биотрансформация		
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
d. Окислительные метаболиты или их продукты обмена составили 26 % радиоактивной дозы; метаболиты глекапревира в плазме крови отсутствовали.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром при хроническом гепатите С, установившиеся значения $AUC_{(0-24)}$ глекапревира и пибрентасвира составили 4800 и 1430 нг·ч/мл у пациентов без цирроза печени (n=1804) и 10500 и 1530 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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 комбинации глекапревира с пибрентасвиром 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.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата СЕВАЛЬВЕО 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 СЕВАЛЬВЕО в зависимости от расы или этнической принадлежности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пол/масса тела

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

Дети

У детей в возрасте от 12 лет или младше 12 лет с массой тела от 45 кг коррекция дозы препарата СЕВАЛЬВЕО 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. Комбинация глекапревира с пибрентасвиром доступна 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 комбинацию глекапревира с пибрентасвиром 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 8 и 9 показаны фармакокинетические эффекты при взаимодействии глекапревира/пибрентасвира с другими лекарственными препаратами, которые показали потенциальные клинически значимые изменения.

Таблица 8. 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 противовирусного 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)	—

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

				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)	—
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 9. 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 10 один раз в день	300/120 один раз в день	12	↔	1,70 (1,40; 2,06)	—
Метаболит ловастатина, ловастатиновая кислота				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)						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

коповидон

D-альфа-токоферола макрогола сукцинат

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный

пропиленгликоля монокаприлат

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

гипромеллоза

лактозы моногидрат

титана диоксид (Е171)

макрогол (полиэтиленгликоль)

железа оксид красный (Е172)

или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 ºС. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 или 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/АЛ/ПВХ или ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 21, 84 таблетки в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Допускается вкладывать в банку вату медицинскую гигроскопическую.

На банку наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся.

7 контурных ячейковых упаковок (по 3 таблетки) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, по 4 пачки из картона в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

3, 12 контурных ячейковых упаковок (по 7 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона

3 контурные ячейковые упаковки (по 7 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, по 4 пачки из картона в пачку из картона.

1 банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640 25 28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2025 № 180
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51; + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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