|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-GLPI (J051180) |
| **МНН:** | Глекапревир+пибрентасвир |
| **Торговое название** | ГЛЕКАПРЕВИР+ПИБРЕНТАСВИР |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение хронического гепатита С у взрослых и детей в возрасте от 12 лет или у детей в возрасте до 12 лет с массой тела от 45 кг |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ051180290 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | XX месяца 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 15 августа 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc174968859)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 4](#_Toc174968860)

[СПИСОК РИСУНКОВ 6](#_Toc174968861)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 7](#_Toc174968862)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 8](#_Toc174968863)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 11](#_Toc174968864)

[РЕЗЮМЕ 12](#_Toc174968865)

[1. ВВЕДЕНИЕ 14](#_Toc174968866)

[1.1. Химическое название 14](#_Toc174968867)

[1.2. Международное непатентованное название 14](#_Toc174968868)

[1.3. Торговое название 14](#_Toc174968869)

[1.4. Активные ингредиенты 14](#_Toc174968870)

[1.5. Фармакологическая группа 14](#_Toc174968871)

[1.6. Код по АТХ 14](#_Toc174968872)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc174968873)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc174968874)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 15](#_Toc174968875)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc174968876)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc174968877)

[1.9. Список литературы 18](#_Toc174968878)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc174968879)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc174968880)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc174968881)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc174968882)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc174968883)

[2.2. Лекарственная форма 21](#_Toc174968884)

[2.2.1. Название лекарственной формы 21](#_Toc174968885)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 21](#_Toc174968886)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 21](#_Toc174968887)

[2.2.4. Форма выпуска 22](#_Toc174968888)

[2.3. Правила хранения и обращения 22](#_Toc174968889)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 22](#_Toc174968890)

[2.3.2. Срок годности 23](#_Toc174968891)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 23](#_Toc174968892)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 24](#_Toc174968893)

[Введение и резюме 24](#_Toc174968894)

[3.1. Доклиническая фармакология 25](#_Toc174968895)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc174968896)

[3.1.1.1. Противовирусная активность 26](#_Toc174968897)

[3.1.1.2. Резистентность 27](#_Toc174968898)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 27](#_Toc174968899)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 30](#_Toc174968900)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc174968901)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 32](#_Toc174968902)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 32](#_Toc174968903)

[3.2.1. Всасывание 32](#_Toc174968904)

[3.2.2. Распределение 33](#_Toc174968905)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 33](#_Toc174968906)

[3.2.4. Метаболизм 33](#_Toc174968907)

[3.2.5. Выведение 34](#_Toc174968908)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 34](#_Toc174968909)

[3.3. Токсикологические исследования 35](#_Toc174968910)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 35](#_Toc174968911)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 36](#_Toc174968912)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc174968913)

[3.3.4. Канцерогенность 38](#_Toc174968914)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 38](#_Toc174968915)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 38](#_Toc174968916)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 39](#_Toc174968917)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 40](#_Toc174968918)

[3.3.6. Токсикокинетика 40](#_Toc174968919)

[3.3.7. Прочие исследования 43](#_Toc174968920)

[3.3.7.1. Фототоксичность 43](#_Toc174968921)

[3.3.7.2. Иммунотоксичность 44](#_Toc174968922)

[3.3.7.3. Токсичность метаболитов 44](#_Toc174968923)

[3.3.7.4. Токсичность примесей 44](#_Toc174968924)

[Список литературы 44](#_Toc174968925)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 45](#_Toc174968926)

[Введение и резюме 45](#_Toc174968927)

[4.1. Фармакокинетика у человека 46](#_Toc174968928)

[4.1.1. Всасывание 47](#_Toc174968929)

[4.1.2. Распределение 48](#_Toc174968930)

[4.1.3. Метаболизм 48](#_Toc174968931)

[4.1.4. Выведение 48](#_Toc174968932)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 48](#_Toc174968933)

[4.1.6. Зависимость от времени и вариабельность 49](#_Toc174968934)

[4.1.7. Фармакокинетика у особых групп пациентов 49](#_Toc174968935)

[4.1.7.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 49](#_Toc174968936)

[4.1.7.2. Почечная недостаточность 50](#_Toc174968937)

[4.1.7.3. Печеночная недостаточность 50](#_Toc174968938)

[4.1.7.4. Пациенты детского возраста 51](#_Toc174968939)

[4.1.8. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 52](#_Toc174968940)

[4.2. Фармакодинамика у человека 56](#_Toc174968941)

[4.2.1. Механизм действия 56](#_Toc174968942)

[4.2.1.1. В клинических исследованиях 56](#_Toc174968943)

[4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 58](#_Toc174968944)

[4.3. Безопасность и эффективность 58](#_Toc174968945)

[4.3.1. Клиническая эффективность 58](#_Toc174968946)

[4.3.1.1. Клинические исследования у пациентов, ранее не получавших лечение, с циррозом или без него 60](#_Toc174968947)

[4.3.1.2. Клиническое исследование у пациентов с инфекцией генотипа 5 или 6 62](#_Toc174968948)

[4.3.1.3. Пациенты с генотипом 1, 2, 4, 5 или 6, с циррозом печени, получавшие глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель 62](#_Toc174968949)

[4.3.1.4. Пациенты с генотипом 3 инфекции 62](#_Toc174968950)

[4.3.1.5. Пациенты с генотипом 3b инфекции 64](#_Toc174968951)

[4.3.1.6. Клиническое исследование с участием реципиентов трансплантата печени или почки 64](#_Toc174968952)

[4.3.1.7. Клиническое исследование с участием пациентов с нарушением функции почек 65](#_Toc174968953)

[4.3.1.8. Долгосрочное исследование длительности устойчивого вирусологического ответа 65](#_Toc174968954)

[4.3.1.9. Исследования у пациентов пожилого возраста 66](#_Toc174968955)

[4.3.1.10. Исследования у детей 66](#_Toc174968956)

[4.3.2. Клиническая безопасность 66](#_Toc174968957)

[4.3.2.1. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях 66](#_Toc174968958)

[4.3.2.2. Лабораторные отклонения 70](#_Toc174968959)

[4.3.2.3. Опыт пострегистрационного применения 70](#_Toc174968960)

[Список литературы 71](#_Toc174968961)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 71](#_Toc174968962)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 71](#_Toc174968963)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 73](#_Toc174968964)

[5.3. Инструкции для исследователя 76](#_Toc174968965)

[5.3.1. Показания к применению 76](#_Toc174968966)

[5.3.2. Противопоказания 77](#_Toc174968967)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 77](#_Toc174968968)

[5.3.4. Способ применения и дозы 77](#_Toc174968969)

[5.3.5. Побочное действие 80](#_Toc174968970)

[5.3.6. Передозировка 82](#_Toc174968971)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 82](#_Toc174968972)

[5.3.8. Особые указания 86](#_Toc174968973)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 86](#_Toc174968974)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 87](#_Toc174968975)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 1‑1. Лекарственные средства/компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, применяемые в качестве терапии ХГВС в РФ [16]. 16](#_Toc174974314)

[Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (АО «Р-Фарм»). 21](#_Toc174974315)

[Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата DT-GLPI (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «ЭббВи», Россия) в дозировке 100 мг+40 мг. 22](#_Toc174974316)

[Таблица 3‑1. Активность глекапревира и пибрентасвира в отношении клеточных линий репликонов ВГС генотипов 1-6 [1]. 26](#_Toc174974317)

[Таблица 3‑2. Активность глекапревира и пибрентасвира в отношении транзиторных репликонов, содержащих NS3 или NS5A, из клинических изолятов ВГС генотипов 1-6 [1]. 26](#_Toc174974318)

[Таблица 3‑3. Резюме фармакологических исследований фармакобезопасности глекапревира. 30](#_Toc174974319)

[Таблица 3‑4. Резюме фармакологических исследований фармакобезопасности пибрентасвира. 31](#_Toc174974320)

[Таблица 3‑5. Относительная экспозиция глекапревира в исследованиях токсичности при многократном введении. 41](#_Toc174974321)

[Таблица 3‑6. Относительная экспозиция глекапревира в исследованиях токсичности при многократном введении. 42](#_Toc174974322)

[Таблица 3‑7. Относительная экспозиция в исследованиях токсичности при многократном введении. 43](#_Toc174974323)

[Таблица 4‑1. Фармакокинетические свойства глекапревира и пибрентасвира у здоровых взрослых добровольцев. 48](#_Toc174974324)

[Таблица 4‑2. Стационарные фармакокинетические параметры глекапревира и пибрентасвира после введения субъектам, инфицированным вирусом гепатита С без цирроза печени. 48](#_Toc174974325)

[Таблица 4‑3. Значения ФК параметров после многократного перорального применения GLE (глекапревира) и PIB (пибрентасвира) у здоровых субъектов в зависимости от расы [4]. 50](#_Toc174974326)

[Таблица 4‑4. Фармакокинетические параметры глекапревира (GLE) и пибрентасвира (PIB) у детей, инфицированных вирусом гепатита С [2]. 52](#_Toc174974327)

[Таблица 4‑5. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров глекапревира (GLE) или пибрентасвира (PIB) в присутствии совместно принимаемых препаратов. 53](#_Toc174974328)

[Таблица 4‑6. Лекарственные взаимодействия: фармакокинетические параметры для некоторых совместно принимаемых препаратов в присутствии комбинации Глекапревир/Пибрентасвир (GLE/PIB). 54](#_Toc174974329)

[Таблица 4‑7. Клинические исследования, проведенные с применением препарата глекапревир+пибрентасвир с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 [1]. 59](#_Toc174974330)

[Таблица 4‑8. SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию, и у пациентов, ранее получавшихa пэгинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, с инфекцией генотипа 1, 2, 4, 5 и 6, которые получали рекомендованную продолжительность лечения (объединенные данные ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION‑1, 2b, -4 и 8). 61](#_Toc174974331)

[Таблица 4‑9. SVR12 у пациентов, ранее не получавших лечения, с инфекцией генотипа 3 без цирроза печени (ENDURANCE-3). 64](#_Toc174974332)

[Таблица 4‑10. SVR12 у пациентов с инфекцией генотипа 3, с циррозом печени или без него (SURVEYOR-2, часть 3 и EXPEDITION 8). 64](#_Toc174974333)

[Таблица 4‑11. Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥5% взрослых пациентов без цирроза, не получавших лечение или имевших опыт лечения PRS, принимавших глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель в исследовании ENDURANCE-2. 68](#_Toc174974334)

[Таблица 4‑12. Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥5% взрослых, не получавших ранее лечения, без цирроза печени, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 8 или 12 недель в исследовании ENDURANCE-3. 68](#_Toc174974335)

[Таблица 5‑1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме глекапревира+пибрентасвира. 76](#_Toc174974336)

[Таблица 5‑2. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших лечение. 79](#_Toc174974337)

[Таблица 5‑3. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию. 79](#_Toc174974338)

[Таблица 5‑4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата глекапревир+пибрентасвир. 82](#_Toc174974339)

[Таблица 5‑5. Взаимодействие между препаратом глекапревир+пибрентасвир и другими лекарственными препаратами. 85](#_Toc174974340)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 2‑1. Структурная формула глекапревира. 19](#_Toc174964699)

[Рисунок 2‑2. Структурная формула пибрентасвира. 20](#_Toc174964700)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от XX месяца 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-GLPI (МНН: глекапревир+пибрентасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Мавирет (МНН: глекапревир+пибрентасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (производитель ГЛФ: Фурнье Лэбораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия; владелец РУ: ООО «ЭббВи», Россия).

**Заявляемые показания:**

* лечение хронического гепатита С у взрослых и детей в возрасте от 12 лет или у детей в возрасте до 12 лет с массой тела от 45 кг.

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

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

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

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| 5-HT1b | Рецептор 5-гидрокситриптамина 1B |
| ABC | Абакавир |
| ADME | Исследования всасывания, распределения, метаболизма и экскреции |
| AT1 | Антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип) |
| ATV | Атазанавир |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC24,ss | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии за 24 ч |
| BCRP | Белок устойчивости рака молочной железы |
| BCS | Система биофармацевтической классификации |
| BSEP | Помпа, выводящая соли желчных кислот |
| BZD | Бензодиазепины |
| C24 | Минимальная концентрация через 24 часа после приема лекарственного вещества |
| CCK1 | Рецептор холецистокинина А |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Cmin | Минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Ctrough,ss | Концентрация лекарственного вещества в плазме в стационарном состоянии |
| CYP | Цитохром |
| DCV | Даклатасвир |
| DRV | Дарунавир |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| EFV | Эфавиренз |
| EMA | European Medicines Agency Европейское агентство лекарственных средств |
| F | Самки |
| FDA | Food and Drug Administration / Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| GLE | Глекапревир |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| GMR | Среднее геометрическое отношение |
| GT | Генотип |
| hERG | Human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| HСV | Hepatitis С virus / вирус гепатита С |
| IC50 | Полуингибирующая концентрация |
| ICH | Международный совет по гармонизации |
| LPV | Лопинавир |
| M | Самцы |
| MAT | Субъекты, находящиеся на поддерживающей терапии при расстройстве, связанном с употреблением опиоидов |
| MATE | Мультитранспортер человеческих лекарственных препаратов и токсинов |
| MDR | Ген множественной лекарственной устойчивости |
| NK2 | Рецептор тахикининов типа 2 |
| NOEL | Уровень отсутствия наблюдаемого воздействия |
| NS3/4A | Неструктурный белок 4А |
| NS5A | Неструктурный белок 5А |
| OAT | Транспортеры органических анионов |
| OCT | Транспортер органических катионов |
| P‑gp | P-гликопротеин |
| PIB | Пибрентасвир |
| pKa | Константа диссоциации |
| PWID | Субъекты, употребляющих инъекционные наркотики |
| RTV | Ритонавир |
| SOF | Софосбувир |
| SVR12 | Устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после прекращения лечения |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TE-PRS | Пациенты, ранее получавшие лечение |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TN | Пациенты, ранее не получавшие лечения |
| UGT | УДФ-глюкуронозилтрансфераза |
| WHO/ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АО | Акционерное общество |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВГВ | Вирус гепатита В |
| ВГС | Вирусный гепатит С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВН | Вирусологическая неэффективность |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия |
| ГГТ | Гамма-глутамилтрансфераза |
| ГТ | Генотип |
| ГЦК | Гепатоцеллюлярная карцинома |
| ЖНВЛП | Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты |
| ДГ | День гестации |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ИП | Ингибиторы протеазы |
| ИФН | Интерферон |
| ЛВ | Лекарственные взаимодействия |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОХЛП | Общая характеристика лекарственного препарата |
| пег/пэг-ИФН | Пегилированный интерферон |
| ПППД | Противовирусные препараты прямого действия |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РФ | Российская Федерация |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| УФ | Ультрафиолет |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХВГС | Хронический вирусный гепатит С |
| ЦП | Цирроз печени |
| ЭЭ | Этинилэстрадиол |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от XX-мес-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС или HСV – hepatitis С virus), которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме, ГЦК) и летальному исходу.

Глекапревир+пибрентасвир – 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. В России глекапревир+пибрентасвир зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2018 г.

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

Комбинация глекапревира+пибрентасвира показала свою эффективность и безопасность в ряде клинических исследований. Устойчивый вирусологический ответ (SVR12), определяемый как концентрация РНК ВГС (вирус гепатита С) ниже НПКО (нижний предел количественного определения) через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой во всех исследованиях по определению частоты излечения от ВГС. Из пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 с терминальной стадией болезни почек, включенных в EXPEDITION‑4, 97,8 % (91/93) достигли SVR12 без вирусологической неэффективности. Среди пациентов TN (ранее не получавшие лечения) без цирроза печени, получивших рекомендованный курс лечения 8 недель, 97,5 % (749/768) достигли SVR12, среди пациентов TE-PRS (ранее получавшие лечение) без цирроза печени, получавших рекомендованный курс лечения, 98,2 % (215/219) достигли SVR12. При этом наличие коинфекции ВИЧ-1 не оказывало влияния на эффективность. Частота SVR12 составила 95,7 % (22/23) у пациентов, инфицированных GT (генотип) 5, и 98,4 % (60/61) у пациентов, инфицированных GT6. Общая частота SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с компенсированным циррозом печени составила 98,2 % (275/280). Из пациентов с генотипом 3 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в EXPEDITION‑4, 100 % (11/11) достигли SVR12.

Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее с участием взрослых пациентов с генотипом ВГС 1-6 без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2). Общая частота SVR12 составила 97,2 % (352/362) и 99,4 % (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно. Общая частота SVR12 у пациентов после трансплантации составила 98,0 % (98/100). У пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом и хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3b, 4 или 5 общая частота SVR12 составляла 97 % (98/101). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения. Общий показатель SVR12 составил 100 % у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали глекапревир+пибрентасвир в дозе 300 мг/120 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/40 мг) в течение 8 или 16 недель.

В долгосрочном исследовании последующего наблюдения 99,5 % (374/376) взрослых пациентов, у которых был достигнут SVR12 в предыдущих клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир, сохраняли SVR вплоть до последнего визита последующего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения: 35,5 месяцев). Вирусологическая неэффективность или рецидив регистрировались у достаточно небольшого количества пациентов во всех проведенных исследованиях.

У пациентов, принимающих глекапревир+пибрентасвир, наиболее частыми нежелательными реакциями (более 10%) являются головная боль и утомляемость. Менее 0,1% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, имели серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1%. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Повышение общего билирубина наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3.

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, были выявлены следующие НР: ангионевротический отек, печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность.

DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг – воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет (владелец РУ: ООО «ЭббВи», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата глекапревира+пибрентасвира позволит снизить цену современной терапии хронического гепатита С и повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

Глекапревир: (1R,14E,18R,22R,26S,29S)-26-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил) -1-[(1-метилциклопропил)сульфонилкарбамоил]циклопропил]-13,13-дифтор-24,27-диоксо-2,17,23-триокса-4,11,25,28-тетразапентацикло[26.2.1.03,12.05,10.018,22]гентриаконта-3,5,7,9, 11,14-гексаен-29-карбоксамид.

Пибрентасвир: метил N-[(2S,3R)-1-[(2S)-2-[6-[(2R,5R)-1-[3,5-дифтор-4-[4-(4-фтор фенил)пиперидин-1-ил]фенил]-5-[6-фтор-2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3-метокси-2-(метоксикарбони ламино)бутаноил]пирролидин-2-ил]-3H-бензимидазол-5-ил]пирролидин-2-ил]-5-фтор -1H-бензимидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метокси-1-оксобутан-2-ил]карбамат.

## Международное непатентованное название

Глекапревир+пибрентасвир.

## Торговое название

Торговое наименование – ГЛЕКАПРЕВИР+ПИБРЕНТАСВИР

Внутреннее название продукта – DT-GLPI

Внутренний код продукта – J051180.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество – глекапревир+пибрентасвир.

## Фармакологическая группа

Противовирусные препараты системного действия. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты для лечения ВГС-инфекции.

## Код по АТХ

J05AP57

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

По оценочным данным в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляются антитела к ВГС (anti-HCV), среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Заболевание шире распространено в Африке и Азии (почти 3% населения), в то время как в Америке и Европе оно выявляется у 1,5-2,0% [1]. Достоверная распространённость ХВГС в РФ остаётся неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн. По данным Роспотребнадзора в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учёте состояло 591 830 пациентов с ХВГС [2].

Возбудителем ХВГС является ВГС, который представляет собой небольшой гепатотропный РНК-вирус из семейства Flaviviridae. Вирус состоит из нуклеокапсида, состоящего из сердцевинного (ядерного) белка (HCVcAg) и одноцепочечной (+) РНК, и белково-липидной оболочки, содержащей аполипопротеин Е (апоЕ) человека и вирусные белки Е1 и Е2. Вирусный геном кодирует 10 различных белков, среди которых 3 описанных выше структурных и 7 не структурных (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [3].

Выделяют 8 генотипов (ГТ) [4], которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и несколько десятков субтипов ВГС, которые обозначаются латинскими буквами. Наибольшее клиническое значение имеют субтипы ГТ 1: а и b. Генотипы и субтипы различаются в последовательностях приблизительно на 30% и 20% соответственно. Вариабельность генома вируса обусловливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител. Это препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС [5, 6].

Инфицирование ВГС в большей доле случаев (55-85%) приводит к хроническому течению заболевания и примерно у четверти больных приводит в течение последующих десятилетий к развитию ЦП, что, в свою очередь, может служить основой для формирования ГЦК [7]. Довольно часто ввиду преимущественного бессимптомного течения инфекции заболевание впервые проявляется осложнениями ЦП.

Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными ВГС гепатоцитами. Повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса [8]. В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки, часть из которых (NK-клетки, цитотоксические T-лимфоциты) обладают высокой цитотоксичностью и способностью повреждать гепатоциты [9]. В результате контакта инфицированных гепатоцитов с CTL-лимфоцитами (компонента адаптивного иммунного ответа) происходит запуск апоптоза. Отмечается дефицит Т-системы, депрессия макрофагов, ослабление системы интерфероногенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов [9-12].

### Существующие варианты терапии

Цель лечения ХВГС – элиминация ВГС для профилактики осложнений ХВГС (включая ЦП, ГЦК, смерть), улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции. Вирус гепатита С не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью [13]. Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО12) [14, 15].

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» – NS3/NS4A, «-асвир» – NS5А, «-бувир» – NS5B.

Таблица 1‑1. Лекарственные средства/компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, применяемые в качестве терапии ХГВС в РФ [16].

| **Ингибирующие NS3/4A** | **Ингибирующие NS5A** | **Ингибирующие NS5B** |
| --- | --- | --- |
| Глекапревира  Гразопревира  Нарлапревир\*\*  Паритапревира | Велпатасвира  Даклатасвир\*\*  Ледипасвира  Омбитасвира  Пибрентасфира  Элбасвира | Дасабувира  Софосбувир\*\* |
| **Фиксированные комбинации ПППД:**  Велпатасвир+софосбувир\*\*  Глекапревир+пибрентасвир\*\*  Гразопревир+элбасвир\*\*  Дасабувир; омбитасвир+паритапревир+ритонавирб\*\*  Ледипасвир+софосбувир | | |
| **Примечание:**  \*\* - входят в список ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты).  а – Входят в состав комбинированных препаратов,  б – ритонавир – фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется совместно с нарлапревиром и паритапревиром для увеличения концентрации в крови. | | |

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

Симптоматической и патогенетической терапии для пациентов с ХГВС нет.

При наличии стойких признаков декомпенсации функции печени пациентам с ЦП для сохранения жизни рекомендуется проведение трансплантации печени [17-19].

### Вводная информация по исследуемой терапии

Глекапревир+пибрентасвир – 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 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, 3а, 4а, 5а и 6а со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC50) от 3,5 до 11,3 нмоль/л. 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.

Фиксированная комбинация глекапревира+пибрентасвира была одобрена FDA под торговым наименованием Мавирет в 2017 г., для лечения взрослых с хроническим вирусом гепатита С (ВГС) генотипов 1-6 без цирроза или с легким циррозом, включая пациентов с умеренным или тяжелым заболеванием почек и тех, кто находится на диализе. Мавирет также был одобрен для взрослых пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, которые ранее лечились по схеме, содержащей либо ингибитор NS5A, либо ингибитор протеазы NS3/4A, но не оба. Данная комбинация в 2017 г. получила одобрение EMA в качестве противовирусного препарата, используемого для лечения взрослых и детей от 3 лет с хроническим (длительным) гепатитом С. В этом же году глекапревир+пибрентасвир получил одобрение австралийского регулятора TGA для лечения взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированным циррозом или без него. В целом, препарат используется во многих странах мира, а также входит в список важнейших лекарственных средств, составляемый Всемирной организацией здравоохранения (WHO Model List of Essential Medicines). В Российской Федерации препарат зарегистрирован и используется с 2018 г., а также входит в список ЖНВЛП.

У пациентов, принимающих глекапревир+пибрентасвир, наиболее частыми нежелательными реакциями (более 10%) являются головная боль и утомляемость. Менее 0,1% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, имели серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1%. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Повышение общего билирубина наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3.

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, были выявлены следующие НР: ангионевротический отек, печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность.

DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг – воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет (владелец РУ: ООО «ЭббВи», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (АО «Р-Фарм», Россия), в сравнении с референтным препаратом Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата глекапревира+пибрентасвира позволит снизить цену современной терапии хронического гепатита С и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Для лечения хронического гепатита С у взрослых и детей в возрасте от 12 лет или у детей в возрасте до 12 лет с массой тела от 45 кг.

## Список литературы

1. WHO Global hepatitis report, 2018 https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c
2. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. Инфекционные болезни, 2018, т.16, №3, с. 37-45
3. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. J Hepatol. 2014;61(1 Suppl):3-13.
4. Sergio M Borgia, et al. Identification of a novel hepatitis c virus genotype from punjab, india: expanding classification of hepatitis c virus into 8 genotypes. J Infect Dis. 2018 Oct 20;218(11):1722-1729.
5. Дунаева, Н. В. Структурно-функциональная организация генома вируса гепатита С. Вопросы вирусологии. – 2006. – № 51 (2). – С. 10 – 14.
6. Irshad M, Gupta P, Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis c virus infection. Viral Immunol. 2019;32(3):112-205.
7. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44(4):717-34.
8. Yamane, D. Liver injury and disease рathogenesis in chronic hepatitis C. Curr Top Microbiology Immunology 2013;369:263-288.
9. Семенов, А. В. Особенности популяционного состава CXCRS-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. –№ 6. – С. 69 – 76.
10. Елезов, Д. С. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 160 (8). – С. 204 – 208.
11. Lohr, H. F. HCV replication in mononuclear cells simulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. J. Med. Virol. 1995;46(4):314-21.
12. Арсентьева, Н. А. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 8. – С. 218 – 222.
13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020 Nov;73(5):1170-1218.
14. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. J Viral Hepat 2014;21:769–779.
15. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J,et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virusinfection: a systematic review and metaanalysis. Ann Intern Med 2016;165:345–355.
16. Клинические рекомендации: Хронический вирусный гепатит С. Год утверждения: 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516\_2
17. Kalyan RB, Sanjaya KS, Paul M. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. Gastroenterology & Hepatology 2017;13(4):214-220.
18. Gee I, Alexander G. Liver transplantation for hepatitis C virus related liver disease. Postgrad Med J 2005;81:765-771.
19. Elizabeth C Verna, Robert S Brown, Jr. Hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. Last updated: Apr 12, 2021 on https://www.uptodate.com/.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## Описание свойств исследуемого препарата

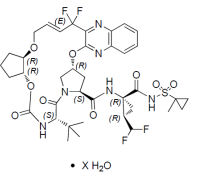
### Химическая формула

C38H46F4N6O9S – глекапревир

C57H65F5N10O8 – пибрентасвир.

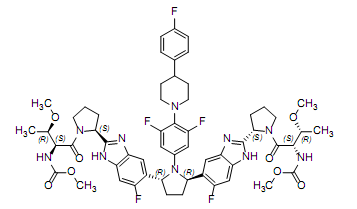
### Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула глекапревира.



**Молекулярная масса:** 838,9 г/моль.

Рисунок 2‑2. Структурная формула пибрентасвира.



**Молекулярная масса:** 1113,2 г/моль.

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Глекапревир представляет собой кристаллический порошок от белого до почти белого цвета. Он имеет зависимую от pH растворимость в водных средах, будучи практически нерастворимым при pH 2,1 и 5,1 и очень слабо растворимым при pH 6,6. Было обнаружено, что его значения pKa составляют 4,0 и 11,7, а коэффициент распределения (Log P) - 2,5 при pH 7,4. Глекапревир имеет семь стереогенных центров и производится в виде единого стереоизомера, а его хиральная чистота контролируется в процессе производства. Молекула также содержит двойную связь с E (*транс*) конфигурацией. Фармацевтическая субстанция обладает полиморфизмом. Было идентифицировано несколько кристаллических форм глекапревира, но было показано, что в процессе производства постоянно образуется одна и та же кристаллическая форма, которая остается неизменной в течение предложенного периода повторного испытания. Она характеризуется и контролируется методом рентгеновской порошковой дифракции (XRPD).

Фармацевтическая субстанция пибрентасвира представляет собой негигроскопичный кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета, практически нерастворимый в воде, свободно растворимый в этаноле. Растворимость в водной среде зависит от pH, пибрентасвир очень слабо растворим при pH 1,1 и практически нерастворим при pH 2,1 и выше. Он также обладает низкой пассивной проницаемостью. Было обнаружено, что его значения pKa равны 3,5, 4,1 и 11,6, а коэффициент распределения (logP) равен 7,5. Пибрентасвир имеет восемь стереогенных центров и производится в виде одного изомера. Оптическая чистота хиральных центров контролируется в исходных материалах. Эпимеризация всех восьми хиральных центров в процессе производства с образованием энантиомера пибрентасвира невозможна. Стереоизомерная чистота фармацевтической субстанции контролируется с помощью спецификаций исходного материала и дизайна производственного процесса. Определение стереохимического состава исходных материалов в сочетании с подтверждением относительной стереохимии пибрентасвира и стереохимическим контролем технологических материалов обеспечивает однозначное доказательство стереохимии пибрентасвира. Молекула пибрентасвира обладает полиморфизмом, и ряд кристаллических форм был идентифицирован как сольваты, но было показано, что в процессе производства неизменно получается одна и та же кристаллическая форма. Кристаллическая форма фармацевтической субстанции не изменяется в течение предложенного периода повторного испытания. Кристаллическая форма характеризуется и контролируется методом рентгеновской порошковой дифракции (XRPD).

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-GLPI планируется выпускать в единственной дозировке - 100 мг+40 мг.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета.

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (АО «Р-Фарм»).

### Состав лекарственной формы

Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (АО «Р-Фарм»).

| **Для дозировки:** | **100+40 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Глекапревир | 100 мг |
| Пибрентасвир | 40 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Коповидон К18 |  |
| D-альфа-токоферола макрогола сукцинат |  |
| Кремния диоксид коллоидный |  |
| Кроскармеллоза натрия |  |
| Натрия стерилфумарат |  |
| Пропиленгликоля монокаприлат тип II |  |
| **Масса ядра таблетки** |  |
| *Пленочная оболочка* | |
| Пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry® II 32F240023): гипромеллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 3350, железа оксид красный) |  |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** |  |

Препарат DT-GLPI, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ (табл. 2-2).

Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата DT-GLPI (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (ООО «ЭббВи», Россия) в дозировке 100 мг+40 мг.

| **Компонент** | **DT-GLPI** | **Мавирет** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
|  |  |  |
|  |  |  |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Коповидон К18 |  |  |
| D-альфа-токоферола макрогола сукцинат |  |  |
| Кремния диоксид коллоидный |  |  |
| Кроскармеллоза натрия |  |  |
| Натрия стерилфумарат |  |  |
| Пропиленгликоля монокаприлат тип II |  |  |
| Коповидон К18 |  |  |
| **Масса ядра** |  |  |
| *Пленочная оболочка:* | | |
|  |  |  |
|  |  |  |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** |  |  |

При предлагаемой дозировке 100 мг глекапревира+40 мг пибрентасвира препарат имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс IV по BCS.

### Форма выпуска

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

По 21 или 84 таблетки в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

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

Каждую банку или 12 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°C.

### Срок годности

2 года.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-GLPI (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-GLPI были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата глекапревира+пибрентасвира. Поскольку лекарственный препарат DT-GLPI является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

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

Глекапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, глекапревир был более чем в 10000 раз более селективен в отношении ингибирования протеазы NS3/4A вируса гепатита С человека по сравнению с репрезентативными полимеразами человека/млекопитающих. Пибрентасвир является ингибитором NS5A ВГС, варианты ВГС генотипов 1a-H77, 1b-Con1, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a, которые, как известно, резистентны к другим ингибиторам NS5A, были изучены с использованием пибрентасвира, где было обнаружено, что большинство из них в целом чувствительны к пибрентасвиру со значениями EC50 в пикомолярном диапазоне.

Глекапревир вытеснял специфичное для контроля связывание более чем на 50 % только в хлорном (Cl-) канале (IC50 11 мкМ) и оказывал слабое воздействие на AT1, A1, BZD, CCK1, NK2 и 5-HT1b. Пибрентасвир (10 мкМ) не уменьшал связывание, специфичное для контроля, более чем на 50 % ни с какими рецепторами, ионными каналами или транспортерами.

В исследованиях фармакобезопасности глекапревир ингибировал следовый ток hERG в клетках почки эмбриона человека, а также увеличивал частоту дыхания и уменьшал дыхательный объем, при неизменном общем объеме вентиляции. Пибрентасвир также ингибировал следовый ток hERG в клетках почки эмбриона человека.

Глекапревир и пибрентасвир продемонстрировали дополнительную синергическую противовирусную активность в трехдневном анализе репликонов ВГС в культурах клеток.

Глекапревир быстро всасывается с Tmax < 1 ч у всех видов, кроме обезьян (Tmax: 2,8 ч), с биодоступностью > 90 % у грызунов и ниже у собак (44 %) и обезьян (26 %) и быстро выводится с периодом полувыведения 1,7-4,3 часа у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, обезьяны) по сравнению с 6,6 ч у людей. Пибрентасвир медленно всасывался с Tmax 3,7-9 часов у всех видов, с биодоступностью < 10 % у грызунов и немного выше у собак (29,8 %) и обезьян (14,1 %), и быстро выводился с периодом полувыведения 5,7-12,9 часов у всех изученных видов по сравнению с 14,9 ч у людей. Глекапревир активно распределялся в большинстве тканей с максимальными уровнями через 0,5-2 часа, а радиоактивность снижалась до уровня ниже предела количественного определения через 24 часа, за исключением печени. Пибрентасвир активно распределялся в большинстве тканей с максимальным уровнем через 4-8 часов, самые высокие концентрации наблюдались в желчи, надпочечниках, печени и тонком кишечнике. Глекапревир и пибрентасвир хорошо связываются с белками плазмы. Метаболизм глекапревира был очень ограниченным у всех видов, и неизмененный глекапревир был основным компонентом, циркулирующим в плазме крови. Неизмененный пибрентасвир был основным веществом, обнаруживаемым у всех видов при использовании микросом печени. Глекапревир и его метаболиты выводились преимущественно с калом у крыс (98,5 %), собак (76,4 %) и человека (92,1 %). Также у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, человек) выведение пибрентасвира происходило с калом.

Не было отмечено смертельных исходов или заметной токсичности при однократных дозах глекапревира до 400 мг/кг у мышей, 300 мг/кг у крыс или 200 мг/кг у собак, что указывает на то, что глекапревир обладает низкой степенью пероральной токсичности. У кроликов, получавших высокие дозы пибрентасвира, наступил летальный исход, было высказано предположение, что изученная доза (50 мг/кг в/в) была выше предела растворимости и, следовательно, вероятно, способствовала наступлению смерти.

Токсикологический профиль глекапревира в основном характеризовался желудочно-кишечной токсичностью, сопровождающейся клиническими признаками и гистологическими поражениями желудка при очень высоких дозах у крыс (> 120 мг/кг за 2 недели исследования), а также гиперплазией и воспалением с дегенерацией мышц пищевода у мышей, получавших препарат в течение 4 недель. Желудочно-кишечная токсичность также наблюдалась у собак, с отеком желчного пузыря после 2 и 13 недель лечения, глекапревир также характеризовался гематологическими изменениями у всех видов. При максимально допустимых дозах пибрентасвира (8 мкг\*ч/мл у крыс, 123 мкг\*ч/мл у мышей и 25 мкг\*ч/мл у собак) серьезных нежелательных эффектов выявлено не было. В 39‑недельном исследовании на собаках было отмечено снижение абсолютного числа ретикулоцитов без одновременного снижения массы эритроцитов; данное явление было обратимым. Отмечено, что в исследованиях токсичности при многократном введении обоих препаратов наблюдалась некоторая сердечная токсичность.

Глекапревир дал отрицательный результат на мутагенный или кластогенный риск. Пибрентасвир не обладал мутагенностью или кластогенностью *in vitro* или *in vivo*. У крыс глекапревир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие, не обладал эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом при дозе до 120 мг/кг/сут. У мышей пибрентасвир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие в дозах до 100 мг/кг/сут, не обладал эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом в дозах до 100 мг/кг. В исследованиях пренатального и постнатального развития крыс, получавших глекапревир, какого-либо существенного эффекта не наблюдалось. У мышей, получавших пибрентасвир, не наблюдалось существенного влияния на индекс жизнеспособности и процент постимплантационной гибели. Глекапревир и пибрентасвир не обладают значительным фототоксическим потенциалом, а также не оказывают какого-либо влияния на иммунную систему, согласно наблюдениям.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Глекапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, которая необходима для протеолитического расщепления кодируемого ВГС полипротеина (до зрелых форм белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и необходима для репликации вируса.

Пибрентасвир является ингибитором NS5A ВГС, который необходим для репликации вируса. Селекция резистентности *in vitro* и данные о перекрестной резистентности подтверждают, что NS5A является мишенью пибрентасвира.

#### Противовирусная активность

Значения EC50 глекапревира и пибрентасвира в отношении полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A, из лабораторных штаммов представлены в Таблице 3-1.

Таблица 3‑1. Активность глекапревира и пибрентасвира в отношении клеточных линий репликонов ВГС генотипов 1-6 [1].

| **Подтип ВГС** | **EC50 глекапревира, нМ** | **EC50 пибрентасвира, нМ** |
| --- | --- | --- |
| 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:**  \*активность глекапревира в отношении ГТ5a не тестировалась, поскольку не удалось создать клеточную линию с жизнеспособным репликоном, содержащим домен протеазы ГТ5a.  EC50 - полумаксимальная эффективная концентрация. | | |

Активность глекапревира *in vitro* также была изучена с помощью биохимического анализа с аналогично низкими значениями EC50 для разных генотипов.

Значения EC50 глекапревира и пибрентасвира в отношении химерных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A, из клинических изолятов представлены в Таблице 3-2.

Таблица 3‑2. Активность глекапревира и пибрентасвира в отношении транзиторных репликонов, содержащих NS3 или NS5A, из клинических изолятов ВГС генотипов 1-6 [1].

| **Подтип ВГС** | **Глекапревир** | | **Пибрентасвир** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50, нМ (диапазон)** | **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50, нМ (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) |
| 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 |
| **ГТ 1-5/6** | **40** | **0,30 (0,05-3,8)** | **74** | **0,0011 (0,0003-0,0035)** |
| **Примечание:**  Н/П – неприменимо.  EC50 - полумаксимальная эффективная концентрация. | | | | |

#### Резистентность

Селекция репликонов генотипов ВГС по критерию сниженной чувствительности к глекапревиру или пибрентасвиру привела к выявлению аминокислотных замен преимущественно в белках NS3 или NS5A.

Замены, важные для класса ингибиторов протеазы ВГС, в позициях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 в NS3 не оказывал влияния на активность глекапревира. Замены в аминокислотной позиции 168 в NS3 не оказывали влияния на генотип 2, в то время как некоторые замены в позиции 168 снижали чувствительность к глекапревиру до 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижали чувствительность более чем в 100 раз (генотип 6). Некоторые замены в позиции 156 снижали восприимчивость к глекапревиру (генотипы 1-4) более чем в 100 раз. Замены в аминокислотной позиции 80 не снижали восприимчивость к глекапревиру, за исключением Q80R в генотипе 3a, который снижал восприимчивость к глекапревиру в 21 раз.

Одиночные замены, важные для класса ингибиторов NS5A, в позициях 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в NS5A генотипов 1-6 не оказывали влияния на активность пибрентасвира. В частности, при генотипе 3a A30K или Y93H не оказывали влияния на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1a и 3a (включая A30K+Y93H в генотипе 3a) показали снижение чувствительности к пибрентасвиру. В репликоне генотипа 3b наличие естественных полиморфизмов K30 и M31 в NS5A снижало восприимчивость к пибрентасвиру в 24 раза по сравнению с активностью пибрентасвира в репликоне генотипа 3a.

### Первичная фармакодинамика

**Глекапревир**

Глекапревир является пангенотипическим ингибитором протеазы NS3/4A (неструктурный белок 4А) ВГС, которая необходима для протеолитического расщепления полипротеина, кодируемого ВГС, и, следовательно, для репликации вируса. В биохимических анализах глекапревир ингибировал протеазу, очищенную от ГТ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 5a и 6a ВГС, со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC50) от 3,5 до 11 нМ. Селективность глекапревира по отношению к протеазам ВГС по сравнению с панелью из семи протеаз человека была > 20 000 раз [1]. Глекапревир был более чем в 10000 раз более селективен в отношении ингибирования протеазы NS3/4A вируса гепатита С человека по сравнению с репрезентативными полимеразами человека/млекопитающих [2].

Значение EC50 для ингибирования репликации глекапревиром субгеномных стабильных репликонов в анализах клеточной культуры составляло от 0,85 до 4,6 нМ. В присутствии 40 % человеческой плазмы значения EC50 для ГТ1a-H77 и ГТ1b-Con1 составляли 5,3 и 10 нМ, по сравнению с 0,85 нМ и 0,94 нМ без плазмы крови, соответственно, что указывает на снижение эффективности глекапревира в 6-11 раз. Аналогичная активность была отмечена в группе из 40 клинических образцов ГТ1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d и 5a ВГС в тестах с транзиторными репликонами, с медианой EC50 0,3 нМ (диапазон от 0,05 до 3,8 нМ), по сравнению с Cmax и Cmin в несвязанной плазме крови, равным 17,8 нМ и 0,4 нМ, соответственно, у пациентов без цирроза печени [1].

Аминокислотные замены в позициях 155 (R155K), 156, 168 (D168V) и 80 (Q80K) являются характерными мутациями для ингибиторов протеазы NS3/4A [3]. Варианты резистентности в позиции 156 были преобладающей заменой, возникающей в исследованиях селекции резистентности при применении глекапревира в линии клеток-репликонов ГТ1a-H77, ГТ1b-Con1, ГТ2a-JFH-1, ГТ2b и ГТ4a (A156T и A156V). В репликонах ГТ3a зарегистрированными заменами были A156G или Y56H+Q168R, в то время как вариантами, выбранными в репликонах ГТ6a, были D168H и D168V. Была изучена восприимчивость распространенных вариантов резистентности. Глекапревир сохранял активность в отношении распространенных вариантов R155 (включая двойные замены), в частности R155K в ГТ1a. Изменения в позиции 156 часто были связаны с выраженной резистентностью к глекапревиру, при этом A156M/T/V/G ассоциировался со 148-3106‑кратной резистентностью в репликонах 1a, 1b, 2a, 2b, 3a или 4a. Замены в позиции 168 в ГТ1a, 1b, 3a или 4a снижали восприимчивость к глекапревиру до 55 раз и в 38-191 раз в ГТ6a, но не оказывали никакого или оказывали минимальное воздействие в ГТ2a и 2b (увеличение EC50 до 5,6 раз). Q168R в ГТ3a показал 54‑кратную резистентность, а Y56H+Q168R - 1387‑кратную резистентность к глекапревиру. Замены в позиции 80 не снижали восприимчивость к глекапревиру, за исключением ГТ3a, где замена Q80R приводила к увеличению EC50 в 21 раз [1].

Что касается других одиночных аминокислотных замен, активность сохранялась (резистентность менее чем в 5 раз) в транзиторных репликонах ГТ 1a, 1b, 2a, 2bb, 3a, 4a, 4d и 6a, содержащих замены в позициях 15, 36, 41, 43, 54, 55, 56, 67, 71, 79, 89, 146, 150, 154, 160, 166, 170, 173, 176, 178, или 179, или в домене геликазы в позициях 334, 342, 357, 406, 449 или в домене NS4A в позиции 23. Противовирусную эффективность также изучали в отношении репликонов ВГС, содержащих варианты ГТ1a или 1b, резистентные к ингибиторам полимеразы NS5A (неструктурный ингибитор 5А) или NS5B (неструктурный белок 5В), в анализах на культуре клеток с транзиторной трансфекцией. Все изученные варианты NS5A/B были чувствительны к глекапревиру (резистентность < 5). Однако, основываясь на исследованиях по селекции резистентности, может возникнуть перекрестная резистентность с другими ингибиторами протеазы NS3/4A [1].

Глекапревир не обладает активностью в отношении ВИЧ-1 или ВГС. Два репрезентативных ингибитора протеазы ВИЧ-1 (лопинавир и дарунавир) не оказывали влияния на противовирусную эффективность глекапревира в анализе репликонов ВГС 1b-Con1. Аналогичным образом, глекапревир не оказывал влияния на противовирусную эффективность лопинавира или дарунавира в анализе на ВИЧ-1 pNL4-3 [1].

**Пибрентасвир**

Первичные фармакологические характеристики пибрентасвира оценивались только в условиях *in vitro*, при этом не было представлено исследований, подтверждающих концепцию *in vivo*, которые продемонстрировали противовирусную эффективность на моделях животных с инфекцией ВГС, что считается приемлемым, поскольку пригодные модели животных, за исключением шимпанзе, отсутствуют [4]. В анализе на транзиторную трансфекцию репликона *in vitro* пибрентасвир сохранял активность в отношении группы из 74 клинических образцов, полученных от пациентов, инфицированных ВГС с генотипом 1-6, с медианой EC50 1,1 пМ (диапазон от 0,27 до 3,5 пМ) [2].

Противовирусную эффективность анализировали в отношении генотипов 1-6 NS5A с использованием системы экспрессии ВГС, в которой клетки Huh-7 (линия клеток печени человека (гепатокарцинома)) трансфицировали репликонами различных генотипов ВГС. Пибрентасвир вызывал пикомолярное ингибирование репликации вируса для 9 протестированных репликонов генотипа (ГТ1a-H77, 1b-Con1, 2a-JFH-1, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a; диапазон EC50: 1,4-4,3 пМ). Аналогичное ингибирование было показано с использованием репликонов ГТ1 из клинических изолятов пациентов, инфицированных ВГС. Эффективность пибрентасвира в отношении репликонов ГТ1a-H77 и ГТ1b-Con1 снижалась в присутствии 40 % человеческой плазмы крови в 35 и 47 раз, соответственно, вероятно, из-за высокого связывания пибрентасвира с белками плазмы крови. Противовирусная активность пибрентасвира была по меньшей мере в 105 и 107раз менее эффективной в отношении ВИЧ-1 и ВГС, соответственно, по сравнению с генотипами ВГС. При проведении стандартного колориметрического анализа MTT не было обнаружено признаков цитотоксичности. Терапевтический индекс пибрентасвира был очень высоким (как отношение медианы токсической дозы к полумаксимальной эффективной концентрации; TD50: EC50 > 107) [1].

Чтобы оценить появление вариантов ВГС, резистентных к пибрентасвиру, клетки Huh-7, экспрессирующие репликоны ГТ1a и 1b, подвергали воздействию концентраций пибрентасвира, в 10, 100 и 1000 раз превышающих EC50. В этих условиях штаммы, резистентные к ГТ1a, были очевидны при концентрациях пибрентасвира в 10 и 100 раз выше EC50, но не в 1000 раз. Резистентность к пибрентасвиру была дополнительно изучена на резистентных мутантах ГТ1a: Q30D, делеция Q30, Y93D, Y93H, Y93N и двойной мутант H58D + Y93H. Все эти мутанты демонстрировали сниженную эффективность репликации. Из всех идентифицированных мутантов вариант Q30D был наименее подвержен влиянию на эффективность репликации, со снижением эффективности репликации до 44 %; у остальных мутантов эффективность репликации составляла менее 60 % от эффективности репликонов ВГС дикого типа. Резистентных штаммов к ГТ1b не было обнаружено ни при одном из значений экспозиции пибрентасвира. Что касается возникающих резистентных штаммов для других генотипов (ГТ2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a), лишь в ГТ2a и 3a были обнаружены резистентные к пибрентасвиру варианты ВГС, в 10 раз превышающие их соответствующую EC50, но не в 100 раз [1].

Профиль резистентности оценивали путем изучения чувствительности к пибрентасвиру с различными вариантами аминокислотных замен. Для ГТ1a большинство одиночных аминокислотных замен были чувствительны к пибрентасвиру, за исключением двух мутантов (M28G и Q30D), в то время как около 50 % мутантов с 2 или 3 заменами имели увеличение EC50 более чем в 50 раз по сравнению с диким типом. Для ГТ2a один вариант с двойной аминокислотной заменой проявлял значительную резистентность (F28H + M31I: различие в EC50 в > 14 000 раз). Генотип 3a имел четыре варианта со значительной резистентностью к пибрентасвиру. Эффективность репликации для этих генотипов не зарегистрирована; таким образом, неизвестно, приведет ли появление этих мутантов ВГС к клинически значимой жизнеспособности. Ни один из мутантов генотипов 1b, 2b, 4a, 4d, 5a или 6a не проявлял резистентности к пибрентасвиру [1].

Варианты ВГС генотипов 1a-H77, 1b-Con1, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a, которые, как известно, резистентны к другим ингибиторам NS5A, были изучены с использованием пибрентасвира, где было обнаружено, что большинство из них в целом чувствительны к пибрентасвиру со значениями EC50 в пикомолярном диапазоне, хотя для некоторых мутантов была обнаружена перекрестная резистентность. Согласно ожиданиям, варианты, резистентные к ингибиторам NS3 и NS5b, были чувствительны к пибрентасвиру [1].

### Вторичная фармакодинамика

Глекапревир (10 мкМ) вытеснял специфичное для контроля связывание более чем на 50 % только в хлорном (Cl-) канале (IC50 11 мкМ) и оказывал слабое воздействие на AT1, A1, BZD, CCK1, NK2 и 5-HT1b. Эти эффекты, вероятно, не будут иметь клинического значения, учитывая, что скрининг *in vitro* проводился при 10 мкМ и что заявленная Cmax глекапревира в плазме крови составляет 1,4 мкМ, а также учитывая активное связывание с белками плазмы крови.

Пибрентасвир (10 мкМ) не уменьшал связывание, специфичное для контроля, более чем на 50 % ни с какими рецепторами, ионными каналами или транспортерами. Незначительный эффект наблюдался для BZD (-33 %), CCK1 (-20 %), ETa (-19 %), H1 (-22 %), Y2 (-23 %), 5-HT1b (-20 %); 5HT2a (-19 %) при 10 мкМ. Эти эффекты, вероятно, не будут иметь клинической значимости, учитывая, что скрининг *in vitro* проводился при 10 мкМ и что указанная Cmax пибрентасвира в плазме крови составляет 0,09 мкМ, а также учитывая высокое связывание с белками плазмы крови [2].

### Фармакологическая безопасность

В таблице 3-3 приведено резюме исследований фармакобезопасности глекапревира, а в таблице 3-4 – пибрентасвира [5].

Таблица 3‑3. Резюме фармакологических исследований фармакобезопасности глекапревира.

| **Изучаемый орган** | **Тест-система** | **Конечная точка и метод оценки** | **Доза или концентрация** | **Путь введения** | **Особые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Центральная нервная система | Самцы крыс  (n = 4/группа)a) | Метод Ирвина | 3, 10, 30, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Самцы крыс  (n = 10/группа)a) | Локомоторная активность | 3, 10, 30, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Самцы крыс  (n = 10/группа)a) | Стимуляция судорожных припадков | 3, 10, 30, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Самцы крыс  (n = 20/группа)a) | Индуцированный этанолом сон | 3, 10, 30, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Самки крыс  (n = 8/группа) | FOB | 5, 20, 60 мг/кг | Перорально | Нет |
| Сердечно-сосудистая система | Клетки почки эмбриона человека  (n = 4)a) | ток hERG | 24,7 мкг/мл | *In vitro* | Следовый ток, ингибируемый на 38,8 % |
| Клетки почки эмбриона человека  (n = 3/ концентрация) | ток hERG | 8,4, 25, 84 мкг/мл | *In vitro* | 8,4 мкг/мл: ингибирование на 1,3 %  25 мкг/мл: ингибирование на 17,4 %  84 г/мл: ингибирование на 47,9 %  IC50: 85,6 мкг/мл |
| Самцы собак породы бигль под анестезией  (n = 6)a) | Параметры электрокардиограммы | 1,7, 5,5, 16,6 мг/кг/ 30 мин | Непрерывная внутривенная инфузия в возрастающей дозе | Нет |
| Самцы собак породы бигль в сознании  (n = 6/группа) | Частота сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS, интервал QTc и среднее артериальное давление | 10, 30, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Дыхательная система | Самцы крыс  (n = 8/группа) | Плетизмография всего туловища | 5, 20, 60 мг/кг | Перорально | При дозе 60 мг/кг частота дыхания увеличивалась, дыхательный объем уменьшался, а общий объем вентиляции оставался неизменным. |
| **Примечание:**  а) Исследование не в соответствии с принципами GLP.  FOB - Functional Observational Battery/функциональная батарея наблюдений, интервал PR - промежуток от начала деполяризации предсердий до начала деполяризации желудочков,QRS - деполяризация желудочков, состоит из зубцов Q, R и S, QTc - корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, IC50 – полуингибирующая концентрация, n – количество. | | | | | |

Таблица 3‑4. Резюме фармакологических исследований фармакобезопасности пибрентасвира.

| **Изучаемый орган** | **Тест-система** | **Конечная точка и метод оценки** | **Доза или концентрация** | **Путь введения** | **Особые наблюдения** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Центральная нервная система | Самцы мышей  (n = 10/группа)a) | Локомоторная активность | 0,6, 2, 6, 20, 60 мг/кг | Перорально | Нет |
| Самки мышей  (n = 8/группа) | FOB | 3, 10, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Сердечно-сосудистая система | Клетки почки эмбриона человека  (n = 5)a) | ток hERG | 0,51 мкг/мл | *In vitro* | Ингибирование на 8,4 %  3,1‑кратное превышение Cmax человека |
| Клетки почки эмбриона человека (n = 3) | ток hERG | 1,11 мкг/мл | *In vitro* | Нет |
| Самцы собак породы бигль под анестезией  (n = 6)a) | Параметры электрокардиограммы | 56, 187, 562 мг/кг/30 мин | Непрерывная внутривенная инфузия в возрастающей дозе | Нет |
| Самцы собак породы бигль в сознании  (n = 6/группа) | Частота сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS, интервал QTc и среднее артериальное давление | 3, 10, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| Дыхательная система | Самцы мышей  (n = 8/группа) | Плетизмография всего туловища | 3, 10, 100 мг/кг | Перорально | Нет |
| **Примечание:**  а) Исследование не в соответствии с принципами GLP.  FOB - Functional Observational Battery/функциональная батарея наблюдений, интервал PR - промежуток от начала деполяризации предсердий до начала деполяризации желудочков,QRS - деполяризация желудочков, состоит из зубцов Q, R и S, QTc - корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, n – количество. | | | | | |

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Исследования комбинации глекапревира и пибрентасвира в отношении генотипов 1a-H77 и 1b-Con1 для селекции резистентных мутантов не выявили признаков появления резистентных колоний в присутствии противовирусных веществ в концентрации, в 10 раз превышающей их соответствующие уровни EC50. Исследования комбинации в отношении других генотипов ВГС отсутствуют. Глекапревир и пибрентасвир продемонстрировали дополнительную синергическую противовирусную активность в трехдневном анализе репликонов ВГС в культурах клеток. В анализе на выживаемость колоний лишь очень небольшое количество колоний, содержащих репликоны ВГС ГТ1a-H77 или 1b-Con1, смогли выжить в присутствии глекапревира или пибрентасвира при 10‑кратном превышении их соответствующих значений EC50. Выживаемость колоний была сведена к нулю при наличии как глекапревира, так и пибрентасвира в концентрациях, в 10 раз превышающих их соответствующие значения EC50. Было также показано, что глекапревир проявляет дополнительную к синергической противовирусную активность при анализе в комбинации с софосбувиром либо с рибавирином в анализах репликонов ВГС [1].

## Доклиническая фармакокинетика

Глекапревир и пибрентасвир определялись количественно методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) в образцах плазмы крови мышей, крыс, кроликов, собак и обезьян. Метаболиты в плазме крови, моче, кале, желчи, гепатоцитах и микросомах печени, инкубированные в исследованиях ADME (всасывание, распределение, метаболизм и экскреция) на мышах, крысах и собаках, были разделены методом ВЭЖХ, обнаружены с помощью онлайн-детектирования радиопотока, идентифицированы и структурно определены методом МС/МС [2].

### Всасывание

Глекапревир быстро всасывается с Tmax < 1 ч у всех видов, кроме обезьян (Tmax: 2,8 ч), с биодоступностью > 90 % у грызунов и ниже у собак (44 %) и обезьян (26 %) и быстро выводится с периодом полувыведения 1,7-4,3 часа у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, обезьяны) по сравнению с 6,6 ч у людей. Концентрация глекапревира в плазме крови у собак натощак была несколько выше, чем у животных, которых кормили. Существенных различий между полами не наблюдается.

Пибрентасвир медленно всасывается с Tmax 3,7-9 часов у всех видов, с биодоступностью < 10 % у грызунов и немного выше у собак (29,8 %) и обезьян (14,1 %), и быстро выводится с периодом полувыведения 5,7-12,9 часов у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, обезьяны) по сравнению с 14,9 ч у людей.

Из-за видовых различий в экспозиции у грызунов мыши были выбраны для исследований токсичности при многократном введении. После многократного введения различий между полами у разных видов не наблюдалось [2].

### Распределение

Глекапревир активно распределялся в большинстве тканей с максимальными уровнями через 0,5-2 часа, а радиоактивность снижалась до уровня ниже предела количественного определения через 24 часа, за исключением печени (активное распределение: соотношение ткань/кровь до 269, и сохраняется до 96 часов после введения препарата), толстого и тонкого кишечника. Глекапревир обнаруживается в головном мозге лишь через 0,5 ч после введения препарата в очень низких концентрациях, а в увеальном тракте и коже - до 8 ч после введения препарата, даже если радиоактивность была низкой. Существенного сродства к тканям, содержащим меланин, обнаружено не было.

Пибрентасвир активно распределялся в большинстве тканей с максимальным уровнем через 4-8 часов. Самые высокие концентрации наблюдались в желчи, надпочечниках, печени и тонком кишечнике. Радиоактивность снижалась ниже предела количественного определения через 24 часа, за исключением гардеровой железы, препуциальной железы, предстательной железы, слюнной железы, желудка, вилочковой железы, мочевого пузыря, слепой кишки/толстого кишечника. Пибрентасвир не обнаруживается в головном мозге и глазах. Существенного сродства к тканям, содержащим меланин, обнаружено не было [2].

### Связывание с белками плазмы

Глекапревир и пибрентасвир хорошо связываются с белками плазмы. Средние отношения концентрации глекапревира в крови/плазме составили 0,64, 0,60, 0,55, 0,75 и 0,57 у мышей, крыс, собак, обезьян и человека, соответственно. Что касается пибрентасвира, соотношение концентраций в крови и плазме составило 0,59, 0,57, 0,66, 0,60 и 0,62 у мышей, крыс, собак, обезьян и человека, соответственно [2].

### Метаболизм

Метаболизм глекапревира был очень ограниченным у всех видов, и неизмененный глекапревир был основным компонентом, циркулирующим в плазме крови (≥ 98 % от общей радиоактивности у мышей и крыс и 95 % в плазме крови собак) после перорального введения однократных или многократных доз глекапревира. Основных метаболитов в плазме крови не было обнаружено, за исключением второстепенных метаболитов, образующихся в результате окисления *трет*-бутиловой, циклопентильной, дифторбутенильной или хиноксалиновой групп, превращения дифторметина в макроцикле в кетон, гидролиза амида с образованием метилциклопропансульфонамидной группы и дегидрирования. Конъюгация глутатиона и/или цистеина с хиноксалиновыми или дифторбутенильными группами наблюдалась только у собак и составляла менее 1 % от общего количества материала, связанного с лекарственным препаратом. Неизмененный глекапревир составлял 97,2 % от вещества, связанного с лекарственным препаратом, в плазме крови 8 здоровых участников, получавших глекапревир в дозах 800 мг/сут в течение 10 дней (клиническое исследование M13-356), при этом было обнаружено 9 второстепенных метаболитов (каждый содержит менее 1 % вещества, связанного с лекарственным препаратом). Продукт дигидроксилирования M12, присутствующий в количестве < 0,1 % от материала, связанного с лекарственным препаратом, не был обнаружен ни у одного из доклинических видов [1].

Биотрансформация пибрентасвира *in vitro* (т. е. с использованием микросом печени или гепатоцитов) была низкой у всех видов (мыши, крысы, собаки, обезьяны, человек). Неизмененный пибрентасвир был основным веществом, обнаруживаемым у всех видов при использовании микросом печени. Из обнаруженных второстепенных метаболитов низкие уровни продукта *О*-деметилирования пибрентасвира (М4) были обнаружены в плазме крови мышей и человека, в то время как два продукта моноокисления (М10 и М11) были обнаружены в плазме крови собак. Метаболитов, которые были бы присущи лишь человеку, обнаружены не были. Исследования с использованием рекомбинантных изоферментов человека выявили незначительную роль CYP 3A4 в биотрансформации пибрентасвира [1].

### Выведение

Глекапревир и его метаболиты выводились преимущественно с калом у крыс (98,5 %), собак (76,4 %) и человека (92,1 %). У крыс 99,7 % радиоактивной дозы выводилось с желчью после в/в введения, при этом лишь 0,3 % выводилось с мочой и 62,4 % - с желчью после перорального введения. Наиболее значимым метаболитом в кале человека (и крыс) был продукт гидролиза сульфонамида М6, который, вероятно, образуется в результате деятельности кишечной микрофлоры. У человека неизмененный глекапревир и M6 вместе составляют более 64 % радиоактивности в кале, при этом на окислительные метаболиты и продукты их гидролиза приходится 26 % дозы, то есть метаболизм играет второстепенную роль в выведении глекапревира. Доклинические виды с качественной точки зрения были очень похожи в этом отношении [1].

У всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, человек) выведение пибрентасвира происходило с калом. Исследования на крысах с канюлированными желчными протоками показали, что основным путем выведения при в/в введении был билиарный транспорт (84 % дозы), в то время как выведение с желчью составляло лишь около 3 % от пероральной дозы, причем большая часть (92 % дозы) выводилась с калом, скорее всего в виде неабсорбированного лекарственного препарата [1].

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

**Глекапревир**

Глекапревир подвергается минимальному метаболизму, поэтому ингибиторы или индукторы CYP450 едва ли влияют на его клиренс. Исследование *in vitro* не выявило индукции CYP1A2 или 2B6 при 50 мкМ и выявило лишь слабую индукцию (вдвое большая экспрессия мРНК) CYP3A4 только в гепатоцитах одного из 3 доноров. Глекапревир не является ингибитором CYP1A2, 2B6, 2C19 или 2D6, или UGT1A6, 1A9 или 2B7, но является слабым ингибитором CYP2C8, 2C9 и 3A4 (IC50 31,7, 175 и 28,3 мкМ, соответственно) и UGT1A1 и 1A4 (IC50 17,2 и 14,6 мкМ, соответственно).

Прогнозируется, что глекапревир не вызывает клинически значимого ингибирования CYP450 или UGT в почках, но обладает способностью к ингибированию CYP3A4 в кишечнике. Анализы *in vitro* показали, что глекапревир является как субстратом, так и ингибитором P‑gp и BCRP (IC50 0,33 и 2,3 мкМ, соответственно, в анализах с использованием мембранных везикул) и печеночных транспортеров захвата OATP1B1 и OATP1B3 (IC50 0,017 и 0,064 мкМ, соответственно), и возможны потенциальные лекарственные взаимодействия (ЛВ), опосредуемые этими переносчиками. Глекапревир в качестве субстрата этих транспортеров был также показан у мышей с нокаутом гена MDR1a/b-BCRP и мышей с кластерным нокаутом гена OATP1a/1b. Исследование на мышах FVB с нокаутом гена MDR1 и BCRP выявило 2‑кратное увеличение системной экспозиции и незначительное увеличение экспозиции глекапревира в печени по сравнению с мышами дикого типа. У мышей, у которых отсутствовал кластер OATP1a/1b, AUC увеличилась в 20 раз по сравнению с мышами дикого типа, хотя экспозиция в печени была такой же, как у мышей дикого типа. Также наблюдалось ингибирование BSEP, которое является дополнительным возможным источником ЛВ. Глекапревир не является ингибитором OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K и не является субстратом OCT1 [1].

**Пибрентасвир**

Пибрентасвир не проявлял значительной ингибирующей активности в отношении изоферментов CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Ингибирование CYP 2D6 происходило до 46,7 % при 30 мкМ пибрентасвира. Едва ли пибрентасвир оказывает влияние на экспозицию CYP2D6 или других субстратов изофермента CYP. Пибрентасвир ингибировал изоферменты UGT 1A1 и 1A4 со значениями IC50 2,54 и 0,027 мкМ, соответственно. Пибрентасвир не ингибировал UGT1A6, 1A9 или 2B7 и потому едва ли повлияет на экспозицию субстратов UGT1A1, 1A6, 1A9 или 2B7. Доказательств клинически значимого взаимодействия между пибрентасвиром и субстратом 1A4 ламотриджином получено не было. Индукция фермента CYP пибрентасвиром не была обнаружена.

После перорального введения пибрентасвира концентрация в плазме крови у мышей с нокаутом гена MDR1a/1b-BCRP была выше, чем у мышей дикого типа, тогда как при внутривенном введении концентрация не различалась. Такая повышенная биодоступность при нокауте гена MDR1a/1b-BCRP была объяснена отсутствием P‑gp и/или BCRP-опосредованного оттока; так, был сделан вывод о том, что пибрентасвир является субстратом P‑gp. По этой причине ингибиторы P‑gp и/или BCRP могут увеличивать экспозицию пибрентасвира у пациентов. Это было подтверждено в клиническом исследовании, в котором одновременное применение пибрентасвира с глекапревиром увеличивало концентрацию пибрентасвира в плазме крови у человека примерно втрое из-за ингибирующего действия глекапревира на P‑gp и/или BCRP, хотя повышение уровня пибрентасвира в плазме крови в исследовании комбинации на крысах не было очевидным. Пибрентасвир не является субстратом печеночных транспортеров захвата OATP1B1, 1B3 или OCT1. Оценка действия пибрентасвира в отношении переносчиков выявила ингибирующую активность в отношении P‑gp при использовании везикулярных препаратов (IC50 0,036 мкМ), но не при использовании интактных клеток (клетки MDCK-MDR1; IC50: > 150 мкМ). Сообщалось также об ингибировании BCRP (IC50: 14 мкМ), BSEP (IC50: 39 мкМ) и транспортера захвата OATP1B1 (IC50: 1,3 мкМ с 4 % БСА). Исходя из соображений фармакокинетического взаимодействия с переносчиками, ожидается клинически значимое ингибирование P‑gp, BCRP и OATP1B1. Пибрентасвир не является ингибитором OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K [1].

## Токсикологические исследования

### Токсичность при однократном введении

Глекапревир и пибрентасвир липофильны и обладают минимальной растворимостью в воде, поэтому влияние лекарственной формы и дозы определяло максимально возможную экспозицию у доклинических видов, которые использовались в исследованиях токсичности. Глекапревир и пибрентасвир обладают острой токсичностью низкого порядка при пероральном применении [1].

**Глекапревир**

Исследований токсичности при однократном введении не проводили. Не было отмечено смертельных исходов или заметной токсичности при однократных дозах до 400 мг/кг у мышей, 300 мг/кг у крыс или 200 мг/кг у собак с Cmax около 180 мкг/мл у мышей и около 100 мкг/мл у крыс и собак (по сравнению с клинической Cmax 1,1 мкг/мл), что указывает на то, что глекапревир обладает низкой степенью пероральной токсичности [1].

**Пибрентасвир**

Исследование с однократным внутривенным применением было проведено на кроликах с целью оптимизации системной экспозиции пибрентасвира. У обоих животных, получавших высокие дозы пибрентасвира, наступил летальный исход, и поскольку при вскрытии не было выявлено значимых наблюдений, по которым можно было бы определить причину, было высказано предположение, что изученная доза (50 мг/кг в/в) была выше предела растворимости и, следовательно, вероятно, способствовала наступлению смерти. Токсикологическая значимость этих результатов не установлена [1].

### Токсичность при многократном введении

Видами, отобранными для определяющего токсикологического исследования, являются крысы и собаки для глекапревира, а также мыши и собаки для пибрентасвира на основе сходства их фармакокинетических и метаболических профилей с человеческими.

**Глекапервир**

Исследования токсичности глекапревира при многократном введении были проведены на мышах, крысах и собаках в течение 4, 26 и 39 недель, соответственно. В 26‑недельном исследовании на крысах наблюдалось 8 внеплановых случаев гибели (3, 1, 1, 3 крысы в контрольной группе, 10, 40 и 120 мг/кг, соответственно).

Токсикологический профиль глекапревира в основном характеризовался желудочно-кишечной токсичностью, сопровождающейся клиническими признаками и гистологическими поражениями желудка (нейтрофильная инфильтрация, изъязвление/некроз) при очень высоких дозах у крыс (> 120 мг/кг за 2 недели исследования), гиперплазией и воспалением с дегенерацией мышц пищевода у мышей, получавших препарат в течение 4 недель.

Желудочно-кишечная токсичность (воздействие на кал, инфильтрация в желудке у некоторых собак, некроз мышц пищевода у одной собаки) также наблюдалась у собак, с отеком желчного пузыря после 2 и 13 недель лечения.

Глекапревир также характеризовался гематологическими изменениями у всех видов. Глекапревир также оказывает влияние на уровень АСТ/АЛТ и/или ГГТ у собак без серьезных гистопатологических коррелятов. У крыс не наблюдалось серьезных изменений со стороны печени, однако наблюдался очаговый умеренный некроз печени, коррелирующий с повышением уровней ферментов печени (АСТ (+9,0‑кратно) и АЛТ (+7,7‑кратно)) у одной самки, получавшей среднюю дозу в течение 26 недель у крыс и некроз у 2 крыс при высокой дозе по прошествии 13 недель. [2].

**Пибрентасвир**

Что касается пибрентасвира, исследования токсичности при многократном введении были проведены на мышах, крысах и собаках в течение 26, 13 и 39 недель, соответственно. Летальные исходы наблюдались во всех исследованиях на мышах, за исключением 7‑дневного исследования.

При максимально допустимых дозах (8 мкг\*ч/мл у крыс, 123 мкг\*ч/мл у мышей и 25 мкг\*ч/мл у собак) серьезных нежелательных эффектов выявлено не было.

В 39‑недельном исследовании на собаках было отмечено снижение абсолютного числа ретикулоцитов (от -25 до -62 %) без одновременного снижения массы эритроцитов; данное явление было обратимым.

Кроме того, пибрентасвир индуцировал аденому легкого у одного самца при высокой дозе в 1-месячном исследовании на мышах, доброкачественную гепатоцеллюлярную аденому печени и доброкачественную бронхиолярно-альвеолярную аденому легких у одного самца при высокой дозе в 26‑недельном исследовании на мышах, аденокарциному молочной железы у одной самки при высокой дозе в 13‑недельном исследовании на крысах. Однако эти эффекты интерпретируются как случайные, поскольку являются общими фоновыми наблюдениями у данных видов [2].

**Глекапревир + пибрентасвир**

В связи с сердечно-сосудистыми проблемами, наблюдаемыми при применении других препаратов, показанных для лечения ВГС, была изучена кардиотоксичность глекапревира и пибрентасвира. Отмечено, что ни глекапревир, ни пибрентасвир не вызывали серьезных изменений в исследованиях фармакологии безопасности.

Также отмечено, что в исследованиях токсичности при многократном введении обоих препаратов наблюдалась некоторая сердечная токсичность:

* увеличение минимальной инфильтрации мононуклеарных клеток в сердце крыс, получавших глекапревир в высокой дозе (5М при 120 мг/кг/сут по сравнению с 3М в контроле) в течение 13 недель;
* более высокая частота случаев кардиомиопатии у самок крыс, получавших глекапревир в высокой дозе (9F при 60 мг/кг/сут по сравнению с 4F в контроле) в течение 26 недель;
* папиллярные отростки в сердце у собак (1F), получавших глекапревир в низкой дозе в течение 2 недель;
* гиперплазия (1М в дозе 20 мг/кг, 1М и 1F при 60 мг/кг) и инфильтрация 1F при 60 мг/кг в сердце у собак, получавших глекапревир в более низких дозах в течение 13 недель;
* более высокая частота синусовой брадикардии и АV-блокады второй степени у собак, получавших глекапревир в высоких дозах в течение 39 недель. Кроме того, уровень калия был снижен при введении глекапревир крысам, получавшим препарат в течение 26 недель (от -15 до -16 % в M), и в 4‑недельном исследовании комбинации глекапревир /пибрентасвир (-19 % у M).
* кардиомиопатия у мыши, получавшей пибрентасвир в высокой дозе (1М) в течение 14 дней;
* кардиомиопатия у мыши, получавшей пибрентасвир в высокой дозе (1М) в течение 26 недель. Эта мышь погибла по неизвестной причине, вероятно, в связи с пероральным введением пищи через зонд и/или процедурами обращения с животным). Кроме того, другая мышь в этом исследовании была подвергнута эвтаназии из-за повреждения инородным материалом, бактериальных колонизации, адгезии/воспаления/фиброза в сердце.
* фиброз сердца у крысы, получавшей пибрентасвир в высокой дозе (2М) в течение 13 недель;
* эктопическая ткань у собаки, получавшей пибрентасвир в высокой дозе (1М) в течение 13 недель
* гиперплазия у собаки, получавшей пибрентасвир в низкой дозе (1F) в течение 39 недель

Из-за низкой частоты каждого из этих эффектов, не всегда чувствительных к дозе, значимых сигналов не поступало.

Пероральное применение комбинации глекапревир/пибрентасвир в дозе 12,5/20 мг/кг/сут в течение 1 месяца хорошо переносилось крысами и не приводило к появлению каких-либо признаков токсичности, особенно серьезных опасений по поводу гематологического риска [2].

### Генотоксичность

Глекапревир оценивали на предмет способности индуцировать обратные мутации в *S. typhimurium* и *E. coli,* а также на предмет кластогенного потенциала в лимфоцитах человека *in vitro* и *in vivo* в анализе микроядер костного мозга крыс. Диапазон исследований и их дизайн соответствовали действующему руководству ICH. Глекапревир дал отрицательный результат во всех трех тестах и едва ли представляет мутагенный или кластогенный риск для человека.

Пибрентасвир не обладал мутагенностью при анализе обратных мутаций у бактерий или кластогенностью *in vitro* или *in vivo* при анализе хромосомных аберраций в лимфоцитах крови человека и микроядерном тесте на мышах, соответственно. Исследования соответствовали принципам ICH S2 (R1), использовались достаточно высокие концентрации/дозы пибрентасвира, и все исследования проводились в соответствии с GLP [1].

### Канцерогенность

Поскольку продолжительность лечения глекапревиром+пибрентасвиром составляет менее 6 месяцев, а также поскольку исследования генотоксичности и токсичности при многократном введении не выявили каких-либо опасений, исследование канцерогенности не проводилось.

Согласно ОХЛП на оригинальный препарат глекапревира+пибрентасвира Мавирет, максимальная продолжительность лечения составляет 16 недель. Глекапревир+пибрентасвир не рекомендуется для повторного лечения пациентов, ранее получавших ингибиторы NS3/4A- и/или NS5A [2].

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

У крыс глекапревир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие при дозе до 120 мг/кг/сут (137‑кратная или 63‑кратная клиническая экспозиция 300 мг у человека на основе AUC у ВГС-инфицированных пациентов без цирроза печени или ВГС-инфицированных пациентов с циррозом печени, соответственно).

У мышей пибрентасвир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие в дозах до 100 мг/кг/сут (100‑кратная клиническая экспозиция 120 мг у человека на основе AUC у ВГС-инфицированных пациентов без цирроза и с циррозом печени), однако наблюдалось увеличение пред- (2,1-2,6 % по сравнению с 0,4 % в контроле) и пост- (5,9-8 % по сравнению с 2 % в контроле) имплантационной гибели у всех животных, получавших препарат [2].

#### Эмбрио-фетальная токсичность

**Глекапревир**

Показано, что глекапревир не обладает эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом у крыс при дозах до 120 мг/кг/сут (предел безопасности 116x или 53x при клинической экспозиции 300 мг у человека на основе AUC у ВГС-инфицированных пациентов без цирроза печени или ВГС-инфицированных пациентов с циррозом печени, соответственно). Однако у кроликов материнская токсичность [клинические данные (аномальные наблюдения со стороны кала, сокращение и изменение цвета мочи, шерсть в аногенитальной области коричневого цвета и худощавость), снижение массы тела] и эмбриофетотоксичность [ранние роды, у 1 животного резорбция всех плодов и увеличение постимплантационной гибели (ранняя, поздняя и комбинированная), снижение средней массы тела плода (на 13-21 %)] наблюдалась при расчетном среднем значении AUC (единственный отбор образцов для токсикокинетического анализа, проведенный в ДГ 7, из-за чрезмерной токсичности) ниже, чем при клинической экспозиции у человека при дозе 300 мг. В основном исследовании на кроликах были изучены лишь 2 дозы (20 и 60 мг/кг) из-за токсичности, наблюдавшейся в предыдущем исследовании. Был сделан вывод, что глекапревир не обладал тератогенным потенциалом при изученных уровнях доз из-за того факта, что висцеральные/скелетные пороки развития / изменения в группах лечения наблюдались с низкой частотой, не зависели от дозы, частота в контроле была сопоставимой и/или значения находились в пределах недавно полученных данных исторического контроля для этой лаборатории. Однако CHMP счел этот вывод сомнительным из-за того факта, что экспозиция при изученной высокой дозе была ниже, чем клиническая экспозиция у человека в дозе 300 мг.

Кроме того, некоторые изменения наблюдались только при высокой дозе: хвостовые позвонки - недоразвитие тел позвонков у 2 плодов (1,3 % плодов; 12,5 % пометов), и в исторических данных таких изменений не наблюдалось.

Можно также отметить, что, несмотря на изменения/пороки развития, которые находятся в пределах исторических данных, смещение грудины, сращение ребер, носовая кость черепа (дополнительное окостенение), грудной позвонок (центральный сросшийся позвонок), желчный пузырь меньше нормы, почка (повышенная кавитация почечной лоханки), почка (неправильное положение, неправильный поворот), расширение дуги аорты в грудной полости наблюдались у нескольких плодов только при высоких дозах (и ни у одного в контроле).

Несмотря на тот факт, что изменения/пороки развития касались только 1 животного/группы, некоторые изменения/пороки развития наблюдались только у животных, получавших препарат, и у большей доли по сравнению с теми, которые наблюдались по историческим данным (хвостовой позвонок- позвонки, полупозвонок(ки); дуга(и) шейного позвонка, дополнительный центр окостенения; грудной позвонок(ки) - деформация дуг(и) позвонка; череп - лобная кость, дополнительный центр окостенения) [2].

**Пибрентасвир**

Было показано, что пибрентасвир не обладает эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом у мышей в дозах до 100 мг/кг [предел безопасности в 50 раз превышает клиническую экспозицию 120 мг у человека на основе AUC у инфицированных ВГС пациентов с циррозом печени и без него].

В основном исследовании на кроликах был сделан вывод, что пибрентасвир не обладал тератогенным потенциалом при изученных уровнях доз из-за того факта, что висцеральные/скелетные пороки развития / изменения в группах лечения наблюдались с низкой частотой, не зависели от дозы, частота в контроле была сопоставимой и/или значения находились в пределах недавно полученных данных исторического контроля для этой лаборатории.

Для пибрентасвира экспозиция в исследованиях эмбриофетального развития была достаточной для характеристики эмбриофетального риска [2].

#### Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследованиях пренатального и постнатального развития крыс, получавших глекапревир, какого-либо существенного эффекта не наблюдалось.

Что касается пибрентасвира, можно отметить, что индекс жизнеспособности был снижен при средней дозе (10 мг/кг) для помета F0, а процент постимплантационной гибели был увеличен при высокой дозе для помета F1. Однако отмечается, что увеличение гибели до (2,1-2,6 % и 0,4 % в контроле) и после (5,9-8 % и 2 % в контроле) имплантации, наблюдаемое у всех животных, получавших препарат, в исследовании фертильности на мышах, находилось в пределах исторических данных. Следовательно, можно сделать вывод, что у мышей, получавших пибрентасвир, не наблюдалось существенного влияния [2].

### Токсикокинетика

**Глекапревир**

Соотношения экспозиции были рассчитаны на основе AUC0–24ч в плазме крови животного: человека. Исходные значения для человека основаны на значениях равновесной экспозиции, рассчитанной с помощью популяционной ФК модели в исследовании RD160234 II/III фазы. Данные AUC, используемые для животных, представляют собой среднее значений для самцов и самок при последнем отборе образцов и относятся к общему (несвязанному) глекапревиру. Как говорилось выше, глекапревир более интенсивно связывается с белками в плазме крови крыс по сравнению с плазмой крови человека или других доклинических видов, а именно в 7 раз. Однако считается нецелесообразным использовать значение fu ниже 1 % в каких-либо расчетах из-за неточности определения. Таким образом, если предположить значение 1 % для fu у крыс (по сравнению с 2,5 % у человека), расчетные значения относительной экспозиции несвязанного глекапревира, полученные в токсикокинетических исследованиях на крысах, приведенные в Таблице 3-5, будут снижены примерно вполовину.

Максимальные достигнутые значения относительной экспозиции в исследованиях токсичности при многократном введении у всех 3 видов были высокими, если исходить из общих концентраций глекапревира (и даже с учетом очень высокого связывания с белками плазмы крови у крыс). У крыс и собак максимальная экспозиция была достигнута при концентрации 120 и 200 мг/кг/сут, соответственно, и это были самые высокие уровни доз, введенных в базовых исследованиях [1].

Таблица 3‑5. Относительная экспозиция глекапревира в исследованиях токсичности при многократном введении.

| **Вид** | **Продолжительность исследования**  **(номер исследования)** | **Доза, мг/кг/сутки** | **AUC0‑24ч**  **мкг\*ч/мл^** | **Коэффициент экспозиции#** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Инфицирование ВГС, без цирроза** | **Инфицирование ВГС, с циррозом** | |
| Мыши  (TgH ra s дикого типа) | 7 дней  RD13348 | 100 | 95 | 20 | 9 | |
| 200 | 250 | 52 | 24 | |
| 300 | 357 | 74 | 34 | |
| 4 недели  RD13682 | 40 | 39,2 | 8 | 4 | |
| 125 | 399 | 83 | 38 | |
| 300 | 737 | 154 | 70 | |
| Крысы (SD) | 13 недель  RD11930 | 10† | 46 | 10 | 4 | |
| 40† | 253 | 53 | 24 | |
| 120† | 580 | 121 | 55 | |
| 26 недель Базовое исследование: RD140001 | 10† | 37,9 | 8 | 4 | |
| 40† | 274 | 57 | 26 | |
| 120† | 735 | 153 | 70 | |
| Собаки (бигль) | 2 недели  RD11535 | 40† | 102 | 21 | 10 | |
| 100† | 787 | 164 | 75 | |
| 200† | 1629 | 339 | 155 | |
| 13 недель  RD11925 | 20† | 16,1 | 3 | 1,5 | |
| 60† | 368 | 77 | 35 | |
| 200† | 765 | 159 | 73 | |
| 9 месяцев Базовое исследование; RD140002 | 20† | 50,5 | 11 | 5 | |
| 50† | 237 | 49 | 23 | |
| 200† | 1440 | 300 | 137 | |
| Человек (инфицирование ВГС без цирроза) | Равновесная экспозиция, рассчитанная по популяционной ФК модели, II/III фаза  Исследование RD160234 | 300 мг | 4,8 | - | |
| Инфицирование ВГС, с циррозом | 10,5 |
| **Примечание:**  AUC0-24 ч - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от точки 0 до 24 часов.  # - животное: AUC0-24 ч - в плазме крови человека; ^ - данные приведены для полов, объединенных при последнем отборе образцов; † введение в 2 раздельных приема. | | | | | |

**Пибрентасвир**

Отношения экспозиции основаны на значениях AUC для животных и человека. Контрольные значения для человека основаны на значениях AUC, определенных для пациентов, инфицированных ВГС, без цирроза печени, у которых экспозиция была такой же, как у пациентов с циррозом печени (AUC0-24h,ss 1,43 и 1,53 мкг/ч/мл, соответственно). В исследованиях на мышах и собаках были достигнуты высокие кратные значения экспозиции (более чем в 10 раз превышающие клиническую AUC), однако у крыс экспозиция в плазме крови была низкой и у самцов и самок варьировала (общее среднее геометрическое значение клинической AUC пибрентасвира у пациентов, инфицированных ВГС, как с циррозом печени, так и без него, составило 1,44 мкг/ч/мл; исследование RD160234) [1].

Таблица 3‑6. Относительная экспозиция пибрентасвира в исследованиях токсичности при многократном введении.

| **Вид** | **Продолжительность исследования  (Номер исследования)** | **Доза,  мг/кг/сутки** | **AUC0-24 ч**  **мкг\*ч/мл**  **^** | **Коэффициент экспозиции#** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мышь**  (CD-1) | 26 недель [R&D/13/434] | 3 | 16 | 11 |
| 10 | 49 | 34 |
| 100 | 123 | 86 |
| 13 недель [R&D/12/138] | 3 | 19 | 13 |
| 10 | 48 | 34 |
| 100 | 128 | 90 |
| **Крыса** (SD) | 13 недель [R&D/13/600] | 3 | 2,1 / 1,23 | 1,5/0,9 |
| 10 | 7,9 / 2,9 | 5,5/2 |
| 30 | 10,2 / 5,6 | 7/3,9 |
| 4 недели (с глекапревиром) [R&D/16/0097] | 20 | 3,0 / 1,2 | 2/0,8 |
| **Собаки**  (Бигль) | 39 недель [R&D/13/172] | 10 | 4,7 | 3,3 |
| 30 | 14 | 9,8 |
| 100 | 25 | 17,5 |
| 2 недели [R&D/11/928] | 10 | 10,8 | 7,6 |
| 30 | 24,2 | 17 |
| 300 | 45 | 31 |
| **Человек**  (ВГС-инфицированные пациенты без цирроза) | равновесное состояние [R&D/16/0234 & -7] | 120 мг | 1,43 | - |
| **Примечание:**  AUC0-24 ч - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от точки 0 до 24 часов.  # - животное; AUC0–24 ч - в плазме крови человека; ^ - данные приведены для обоих полов в совокупности у мышей и собак и для самцов/самок у крыс на момент последнего отбора образцов. | | | | |

**Глекапревир+пибрентасвир**

В 4‑недельном исследовании при многократном введении у крыс, которым перорально вводили глекапревир и пибрентасвир в дозах 12,5 и 20 мг/кг/сут, соответственно, токсичность не была обнаружена (приблизительно равная при применении глекапревира и пибрентасвира у пациентов с циррозом печени; см. таблицу 3-7 со значениями относительной экспозиции) [1].

Таблица 3‑7. Относительная экспозиция в исследованиях токсичности при многократном введении.

| **Вид** | **Номер исследования Продолжительность** | **День** | **Доза,  мг/кг/сутки, п/о** | | **AUC0–24 ч (мкг\*ч/мл)** | | **ER** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **GLE** | **PIB** | **GLE** | **PIB** | **GLE** | **PIB** |
| Крысы SD | 4 недели  RD160097 | 1 | 12,5 | 20 | 13,4 | 1,78 | 1,3 | 1,2 |
| 24 | 10,0 | 2,08 | 0,95 | 1,47 |
| Человек (Инфицирование ВГС, с циррозом)  RD160237, RD160234 популяционная ФК модель | | | 300 мг | 120 мг | 10,53 | 1,43^ | - | - |
| **Примечание:**  AUC0-24 ч - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от точки 0 до 24 часов; ER - отношение экспозиции; GLE – глекапревир, PIB – пибрентасвир.  ^ - от пациентов, инфицированных ВГС, без цирроза (общее среднее геометрическое значение клинической AUC пибрентасвира у пациентов, инфицированных ВГС, с циррозом и без цирроза печени составило 1,44 мкг/ч/мл; из исследования RD160234. Напротив, коэффициент экспозиции глекапревира у пациентов без цирроза печени примерно вдвое превышает отношение экспозиции у пациентов с циррозом печени). | | | | | | | | |

### Прочие исследования

#### Фототоксичность

Глекапревир поглощает свет в диапазоне от 290 до 350 нм и проявляет фотостабильность в УФ‑видимом спектре в водном растворе с нейтральным pH. Эти свойства указывают на фототоксический потенциал, хотя потенциальный риск снижается в силу того факта, что материал, связанный с глекапревиром, имеет очень ограниченное распространение в тканях кожи и глаз, содержащих меланин. Анализ фототоксичности *in vitro*, проведенный с использованием глекапревира в фибробластах мышей Balb/c 3T3, выявил признаки фототоксичности (средний фотоэффект (MPE) 0,240 был выше порогового значения 0,15, а коэффициент фотораздражения (PIF), превышающий 10,3, превышал пороговое значение 5). В результате был проведен анализ фототоксичности *in vivo* на пигментированных крысах, в ходе которого были выявлены признаки периорбитального отека и офтальмологических изменений, а также кожные реакции после воздействия УФ‑излучения на светлую или темную пигментированную кожу. У самок крыс линии Лонг-Эванс, которым вводили глекапревир в дозе до 600 мг/кг/сут в двух отдельных дозах в течение 3 дней, не было обнаружено клинических признаков фототоксичности, а гистопатологическое исследование глаз не выявило эффекта препарата. NOEL для фототоксичности сопровождалась уровнями относительной системной экспозиции 102 и 223 у пациентов с циррозом печени и без цирроза печени, соответственно. Доказательства указывают на то, что глекапревир не обладает значительным фототоксическим потенциалом.

Исследования распределения в тканях не выявили сродства пибрентасвира к пигментированным тканям. Тем не менее, основываясь на спектральных характеристиках (поглощение в диапазоне от 290 до 320 нм), было проведено исследование *in vitro* для оценки фототоксического потенциала пибрентасвира с использованием клеточного анализа нейтрального поглощения красного цвета. Пибрентасвир в дозах до 3 мг/л не вызывал цитотоксичности в клетках фибробластов мышей Balb/c 3T3 после УФ‑облучения, тогда как положительный контроль прометазин нарушал поглощение нейтрального красного красителя и, таким образом, указывал на фотоиндуцированную цитотоксичность. Таким образом, было обнаружено, что пибрентасвир не обладает значительным фототоксическим потенциалом [1].

#### Иммунотоксичность

С учетом отсутствия токсикологически значимых гематологических наблюдений или какого-либо влияния на массу иммунных органов, гистопатологию, сывороточные глобулины, а также ввиду отсутствия признаков инфекций, считается, что глекапревир и пибрентасвир не оказывают какого-либо влияния на иммунную систему, и отсутствие специальных исследований иммунотоксичности считается приемлемым [1].

#### Токсичность метаболитов

После лечения глекапревиром или пибрентасвиром в плазме крови человека практически отсутствуют метаболиты (ни один из метаболитов не составлял более 10 % от общего количества материала, связанного с лекарственным препаратом, и не был классифицирован как второстепенный метаболит в соответствии с соответствующими рекомендациями), т. е. в квалификации метаболитов в доклинических исследованиях токсичности нет необходимости [2].

#### Токсичность примесей

В процессе химического синтеза глекапревира и пибрентасвира используется ацетонитрил, который рассматривается IARC (Международное агентство по изучению рака) как потенциально канцерогенный (группа 2В). Количество данной примеси необходимо контролировать [2].

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Glecaprevir / pibrentasvir Proprietary Product Name: Maviret. Sponsor: AbbVie Pty Ltd. November 2018. Date of decision: 21 December 2017. ARTG number: 284948.
2. EMA/449689/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Maviret. International non-proprietary name: glecaprevir / pibrentasvir Procedure No. EMEA/H/C/004430/0000. 22 June 2017.
3. Götte, M. and Feld, J.J. (2016). *Nature Reviews (Gastroenterology & Hepatology)* **13:** 338-351.
4. Vercauteren K *et al*. (2015) Animal models for the study of HCV. *Curr. Opin. Virol.* 13: 67-74.
5. Report on the Deliberation Results. September 12, 2017. Brand Name Maviret Combination Tablets. Non-proprietary Name Glecaprevir Hydrate/Pibrentasvir. Date of Application February 14, 2017.

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-GLPI, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» представляет собой воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия), которому DT-GLPI полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по лекарственной форме и дозировке, имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата глекапревира+пибрентасвира.

В целом прием пищи увеличивал экспозицию как глекапревира, так и пибрентасвира, Tmax глекапревира и пибрентасвира в плазме крови составляло около 5,0 часов после однократных пероральных доз комбинации. Глекапревир и пибрентасвир в связываются с белками плазмы крови человека - соответственно, 97,5 % и > 99,9 %. Глекапревир и пибрентасвир подвергаются незначительному метаболизму, а экспозиция метаболитов незначительна. Большая часть (> 90 %) неизмененных глекапревира и пибрентасвира в плазме крови выводится с калом. Биодоступность пибрентасвира при одновременном применении с глекапревиром втрое выше, чем у одного только пибрентасвира. При совместном применении как глекапревира, так и пибрентасвира они достигали равновесного состояния в течение 5-6 дней. И глекапревир, и пибрентасвир обладают высокой межиндивидуальной вариабельностью. Значимые взаимодействия не ожидаются при совместном приеме глекапревира/пибрентасвира с субстратами CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT1A4.

Аддитивная активность была подтверждена для пибрентасвира и глекапревира, и было показано, что комбинация обоих препаратов увеличивает генетический барьер для резистентности.

Комбинация глекапревира+пибрентасвира показала свою эффективность и безопасность в ряде клинических исследований. Устойчивый вирусологический ответ (SVR12), определяемый как концентрация РНК ВГС (вирус гепатита С) ниже НПКО (нижний предел количественного определения) через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой во всех исследованиях по определению частоты излечения от ВГС. Из пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 с терминальной стадией болезни почек, включенных в EXPEDITION‑4, 97,8 % (91/93) достигли SVR12 без вирусологической неэффективности. Среди пациентов TN (ранее не получавшие лечения) без цирроза печени, получивших рекомендованный курс лечения 8 недель, 97,5 % (749/768) достигли SVR12, среди пациентов TE-PRS (ранее получавшие лечение) без цирроза печени, получавших рекомендованный курс лечения, 98,2 % (215/219) достигли SVR12. При этом наличие коинфекции ВИЧ-1 не оказывало влияния на эффективность. Частота SVR12 составила 95,7 % (22/23) у пациентов, инфицированных GT (генотип) 5, и 98,4 % (60/61) у пациентов, инфицированных GT6. Общая частота SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с компенсированным циррозом печени составила 98,2 % (275/280). Из пациентов с генотипом 3 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в EXPEDITION‑4, 100 % (11/11) достигли SVR12.

Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее с участием взрослых пациентов с генотипом ВГС 1-6 без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2). Общая частота SVR12 составила 97,2 % (352/362) и 99,4 % (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно. Общая частота SVR12 у пациентов после трансплантации составила 98,0 % (98/100). У пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом и хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3b, 4 или 5 общая частота SVR12 составляла 97 % (98/101). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения. Общий показатель SVR12 составил 100 % у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали глекапревир+пибрентасвир в дозе 300 мг/120 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/40 мг) в течение 8 или 16 недель.

В долгосрочном исследовании последующего наблюдения 99,5 % (374/376) взрослых пациентов, у которых был достигнут SVR12 в предыдущих клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир, сохраняли SVR вплоть до последнего визита последующего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения: 35,5 месяцев). Вирусологическая неэффективность или рецидив регистрировались у достаточно небольшого количества пациентов во всех проведенных исследованиях.

У пациентов, принимающих глекапревир+пибрентасвир, наиболее частыми нежелательными реакциями (более 10%) являются головная боль и утомляемость. Менее 0,1% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, имели серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1%. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Повышение общего билирубина наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3.

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, были выявлены следующие НР: ангионевротический отек, печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность.

## Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические параметры глекапревира и пибрентасвира у здоровых субъектов представлены в таблице 4-1 [1], фармакокинетические параметры глекапревира и пибрентасвира у субъектов, инфицированных ВГС, без цирроза печени представлены в таблице 4-2 [2].

Таблица 4‑1. Фармакокинетические свойства глекапревира и пибрентасвира у здоровых взрослых добровольцев.

|  | **Глекапревир** | **Пибрентасвир** |
| --- | --- | --- |
| **Всасывание** | | |
| Tmax (ч)a | 5,0 | 5,0 |
| Влияние приема пищи (по сравнению с применением натощак)b | ↑ 83-163 % | ↑ 40-53 % |
| **Распределение** | | |
| % связь с белками плазмы крови человека | 97,5 | > 99,9 |
| Соотношение в крови/плазме | 0,57 | 0,62 |
| **Биотрансформация** | | |
| Биотрансформация | вторичная | нет |
| **Элиминация** | | |
| Основной путь выведения | Выведение с желчью | Выведение с желчью |
| T1/2 (ч) в равновесном состоянии | 6-9 | 23 -29 |
| % от дозы, выделяемый с мочойc | 0,7 | 0 |
| % от дозы, выделяемый с каломc | 92,1d | 96,6 |
| **Транспорт** | | |
| Субстрат переносчика | P‑gp, BCRP и OATP1B1/3 | P‑gp и неисключенный BCRP |
| **Примечание:**  a. Медиана Tmax после однократных доз глекапревира и пибрентасвира у здоровых участников.  b. Средняя системная экспозиция при приеме пищи с умеренным или высоким содержанием жира.  c. Однократное введение [14С] глекапревира или [14С] пибрентасвира в исследованиях баланса масс.  d. Окислительные метаболиты или их побочные продукты составляли 26 % от радиоактивной дозы. Метаболитов глекапревира в плазме крови не наблюдалось.  Tmax – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови, T1/2 – период полувыведения. | | |

Таблица 4‑2. Стационарные фармакокинетические параметры глекапревира и пибрентасвира после введения субъектам, инфицированным вирусом гепатита С без цирроза печени.

|  | **Глекапревирb** | **Пибрентасвирc** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (нг/мл)a | 597 (114) | 110 (49) |
| AUC24,ss (нг\*ч/мл)a | 4800 (122) | 1430 (57) |
| Ctrough,ss (нг/мл)a | 13,0 (334) | 18,9 (92) |
| **Примечание:**  a - Геометрическое среднее (%CV) индивидуальных оценок Cmax, AUC24,ss и Ctrough,ss  b - По сравнению со здоровыми субъектами Cmax глекапревира была на 51% ниже, AUC24,ss была схожей (разница 10%), а Ctrough,ss была на 157% выше у субъектов, инфицированных HCV, без цирроза  c - По сравнению со здоровыми субъектами Cmax пибрентасвира была на 63% ниже, AUC24,ss была на 34% ниже, а Ctrough,ss была на 37% ниже у субъектов, инфицированных HCV, без цирроза.  AUC24,ss - AUC в равновесном состоянии за 24 ч; Ctrough,ss - концентрация лекарственного вещества в плазме в стационарном состянии; Cmax - максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови. | | |

### Всасывание

В целом прием пищи увеличивал экспозицию как глекапревира, так и пибрентасвира. После завтрака с умеренным содержанием жира и высоким содержанием жира экспозиция глекапревира увеличилась в 1,8-3,2 раза, а экспозиция пибрентасвира - в 1,4-2,1 раза по сравнению с таковой натощак. Содержание жира или калорий оказывало ограниченное влияние на экспозицию глекапревира и пибрентасвира.

После однократных пероральных доз комбинированных таблеток глекапревира/пибрентасвира III фазы в дозе 300 мг/120 мг, не натощак, Tmax глекапревира и пибрентасвира в плазме крови составляло около 5,0 часов [3].

### Распределение

Глекапревир и пибрентасвир в основном связываются с белками плазмы крови человека (соответственно, 97,5 % и > 99,9 %) независимо от их концентрации (в диапазоне от 0,1 до 30 мкМ). Несвязанная фракция глекапревира и пибрентасвира в плазме крови человека была одинаковой у пациентов с отсутствием ВГС с разной степенью нарушения функции почек и печени и здоровых людей, за исключением пациентов с тяжелым нарушением функции печени, у которых несвязанная фракция глекапревира была значительно выше по сравнению со здоровыми людьми.

Глекапревир и пибрентасвир не имели преимущественного распределения в эритроцитах со средним соотношением крови/плазме человека 0,57 и 0,62, соответственно [3].

### Метаболизм

У здоровых добровольцев мужского пола неизмененные глекапревир и пибрентасвир были единственными радиохимическими компонентами вещества, связанного с лекарственными препаратом, в плазме крови после введения [14C]глекапревира и [14C]пибрентасвира. В целом глекапревир и пибрентасвир подвергаются незначительному метаболизму, а экспозиция метаболитов незначительна, при этом не было выявлено ни одного основного метаболита (> 10 % от общего количества препарата) [3].

### Выведение

Большая часть (> 90 %) неизмененных глекапревира и пибрентасвира в плазме крови выводится с калом. Почечный клиренс глекапревира и пибрентасвира незначителен, при этом в моче пибрентасвир отсутствует, а глекапревир обнаруживается в количестве < 1 %. T1/2 глекапревира 300 мг при одновременном применении с пибрентасвиром 120 мг после многократных доз 1 р/сут составлял 6-9 часов. T1/2 пибрентасвира 120 мг при одновременном применении с глекапревиром 300 мг после многократных доз 1 р/сут составлял от 23 до 29 часов [3].

### Линейность фармакокинетики

AUC глекапревира увеличивалась более чем пропорционально дозе (экспозиция при дозе 1200 мг/сут была в 516 раз выше, чем при дозе 200 мг/сут), что может быть связано с насыщением транспортеров захвата и оттока.

AUC пибрентасвира увеличивалась более чем пропорционально дозе при дозах до 120 мг (экспозиция при дозе 120 мг 1 р/сут увеличивалась более, чем в 10 раз, по сравнению с 30 мг 1 р/сут), но демонстрировала линейную фармакокинетику при дозах ≥ 120 мг. Нелинейное увеличение экспозиции < 120 мг может быть обусловлено насыщением переносчиков оттока.

Биодоступность пибрентасвира при одновременном применении с глекапревиром втрое выше, чем у одного только пибрентасвира. Одновременное применение с пибрентасвиром оказывает на глекапревир меньшее влияние [1].

### Зависимость от времени и вариабельность

При совместном применении как глекапревира, так и пибрентасвира они достигали равновесного состояния в течение 5-6 дней. При комбинации глекапревир 400 мг 1 р/сут + пибрентасвир 120 мг 1 р/сут после седьмого дня применения по сравнению с первым днем Cmax глекапревира и AUC24 была сопоставимой (различие ≤ 23 %), C24 была выше (приблизительно 49 %) и экспозиция пибрентасвира была выше (приблизительно 27 % AUC24, приблизительно 113 % C24) [3].

Глекапревир обладает высокой вариабельностью по Cmax и AUC (варьировали от 54 до 98 % и 49 до 77 %, соответственно). Пибрентасвир имеет умеренную или высокую вариабельность по Cmax и AUC (варьировали от 25 до 60 % и от 26 до 64 %, соответственно). Прием пищи оказывал минимальное влияние на вариабельность экспозиции глекапревира и пибрентасвира. Внутрииндивидуальная вариабельность не изучалась [3].

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### Влияние возраста, массы тела, пола и расы

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике глекапревира или пибрентасвира в зависимости от возраста (12-88 лет), пола, расы/этнической принадлежности или массы тела (45 кг и более) [2].

Таблица 4‑3. Значения ФК параметров после многократного перорального применения GLE (глекапревира) и PIB (пибрентасвира) у здоровых субъектов в зависимости от расы [4].

| **Исследуемая популяция** | **Доза (мг)** | | **Расовая принадлежность** | **Число участников** | **Cmax**  **(нг/мл)** | **Tmaxa)**  **(ч)** | **AUC0-24**  **(нг\*ч/мл)** | **T1/2b)**  **(ч)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **GLE** | **PIB** |
| GLE | 700 | 0 | Пациенты из Японии | 6 | 13,700 (64) | 4,5 [3,0, 5,0] | 46,500 (80) | 3,8 (5) |
| Европеоидная | 6 | 10,600 (70) | 3,0 [2,0, 4,0] | 43,900 (96) | 3,5 (4) |
| Китайцы | 6 | 10,400 (53) | 4,0 [4,0, 5,0] | 36,900 (61) | 3,6 (4) |
| 700 | 160 | Пациенты из Японии | 12 | 16,700 (48) | 4,0 [3,0, 6,0] | 67,500 (68) | 7,3 (10) |
| Европеоидная | 12 | 15,300 (59) | 4,0 [2,0, 4,0] | 66,000 (85) | 8,9 (14) |
| Китайцы | 11 | 13,900 (51) | 4,0 [3,0, 5,0] | 49,400 (63) | 8,6 (13) |
| PIB | 0 | 160 | Пациенты из Японии | 6 | 63,5 (51) | 5,0 [3,0, 5,0] | 382 (62) | 12,5 (17) |
| Европеоидная | 6 | 61,1 (69) | 4,5 [2,0, 5,0] | 424 (65) | 12,6 (16) |
| Китайцы | 5 | 96,6 (32) | 5,0 [3,0, 5,0] | 587 (39) | 12,7 (16) |
| 700 | 160 | Пациенты из Японии | 12 | 326 (34) | 5,0 [4,0, 8,0] | 3070 (50) | 20,2 (30) |
| Европеоидная | 12 | 289 (37) | 5,0 [4,0, 6,0] | 2910 (47) | 21,9 (33) |
| Китайцы | 11 | 288 (29) | 5,0 [5,0, 5,0] | 2570 (42) | 25,4 (15) |
| **Примечание:**  Значения представлены как среднее геометрическое (CV%).  a) - Медиана [минимальное значение, максимальное значение],  b) - Среднее гармоническое значение (кажущийся CV%).  Cmax - максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови; Tmax - время достижения максимальной концентрации; AUC0-24 **-** площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от 0 до 24 часов; T1/2 –период полувыведения. | | | | | | | | |

#### Почечная недостаточность

AUC глекапревира и пибрентасвира была увеличена на ≤ 56 % у пациентов, не инфицированных ВГС, с легкой, умеренной, тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности, не находящихся на диализе, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. AUC глекапревира и пибрентасвира была сопоставимой во время диализа и без него (разница ≤ 18 %) у пациентов без инфекции ВГС, зависимых от диализа. При анализе популяционной фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, наблюдалось повышение AUC глекапревира на 86 % и пибрентасвира на 54 % у пациентов с терминальной стадией болезни почек, с диализом или без него, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. При учете концентрации несвязанного препарата можно ожидать большего увеличения.

В целом, изменения в экспозиции глекапревира и пибрентасвира у пациентов с инфекцией ВГС с нарушением функции почек с диализом или без него не были клинически значимыми [1].

#### Печеночная недостаточность

При клинической дозе, по сравнению с пациентами, не инфицированными ВГС, с нормальной функцией печени, AUC глекапревира была на 33 % выше у пациентов со степенью А по шкале Чайлда-Пью, на 100 % выше у пациентов со степенью В по шкале Чайлда-Пью и увеличилась в 11 раз у пациентов со степенью С по шкале Чайлда-Пью. AUC пибрентасвира была сопоставимой у пациентов со степенью А по шкале Чайлда-Пью, на 26 % выше у пациентов со степенью В по шкале Чайлда-Пью и на 114 % выше у пациентов со степенью С по шкале Чайлда-Пью. При учете концентрации несвязанного препарата можно ожидать большего увеличения.

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что после применения препарата глекапревира+пибрентасвира у инфицированных ВГС пациентов с компенсированным циррозом печени экспозиция глекапревира увеличилась примерно вдвое, а экспозиция пибрентасвира была сопоставимой у пациентов без цирроза печени, инфицированных ВГС. Механизм различий в экспозиции глекапревира у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени или без него неизвестен [1].

#### Пациенты детского возраста

Фармакокинетика была определена у детей, инфицированных вирусом гепатита С, в возрасте от 3 лет и старше, получавших ежедневную дозу глекапревира и пибрентасвира, как описано ниже в таблице 4-4.

GMR (среднее геометрическое отношение) глекапревира и пибрентасвира Cmax и AUC24 у детей, инфицированных вирусом гепатита С, по сравнению со взрослыми варьировались от 1,58 до 2,68 и от 0,965 до 1,64 соответственно. GMR глекапревира Ctrough варьировались от 0,292 до 0,954, а GMR пибрентасвира Ctrough варьировались от 0,794 до 1,93.

Все значения ФК-параметров глекапревира и пибрентасвира у детей находились в диапазоне, наблюдаемом у взрослых. Эти различия не считались клинически значимыми. Фармакокинетика глекапревира и пибрентасвира не была установлена ​​у детей младше 3 лет.

Таблица 4‑4. Фармакокинетические параметры глекапревира (GLE) и пибрентасвира (PIB) у детей, инфицированных вирусом гепатита С [2].

| **Возраст и вес (кг)** | **N** | **Общая дневная доза GLE/PIB** | **ФК-параметр** | **Геометрическое среднее (%CV)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **GLE** | **PIB** |
| от 12 < 18 лет, ≥ 45 кг | 14 | 300/120 | AUC24  (нг\*ч/мл) | 4790 (72) | 1380 (40) |
| Cmax  (нг/мл) | 1040 (86) | 174 (36) |
| Ctrough  (нг/мл) | 3,79 (82) | 15,0 (61) |
| от 9 < 12 лет, от 30 < 45 кг | 13 | 250/100 | AUC24  (нг\*ч/мл) | 7870 (209) | 2200 (99) |
| Cmax  (нг/мл) | 1370 (169) | 225 (72) |
| Ctrough  (нг/мл) | 12,4 (856) | 36,5 (164) |
| от 6 < 9 лет, от 20 < 30 кг | 13 | 200/80 | AUC24  (нг\*ч/мл) | 6860 (142) | 1640 (63) |
| Cmax  (нг/мл) | 1600 (155) | 197 (52) |
| Ctrough  (нг/мл) | 7,44 (383) | 19,4 (103) |
| от 3 < 6 лет, от 12 < 20 кг | 12 | 150/60 | AUC24  (нг\*ч/мл) | 7520 (205) | 1790 (58) |
| Cmax  (нг/мл) | 1530 (280) | 233 (48) |
| Ctrough  (нг/мл) | 6,58 (318) | 17,9 (119) |
| **Примечание:**  AUC24 - 24-часовой интервал профиля концентрации-времени; Ctrough - концентрация препарата непосредственно перед введением следующей дозы; Cmax - максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови. | | | | | |

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия лекарственных средств проводились с глекапревиром/пибрентасвиром и другими препаратами, которые, вероятно, будут вводиться совместно, а также с препаратами, которые обычно используются в качестве зондов для фармакокинетических взаимодействий.

Таблицы 4-5 и 4-6 суммируют фармакокинетические эффекты при совместном приеме глекапревира/пибрентасвира с другими препаратами, которые показали потенциально клинически значимые изменения.

Значимые взаимодействия не ожидаются при совместном приеме глекапревира/пибрентасвира с субстратами CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT1A4 [2].

Таблица 4‑5. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров глекапревира (GLE) или пибрентасвира (PIB) в присутствии совместно принимаемых препаратов.

| **Совместно прнимаемый препарат** | **Режим совместного приема препарата (мг)** | **Режим GLE/PIB (мг)** | **N** | **GLE/PIB** | **Центральное значение коэффициента**  **(90% ДИ)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax** | **AUC** | **Cmin** |
| Атазанавир+ритонавир | 300+100 один раз в день | 300/120 один раз в деньа | 12 | GLE | ≥4,06 (3,15, 5,23) | ≥6,53 (5,24, 8,14) | ≥14,3 (9,85, 20,7) |
| PIB | ≥1,29 (1,15, 1,45) | ≥1,64 (1,48, 1,82) | ≥2,29 (1,95, 2,68) |
| Карбамазепин | 200 дважды в день | 300/120 однократно | 10 | GLE | 0,33 (0,27, 0,41) | 0,34 (0,28, 0,40) | -- |
| PIB | 0,50 (0,42, 0,59) | 0,49 (0,43, 0,55) | -- |
| Циклоспорин | 100 однократно | 300/120 один раз в день | 12 | GLEb | 1,30 (0,95, 1,78) | 1,37 (1,13, 1,66) | 1,34 (1,12, 1,60) |
| PIB | ↔ | ↔ | 1,26 (1,15, 1,37) |
| 400 однократно | 300/120 однократно | 11 | GLE | 4,51 (3,63, 6,05) | 5,08 (4,11, 6,29) | -- |
| PIB | ↔ | 1,93 (1,78, 2,09) | -- |
| Дарунавир+ритонавир | 800+100 один раз в день | 300/120 один раз в день | 8 | GLE | 3,09 (2,26, 4,20) | 4,97 (3,62, 6,84) | 8,24 (4,40, 15,4) |
| PIB | ↔ | ↔ | 1,66 (1,25, 2,21) |
| Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир алафенамид | 150/150/200/10 один раз в день | 300/120 один раз в день | 11 | GLE | 2,50 (2,08, 3,00) | 3,05 (2,55, 3,64) | 4,58 (3,15,6,65) |
| PIB | ↔ | 1,57 (1,39, 1,76) | 1,89 (1,63, 2,19) |
| Омепразол | 20 один раз в день | 300/120 однократно | 9 | GLE | 0,78 (0,60, 1,00) | 0,71 (0,58, 0,86) | -- |
| PIB | ↔ | ↔ | -- |
| 40 один раз в день (за 1 час до GLE/PIB) | 300/120 однократно | 12 | GLE | 0,36 (0,21, 0,59) | 0,49 (0,35, 0,68) | -- |
| PIB | ↔ | ↔ | -- |
| Рифампицин | 600 (первая доза) | 300/120 однократно | 12 | GLE | 6,52 (5,06, 8,41) | 8,55 (7,01, 10,4) | - |
| PIB | ↔ | ↔ | -- |
| 600 один раз в день | 300/120 однократнос | 12 | GLE | 0,14 (0,11, 0,19) | 0,12 (0,09, 0,15) | -- |
| PIB | 0,17 (0,14, 0,20) | 0,13 (0,11, 0,15) | -- |
| Лпинавир/ритонавир | 400/100 дважды в день | 300/120 один раз в день | 9 | GLE | 2,55 (1,84, 3,52) | 4,38 (3,02, 6,36) | 18,6 (10,4, 33,5) |
| PIB | 1,40 (1,17, 1,67) | 2,46 (2,07, 2,92) | 5,24 (4,18, 6,58) |
| **Примечание:**  ↔ - Без изменений (центральное значение отношения 0,80 к 1,25).  а. - Сообщается о влиянии атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.  b. - У инфицированных ВГС реципиентов трансплантата, получавших циклоспорин в дозе 100 мг или менее в день, средняя экспозиция глекапревира была в 2,4 раза выше, чем у тех, кто не получал циклоспорин.  в. - Влияние рифампина на глекапревир и пибрентасвир через 24 часа после последней дозы рифампина.  AUC – площадь под кривой «концентрация-время», Cmax - максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, Cmin – минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, ДИ – доверительный интервал. | | | | | | | |

Таблица 4‑6. Лекарственные взаимодействия: фармакокинетические параметры для некоторых совместно принимаемых препаратов в присутствии комбинации Глекапревир/Пибрентасвир (GLE/PIB).

| **Совместно прнимаемый препарат** | **Режим совместного приема препарата (мг)** | **Режим GLE/PIB (мг)** | **N** | **Центральное значение коэффициента**  **(90% ДИ)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax** | **AUC** | **Cmin** |
| Абакавир | ABC/DTG/3TC 600/50/300 один раз в день | 300/120 один раз в день | 12 | ↔ | ↔ | 1,31 (1,05, 1,63) |
| Аторвастатин | 10 один раз в день | 300/120 один раз в день | 11 | 22,0(16,4, 29,6) | 8,28 (6,06, 11,3) | -- |
| Кофеин | 100 однократно | 300/120 один раз в день | 11 | ↔ | 1,35 (1,23,1,48) | -- |
| Дабигатран | 150 однократно | 300/120 один раз в день | 11 | 2,05 (1,72, 2,44) | 2,38 (2,11, 2,70) | -- |
| Дарунавир | 800+100 один раз в день | 300/120 один раз в день | 12 | 1,30 (1,21, 1,40) | 1,29 (1,18, 1,42) | ↔ |
| Ритонавир | 2,03 (1,78, 2,32) | 1,87 (1,74, 2,02) | ↔ |
| Лозартан | 50 однократно | 300/120 один раз в день | 12 | 2,51 (2,00, 3,15) | 1,56 (1,28, 1,89) | -- |
| Мидазолам | 1 однократно | 300/120 один раз в день | 12 | ↔ | 1,27 (1,11, 1,45) | -- |
| Омепразол | 20 однократно | 300/120 один раз в день | 12 | 0,57(0,43, 0,75) | 0,79 (0,70, 0,90) | -- |
| Ралтегравир | 400 дважды в день | 300/120 один раз в день | 12 | 1,34(0,89, 1,98) | 1,47 (1,15, 1,87) | 2,64 (1,42, 4,91) |
| Рилпивирин | 25 один раз в день | 300/120 один раз в день | 12 | 2,05 (1,73, 2,43) | 1,84 (1,72, 1,98) | 1,77 (1,59, 1,96) |
| Розувастатин | 5 один раз в день | 300/120 один раз в день | 11 | 5,62 (4,80, 6,59) | 2,15 (1,88, 2,46) | -- |
| 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) | -- |
| Софосбувир | 400 один раз в день | 300/120 один раз в день | 8 | 1,66 (1,23, 1,22) | 2,25 (1,86, 2,72) | -- |
| Такролимус | 1 однократно | 300/120 один раз в день | 10 | 1,50 (1,24, 1,82) | 1,45 (1,24, 1,70) | -- |
| Тенофовир | EFV/FTC/TDF 300/200/300 один раз в день | 300/120 один раз в день | 12 | ↔ | 1,29 (1,23, 1,35) | 1,38 (1,31, 1,46) |
| Валсартан | 80 однократно | 300/120 один раз в день | 12 | 1,36 (1,17, 1,58) | 1,31 (1,16, 1,49) | -- |
| **Примечание:**  ↔ - Без изменений (центральное значение коэффициента от 0,80 до 1,25) 3TC – ламивудин; ABC – абакавир; EFV – эфавиренз; EVG – элвитегравир; FTC – эмтрицитабин; RTV – ритонавир; TAF – тенофовира алафенамид; TDF – тенофовира дизопроксил фумарат.  AUC – площадь под кривой «концентрация-время», Cmax - максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, Cmin – минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, ДИ – доверительный интервал. | | | | | | |

*Комбинация GLE и PIB*

Влияние GLE (глекапревира) на PIB (пибрентасвир) и наоборот было оценено в рамках исследования M13-586. Результаты показали, что GLE (400 мг/сут) повышает экспозицию PIB примерно в 3,5 раза, вероятно, из-за ингибирования P‑gp и BCRP [3].

*Субстрат p-gp*

GLE и PIB увеличивают экспозицию дигоксина примерно на 48 % при 90 % ДИ [1,4-1,57] и его Cmax примерно на 72 % при 90 % ДИ [1,45-2,04].

Аналогичным образом при применении GLE и PIB AUC и Cmax дабигатрана увеличиваются примерно в 2,4 раза и в 2 раза, соответственно. Применение дабигатрана с GLE/PIB противопоказано.

Комбинация с GLE/PIB приводила к увеличению экспозиции статинов до 8 раз. Следовательно, GLE/PIB противопоказаны при применении аторвастатина и симвастатина и не рекомендованы к применению вместе с ловастатином. При одновременном применении правастатина и розувастатина следует применять низкие дозы [3].

*Оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ)*

Оральные контрацептивы подвергаются метаболизму несколькими путями, например, с участием CYP450 и UGT. ЭЭ также является субстратом OATP1B1 и 2B1. При применении GLE и PIB концентрация этинилэстрадиола, норгестрела, норгестромина и левоноргестрела в плазме крови увеличивается примерно на 28 % и 40 %, 63 %, 44 % и 68 %, соответственно [3].

*Индукторы: карбамазепин и рифампицин*

При применении рифампицина экспозиция GLE и PIB снижается примерно на 88 % и 87 %, соответственно. Для карбамазепина этот показатель составляет около 66 % и 50 %, соответственно, но, поскольку испытуемая доза карбамазепина 200 мг/сут ниже стандартной терапевтической дозы, при интерпретации данных следует соблюдать осторожность. Следовательно, рифампицин и карбамазепин противопоказаны в комбинации с GLE/PIB [3].

*Антацидные препараты*

GLE/PIB можно применять вместе с омепразолом в дозе, не превышающей 20 мг в сутки [3].

*Циклоспорин*

При применении циклоспорина в дозе 100 мг/сут экспозиция (AUC) GLE и PIB увеличивается примерно на 14 %, 37 % и 22 %. Напротив, при применении циклоспорина 400 мг экспозиция GLE и PIB повышается примерно в 5 и 1,9 раз, соответственно, тогда как экспозиция циклоспорина находится в пределах 90 % ДИ [0,8-1,25]. Эти различия можно объяснить балансом между тремя препаратами по отношению к P‑gp, BCRP и OATP и их сродством/ингибированием этих транспортеров, тогда как при применении 400 мг/сут ингибирующее действие циклоспорина уравновешивает это состояние, и ингибирование транспорта оттока и захвата GLE и PIB (только для GLE) циклоспорином преобладает. GLE/PIB не рекомендуется применять пациентам, которым требуются стабильные дозы циклоспорина > 100 мг в сутки [3].

*Усиленные ингибиторы протеазы ВИЧ: DRV/RTV, ATV/RTV и LPV/RTV*

Хотя ФК параметры GLE и PIB были значительно изменены в присутствии LPV/RTV (лопинавир/ритонавир) и DRV/RTV (дарунавир/ритонавир), опасения по поводу повышения уровней трансаминаз в основном были вызваны наблюдениями, связанными с ATV/RTV (атазанавир/ритонавир). Комбинация эфавиренза с GLE/PIB не рекомендуется.

Клинически значимого взаимодействия с GLE/PIB не ожидается, и коррекция дозы амлодипина, фелодипина, валсартана, лозартана, бупренорфина/налоксона, метадона, абакавира, долутегравира, эмтрицитабина, ламивудина, рилпивирина, ралтегравира, ламотриджина, мидазолама, кофеина, декстрометорфана, толбутамида, норэтиндрона, левоноргестрела, норгестимата, тенофовира алефенамида не требуется [3].

## Фармакодинамика у человека

### Механизм действия

Глекапревир+пибрентасвир - комбинированный препарат с фиксированными дозами двух пангенотипических противовирусных препаратов прямого действия, глекапревира (ингибитор протеазы NS3/4A) и пибрентасвира (ингибитор NS5A), нацеленная на несколько этапов жизненного цикла вируса ВГС.

Глекапревир является пангенотипическим ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, которая необходима для протеолитического расщепления кодируемого ВГС полипротеина (до зрелых форм белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и необходима для репликации вируса.

Пибрентасвир является пангенотипическим ингибитором NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона. Механизм действия пибрентасвира был охарактеризован на основе исследований противовирусной активности клеточных культур и картирования лекарственной резистентности [1].

#### В клинических исследованиях

*Исследования у пациентов, ранее не получавших терапии, и у пациентов, ранее получавших пэгинтерферон (пэгИФН), рибавирин (RBV) и/или софосбувир - у взрослых пациентов с циррозом печени или без него*

У 22 из примерно 2 300 пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель в регистрационных клинических исследованиях фазы 2 и 3 наблюдалась вирусологическая неэффективность (у 2 с генотипом 1, у 2 с генотипом 2, у 18 с инфекцией генотипа 3).

Среди 2 пациентов, инфицированных генотипом 1, у которых наблюдалась вирусологическая неэффективность, у одного были вызванные терапией замены A156V в NS3 и Q30R/L31M/H58D в NS5A и у одного были замены в Q30R/H58D (в то время как Y93N присутствовал исходно и после лечения) в NS5A.

Среди 2 пациентов, инфицированных генотипом 2, не наблюдалось замен, связанных с лечением, в NS3 или NS5A (полиморфизм M31 в NS5A присутствовал в исходном состоянии и после лечения у обоих пациентов).

Среди 18 инфицированных генотипом 3 пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель, у которых была констатирована вирусологическая неэффективность, у 11 пациентов наблюдались вызванные лечением замены NS3 Y56H/N, Q80K/R, A156G или Q168L/R. A166S или Q168R присутствовали исходно и после лечения у 5 пациентов. Вызванные лечением замены NS5A M28G, A30G/K, L31F, P58T или Y93H наблюдались у 16 пациентов, и у 13 пациентов были A30K (n=9) или Y93H (n=5) исходно и после лечения [1].

*Исследования у взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени или без него, которые получали лечение ингибиторами протеазы NS3/4A и/или NS5A*

У десяти из 113 пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир в исследовании MAGELLAN‑1 в течение 12 или 16 недель, наблюдалась вирусологическая неэффективность. Среди 10 инфицированных генотипом 1 пациентов с вирусологической неэффективностью у 7 пациентов наблюдались вызванные лечением замены NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V или D168A/T. У пяти из 10 пациентов были комбинации V36M, Y56H, R155K/T или D168A/E в NS3 исходно и после лечения. У всех пациентов с вирусологической недостаточностью, инфицированных генотипом 1, была одна или несколько замен NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, делеция P32, H58C/D или Y93H исходно, при этом у 7 участников на момент подтверждения неэффективности были обнаружены дополнительные замены NS5A M28A/G, возникшие во время лечения, P29Q/R, Q30K, H58D или Y93H.

У 13 из 177 пациентов с хронической инфекцией ВГС GT1 (у всех пациентов с вирусологической неэффективностью была инфекция GT1a), которые ранее применяли ингибитор NS5A + SOF и которые получали глекапревир+пибрентасвир в исследовании B16-439 в течение 12 недель (9 из 13) или 16 недель (4 из 13), наблюдалась вирусологическая неэффективность. Среди 13 случаев вирусологической неэффективности замены NS3, вызванные лечением, наблюдались у 4 пациентов на момент подтверждения неэффективности: A156V (n = 2) или R155W + A156G (n = 2); у 3 из этих 4 пациентов также была Q80K исходно и на момент подтверждения неэффективности. У 12 из 13 случаев вирусологической неэффективности был обнаружен один или несколько полиморфизмов NS5A в характерных аминокислотных позициях (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q или Y93H/N) исходно, и у 10 из 13 возникли дополнительные замены NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) на момент подтверждения неэффективности [1].

*Влияние исходных аминокислотных полиморфизмов ВГС на ответ на лечение*

Для изучения связи между исходными полиморфизмами и исходом лечения, а также для описания замен, наблюдаемых при вирусологической неэффективности, был проведен объединенный анализ взрослых пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, ранее не получавших терапию, и пациентов, ранее получавших пэгилированный интерферон, рибавирин и/или софосбувир, в клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3. Базовые полиморфизмы относительно специфичной для подтипа эталонной последовательности в позициях аминокислот 155, 156 и 168 в NS3, и 24, 28, 30, 31, 58, 92, и 93 в NS5A были оценены с порогом обнаружения 15 % путем секвенирования следующего поколения. Исходные полиморфизмы в NS3 были обнаружены у 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31), и 2,9 % (1/34) пациентов с генотипом ВГС 1, 2, 3, 4, 5, и 6, соответственно. Исходные полиморфизмы в NS5A были обнаружены у 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31), и 54,1 % (20/37) пациентов с генотипом ВГС 1, 2, 3, 4, 5, и 6, соответственно.

*Генотип 1, 2, 4, 5 и 6*: исходные полиморфизмы в генотипах 1, 2, 4, 5 и 6 не оказывали влияния на исход лечения.

*Генотип 3*: у пациентов, получавших рекомендованную схему лечения (n=313), исходные полиморфизмы в NS5A (включая Y93H) или NS3 не оказывали существенного влияния на исходы лечения. Все участники (15/15) с Y93H и 77 % (17/22) с A30K в NS5A исходно достигли SVR12. Общая распространенность A30K и Y93H исходно составила 7,0 % и 4,8 %, соответственно. Способность оценить влияние исходных полиморфизмов в NS5A была ограничена у пациентов с циррозом печени, ранее не получавших лечения, и у пациентов, ранее получавших лечение, из-за низкой распространенности A30K (3,0 %, 4/132) или Y93H (3,8 %, 5/132) [1].

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Аддитивная активность была подтверждена для пибрентасвира и глекапревира, и было показано, что комбинация обоих препаратов увеличивает генетический барьер для резистентности. Наблюдалась аддитивное или синергическое действие с софосбувиром и рибавирином.

Было показано, что глекапревир не обладает специфической активностью в отношении ВИЧ и ВГС. Кроме того, активность глекапревира не изменялась в присутствии часто применяемых ИП (ингибиторов протеазы) для лечения ВИЧ, лопинавира и дарунавира, и наоборот [3].

Одновременное применение глекапревира+пибрентасвира с препаратами, содержащими этинилэстрадиол или атазанавиром может вызывать повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Эфавиренз может привести к снижению терапевтического эффекта глекапревира+пибрентасвира [5].

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

В Таблице 4-7 представлены клинические исследования, проведенные с применением препарата глекапревир+пибрентасвир у взрослых и подростков с инфекцией ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Таблица 4‑7. Клинические исследования, проведенные с применением препарата глекапревир+пибрентасвир с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 [1].

| **Генотип (GT)** | **Клиническое исследование** | **Краткий обзор дизайна исследования** |
| --- | --- | --- |
| **Пациенты TN и PRS-TE без цирроза** | | |
| GT1 | ENDURANCE-1a | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=351) или 12 недель (n=352) |
| SURVEYOR-1 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=34) |
| GT2 | ENDURANCE-2 | Глекапревир+пибрентасвир (n=202) или плацебо (n=100) в течение 12 недель |
| SURVEYORS | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=199) или 12 недель (n=25) |
| GT3 | ENDURANCE-3 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=157) или 12 недель (n=233)  Софосбувир + даклатасвир в течение 12 недель (n = 115) |
| SURVEYOR-2 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (только TN, n=29) или 12 недель (n=76) или 16 недель (только TE, n=22) |
| GT4, 5, 6 | ENDURANCE-4 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=121) |
| ENDURANCE-5,6 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=75) |
| SURVEYOR-1 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=32) |
| SURVEYORS | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=58) |
| GT1-6 | VOYAGE-1f | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (GT1, 2, 4, 5 и 6 и GT3 TN) (n=356) или 16 недель (только GT3 TE) (n=6) |
| **Пациенты TN и PRS-TE с циррозом** | | |
| GT1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION‑1 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=146) |
| GT3 | SURVEYOR-2d | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (только TN, n=64) или 16 недель (только TE, n=51) |
| GT5, 6 | ENDURANCE-5,6 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=9) |
| GT1-6 | VOYAGE-2f | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (GT1, 2, 4, 5 и 6 и GT3 TN) (n=157) или 16 недель (только GT3 TE) (n=3) |
| GT1-6 | EXPEDITION‑8 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=343) (только TN) |
| **Пациенты с ХБП 3b, 4 и 5 стадии с циррозом печени или без него** | | |
| GT1-6 | EXPEDITION‑4 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=104) |
| GT1-6 | EXPEDITION‑5 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=84) или 12 недель (n= 13) или 16 недель (n=4) |
| **Пациенты, получавшие ингибитор NS5A и/или ИП, с циррозом печени или без него** | | |
| GT1, 4 | MAGELLAN‑1e | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=66) или 16 недель (n=47) |
| GT1 | B16-439 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=78) или 16 недель (n=78) или глекапревир+пибрентасвир+ RBV в течение 12 недель (n=21)g |
| **Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с циррозом печени или без него** | | |
| GT1-6 | EXPEDITION‑2 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=137) или 12 недель (n=16) |
| **Реципиенты трансплантата печени или почки** | | |
| GT1-6 | MAGELLAN‑2 | Глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=100) |
| **Подростки (от 12 до < 18 лет)** | | |
| GT1-6 | DORA (Часть 1)a | Глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=44) или 16 недель (n=3) |
| **Примечание:**  TN - ранее не получавшие лечения, PRS-TE- ранее получавшие лечение, включая пэгИФН - пегилированный интерферон (или ИФН) и/или рибавирин и/или софосбувир), ИП - ингибитор протеазы, ХБП - хроническая болезнь почек.  a. Исследование ENDURANCE-1 включало 33 пациентов с коинфецией ВИЧ-1. В DORA были включены 2 пациента с коинфекцией ВИЧ-1.  b. GT2 из SURVEYOR-2 части 1 и 2 - глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=54) или 12 недель (n=25); GT2 из SURVEYOR-2 часть 4 - глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=145).  c. GT3 без цирроза печени из SURVEYOR-2 части 1 и 2 - глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель (n=29) или 12 недель (n=54); GT3 без цирроза печени из SURVEYOR-2 часть 3 - глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=22) или 16 недель (n=22).  d. GT3 с циррозом печени из SURVEYOR-2 часть 2 - глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=24) или 16 недель (n=4); GT3 с циррозом печени из SURVEYOR-2 часть 3 - глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=40) или 16 недель (n=47).  e. GT1, 4 от MAGELLAN‑1 часть 1 - глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=22); GT1, 4 из MAGELLAN‑1 часть 2 - глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель (n=44) или 16 недель (n=47).  f. VOYAGE-1 и VOYAGE-2 - региональные исследования с участием пациентов с монголоидной расы.  g. Глекапревир+пибрентасвир не рекомендуется для повторного лечения пациентов, ранее получавших ингибиторы NS3/4A- и/или NS5A. | | |

Значения концентрации РНК ВГС в сыворотке крови измеряли во время клинических исследований с использованием теста Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman на ВГС (версия 2.0) с нижним пределом количественного определения (НПКО) 15 МЕ/мл (за исключением SURVEYOR-1 и SURVEYOR-2, в которых использовали анализ ПЦР с обратной транскриптазой в реальном времени Roche COBAS TaqMan (RT-PCR), в. 2.0 с НПКО 25 МЕ/мл).

Устойчивый вирусологический ответ (SVR12), определяемый как концентрация РНК ВГС ниже НПКО через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой во всех исследованиях по определению частоты излечения от ВГС [1].

#### Клинические исследования у пациентов, ранее не получавших лечение, с циррозом или без него

Из 2 409 взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без него), которые ранее не получали пэгинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, медиана возраста 53 года, 73,3 % ранее не получали терапию, 26,7 % ранее получали комбинацию, содержащую софосбувир, рибавирин и/или и/или пэгинтерферон; 40,3 % имели генотип ВГС 1; 19,8 % - генотип ВГС 2; 27,8 % - генотип ВГС 3; 8,1 % - генотип ВГС 4; 3,4 % - генотип ВГС 5-6; 13,1 % были старше 65 лет; 56,6 % составляли пациенты мужского пола; 6,2 % были негроидной расы; у 12,3 % был цирроз печени; у 4,3 % было тяжелое нарушение функции почек или терминальная стадия почечной недостаточности; у 20,0 % индекс массы тела составлял не менее 30 кг на м2; у 7,7 % была коинфекция ВИЧ-1, а исходная концентрация РНК ВГС составляла в медиане 6,2 log10МЕ/мл [1].

Таблица 4‑8. SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию, и у пациентов, ранее получавшихa пэгинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, с инфекцией генотипа 1, 2, 4, 5 и 6, которые получали рекомендованную продолжительность лечения (объединенные данные ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION‑1, 2b, -4 и 8).

|  | **Генотип 1** | **Генотип 2** | **Генотип 4** | **Генотип 5** | **Генотип 6** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SVR12 у пациентов без цирроза** | | | | | |
| 8 недель | 99,2 % (470/474) | 98,1 % (202/206) | 95,2 % (59/62) | 100 % (2/2) | 92,3 % (12/13) |
| **Исход у пациентов без SVR12** | | | | | |
| ВН во время лечения | 0,2 % (1/474) | 0 % (0/206) | 0 % (0/62) | 0 % (0/2) | 0 % (0/13) |
| Рецидивc | 0 % (0/471) | 1,0 % (2/204) | 0 % (0/61) | 0 % (0/2) | 0 % (0/13) |
| Другоеd | 0,6 % (3/474) | 1,0 % (2/206) | 4,8 % (3/62) | 0 % (0/2) | 7,7 % (1/13) |
| **SVR12 у пациентов с цирррозом** | | | | | |
| 8 недель | 97,8 % (226/231) | 100 % (26/26) | 100 % (13/13) | 100 % (1/1) | 100 % (9/9) |
| 12 недель | 96,8 % (30/31) | 90,0 % (9/10) | 100 % (8/8) |  | 100 % (1/1) |
| **Исход у пациентов без SVR12** | | | | | |
| ВН во время лечения | 0 % (0/262) | 0 % (0/36) | 0 % (0/21) | 0 % (0/1) | 0 % (0/10) |
| Рецидивc | 0,4 % (1/256) | 0 % (0/35) | 0 % (0/20) | 0 % (0/1) | 0 % (0/10) |
| Другоеd | 1,9 % (5/262) | 2,8 % (1/36) | 0 % (0/21) | 0 % (0/1) | 0 % (0/10) |
| **Примечание:**  ВН - вирусологическая неэффективность  a. Процентная доля пациентов, ранее получавших терапию комбинациями интерферона, пэгинтерферона, рибавирина и/или софосбувира, составляет 26 %, 14 %, 24 %, 0 %, и 13 % для генотипов 1, 2, 4, 5 и 6, соответственно. Ни один из пациентов с GT5 ранее не получал PRS, а 3 пациента с GT6 ранее получали PRS.  b. Включает в общей сложности 154 пациента с коинфекцией ВИЧ-1 в ENDURANCE-1 и EXPEDITION‑2, которые прошли рекомендованную продолжительность лечения.  c. Рецидив определяется как концентрация РНК ВГС ≥ НПКО после окончания лечения у тех, кто завершил лечение.  d. Включая пациентов, прекративших лечение из-за нежелательного явления, пациентов, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, или пациентов, прекративших участие в исследовании. | | | | | |

Из пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 с терминальной стадией болезни почек, включенных в EXPEDITION‑4, 97,8 % (91/93) достигли SVR12 без вирусологической неэффективности [1].

*Общая частота SVR12 в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов, ранее не получавших лечения или ранее получавших лечение, с циррозом печени или без него*

Среди пациентов, ранее не получавших лечение (TN) или ранее получавших лечение комбинациями интерферона, пэгинтерферона, рибавирина и/или софосбувира (TE-PRS), которые получали рекомендованную продолжительность лечения, 97,5 % (1 395/1 431) достигли SVR12, в то время как у 0,2 % (3/1 431) наблюдалась вирусологическая неэффективность, а у 0,9 % (12/1 407) возник рецидив после лечения.

У пациентов TN или TE-PRS с компенсированным циррозом печени, получавших рекомендованный курс лечения, 97,1 % (431/444) достигли SVR12 (среди них 97,7 % [335/343] пациентов TN достигли SVR12), тогда как у 0,2 % (1/444) наблюдалась вирусологическая неэффективность во время лечения и у 0,9 % (4/434) - рецидив после лечения.

Среди пациентов TN без цирроза печени, получивших рекомендованный курс лечения 8 недель, 97,5 % (749/768) достигли SVR12, в то время как у 0,1 % (1/768) наблюдалась вирусологическая неэффективность во время лечения, у 0,7 % (5/755) - рецидив после лечения.

Среди пациентов TE-PRS без цирроза печени, получавших рекомендованный курс лечения, 98,2 % (215/219) достигли SVR12, в то время как у 0,5 % (1/219) наблюдалась вирусологическая неэффективность во время лечения, а у 1,4 % (3/218) - рецидив после лечения.

Наличие коинфекции ВИЧ-1 не оказывало влияния на эффективность. Частота SVR12 у пациентов TN или TE-PRS с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1, получавших лечение в течение 8 или 12 недель (без цирроза и с компенсированным циррозом, соответственно), составила 98,2 % (165/168) по сравнению с ENDURANCE-1 и EXPEDITION‑2. У одного пациента во время лечения наблюдалась вирусологическая неэффективность (0,6 %, 1/168), тогда как рецидивы отсутствовали (0 %, 0/166) [1].

#### Клиническое исследование у пациентов с инфекцией генотипа 5 или 6

ENDURANCE-5,6 было открытым исследованием с участием 84 взрослых пациентов, инфицированных ВГС GT5 (N=23) или 6 инфицированных (N=61) пациентов TN или TE-PRS. Пациенты без цирроза печени получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель, а пациенты с компенсированным циррозом печени - в течение 12 недель. Из 84 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 59 лет; у 27 % был генотип 5 ВГС, у 73 % - генотип 6; 54 % были женского пола, 30 % - европеоидной расы, 68 % - монголоидной расы; 90 % были TN пациентами с ВГС; у 11 % был компенсированный цирроз печени.

Общая частота SVR12 составила 97,6 % (82/84). Частота SVR12 составила 95,7 % (22/23) у пациентов, инфицированных GT5, и 98,4 % (60/61) у пациентов, инфицированных GT6. У одного пациента TN с GT5 без цирроза печени произошел рецидив, а у одного пациента TN с GT6 с компенсированным циррозом печени во время лечения была установлена вирусологическая неэффективность [1].

#### Пациенты с генотипом 1, 2, 4, 5 или 6, с циррозом печени, получавшие глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель

Безопасность и эффективность препарата глекапревир+пибрентасвир, применяемого в течение 8 недель при GT 1, 2, 4, 5 или 6, у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с компенсированным циррозом печени, были оценены в несравнительном открытом исследовании (EXPEDITION‑8).

Из 280 получавших лечение пациентов медиана возраста составила 60 лет (диапазон: 34-88); у 81,8 % был генотип 1 ВГС, у 10 % - генотип 2, у 4,6 % - генотип 4, у 0,4 % - генотип 5; у 3,2 % - генотип 6; 60 % были мужского пола; 9,6 % были негроидной расы.

Общая частота SVR12 составила 98,2 % (275/280). Случаев вирусологической неэффективности зарегистрировано не было [1].

#### Пациенты с генотипом 3 инфекции

Эффективность препарата глекапревир+пибрентасвир у пациентов, ранее не получавших лечения или ранее получавших терапию комбинациями пэгинтерферона, рибавирина и/или софосбувира, с хронической инфекцией гепатита С генотипа 3, была продемонстрирована в клинических исследованиях ENDURANCE-3 (взрослые, ранее не получавшие лечения, без цирроза), EXPEDITION‑8 (взрослые, ранее не получавшие лечения, с циррозом), и SURVEYOR-2, часть 3 (взрослые с циррозом и без него и/или ранее получавшие лечение).

ENDURANCE-3 было частично рандомизированным, открытым исследованием с активным контролем с участием пациентов с инфекцией генотипа 3, ранее не получавших лечения. Пациенты были рандомизированы (2:1) для получения препарата глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель либо комбинации софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель; впоследствии в исследование была добавлена третья группа (нерандомизированная), получавшая глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель. EXPEDITION‑8 представляла собой несравнительное открытое исследование с участием пациентов с компенсированным циррозом печени и инфекцией генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6, которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель. SURVEYOR-2, часть 3, представляло собой открытое исследование, в котором оценивали эффективность препарата глекапревир+пибрентасвир у пациентов с инфекцией генотипа 3, без цирроза печени и с компенсированным циррозом печени в течение 16 недель. Среди участников, ранее получавших лечение, у 46 % (42/91) была зарегистрирована неэффективность на фоне предыдущей схемы лечения, содержащей софосбувир [1].

Таблица 4‑9. SVR12 у пациентов, ранее не получавших лечения, с инфекцией генотипа 3 без цирроза печени (ENDURANCE-3).

|  | **Глекапревир+пибрентасвир 8 недель**  **N=157** | | **Глекапревир+пибрентасвир 12 недель**  **N=233** | **SOF+DCV 12 недель**  **N=115** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SVR** | 94,9 % (149/157) | | 95,3 % (222/233) | 96,5 % (111/115) | |
|  | | Различие между группами лечения -1,2 %; 95 % доверительный интервал (от -5,6 до 3,1 %) | | |
| Различие между группами лечения -0,4 %; 97,5 % доверительный интервал (от -5,4 до 4,6 %) | | | |  |
| **Исход у пациентов без SVR12** | | | | | |
| ВН во время лечения | 0,6 % (1/157) | 0,4 % (1/233) | | 0 % (0/115) | |
| Рецидивa | 3,3 % (5/150) | 1,4 % (3/222) | | 0,9 % (1/114) | |
| Другоеb | 1,3 % (2/157) | 3,0 % (7/233) | | 2,6 % (3/115) | |
| **Примечание:**  ВН - вирусологическая неэффективность.  a. Рецидив определяется как концентрация РНК ВГС ≥ НПКО после окончания лечения у тех, кто завершил лечение.  b. Включая пациентов, прекративших лечение из-за нежелательного явления, пациентов, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, или пациентов, прекративших участие в исследовании.  В объединенном анализе взрослых пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения (включая данные II и III фазы), где SVR12 оценивали по наличию A30K исходно, у пациентов с A30K, получавших лечение в течение 8 недель, была достигнута численно более низкая частота SVR12 по сравнению с теми, кто получал лечение в течение 12 недель [78 % (14/18) и 93 % (13/14)]. | | | | | |

Таблица 4‑10. SVR12 у пациентов с инфекцией генотипа 3, с циррозом печени или без него (SURVEYOR-2, часть 3 и EXPEDITION 8).

|  | **Ранее не получавшие лечения пациенты с циррозом** | **Ранее не получавшие лечения пациенты с циррозом** | **Ранее получавшие лечение пациенты с циррозом и без него** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Глекапревир+пибрентасвир, 8 недель**  **(N=63)** | **Глекапревир+пибрентасвир, 12 недель**  **(N=40)** | **Глекапревир+пибрентасвир, 16 недель**  **(N=69)** |
| **SVR** | 95,2 % (60/63) | 97,5 % (39/40) | 95,7 % (66/69) |
| **Исход у пациентов без SVR12** | | | |
| ВН во время лечения | 0 % (0/63) | 0 % (0/40) | 1,4 % (1/69) |
| Рецидивa | 1,6 % (1/62) | 0 % (0/39) | 2,9 % (2/68) |
| Другоеb | 3,2 % (2/63) | 2,5 % (1/40) | 0 % (0/69) |
| **SVR в зависимости от статуса цирроза** | | | |
| Без цирроза | Н/П | Н/П | 95,5 % (21/22) |
| Цирроз | 95,2 % (60/63) | 97,5 % (39/40) | 95,7 % (45/47) |
| **Примечание:**  a. Рецидив определяется как концентрация РНК ВГС ≥ НПКО после окончания лечения у тех, кто завершил лечение.  b. Включая пациентов, прекративших лечение из-за нежелательного явления, пациентов, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, или пациентов, прекративших участие в исследовании.  Н/П – неприменимо, ВН - вирусологическая неэффективность. | | | |

Из пациентов с генотипом 3 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в EXPEDITION‑4, 100 % (11/11) достигли SVR12 [1].

#### Пациенты с генотипом 3b инфекции

GT3b - подтип, зарегистрированный у относительно небольшого числа пациентов, инфицированных ВГС, в Китае и нескольких странах Южной и Юго-Восточной Азии, но редко за пределами этого региона. Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее с участием взрослых пациентов с генотипом ВГС 1-6 без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2), которые ранее не получали лечение (TN) или ранее получали терапию комбинациями интерферона, пэгинтерферона, рибавирина и/или софосбувира (TE-PRS). Все пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8 или 12 недель, соответственно, за исключением пациентов TE-PRS с GT3, которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 16 недель. Общая частота SVR12 составила 97,2 % (352/362) и 99,4 % (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно.

Среди пациентов с GT3b без цирроза печени отмечалась численно более низкая частота SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) у пациентов с TN и 50 % (2/4) у пациентов с TE-PRS] по сравнению с пациентами с GT3a без цирроза (92,9 % (13/14)). У трех пациентов TN с GT3b произошел рецидив, у двух пациентов TE-PRS с GT3b была зарегистрирована вирусологическая неэффективность во время лечения. Среди пациентов с компенсированным циррозом печени общая частота SVR12 у пациентов, инфицированных GT3b, составила 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) у пациентов с TN и 100 % (1/1) у пациентов TE-PRS] и 100 % (6/6) у пациентов, инфицированных GT3a. У одного пациента TN с генотипом GT3b возник рецидив [1].

#### Клиническое исследование с участием реципиентов трансплантата печени или почки

MAGELLAN‑2 - несравнительное открытое исследование с участием 100 взрослых пациентов с ВГС GT1-6 после трансплантации печени или почки, без цирроза печени, которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель. В исследование были включены пациенты с ВГС, которые ранее не получали лечения или которые ранее получали комбинации (пэг)интерферона, рибавирина и/или софосбувира, за исключением пациентов с GT3, которые ранее не получали лечения.

Среди 100 получавших лечение пациентов медиана возраста составила 60 лет (диапазон: от 39 до 78); 57 % имели генотип 1 ВГС, 13 % - генотип 2, 24 % - генотип 3, 4 % - генотип 4, 2 % - генотип 6; 75 % были мужского пола; 8 % были негроидной расы; 66 % ранее не получали лечения ВГС; ни у одного пациента не было цирроза печени, у 80 % был исходный фиброз F0 или F1; 80 % пациентов перенесли трансплантацию печени и 20 % - почки. К иммунодепрессантам, разрешенным к совместному применению, относились циклоспорин ≤ 100 мг/сут, такролимус, сиролимус, эверолимус, азатиоприн, микофеноловая кислота, преднизон и преднизолон.

Общая частота SVR12 у пациентов после трансплантации составила 98,0 % (98/100). Был зарегистрирован один рецидив и ни одного случая вирусологической неэффективности во время лечения [1].

#### Клиническое исследование с участием пациентов с нарушением функции почек

EXPEDITION‑5 представляло собой открытое исследование с участием 101 взрослого пациента с инфекцией ВГС GT1-6, без цирроза или с компенсированным циррозом и хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3b, 4 или 5. Пациенты ранее не получали лечения либо ранее получали комбинации (пэг)интерферона, рибавирина и/или софосбувира и получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель в соответствии с утвержденной продолжительностью лечения.

Среди 101 получавшего лечение пациента медиана возраста составляла 58 лет; 53 % имели генотип 1 ВГС; 27 % - генотип 2; 15 % - генотип 3; 4 % - генотип 4; 59 % были мужского пола; 73 % были европеоидной расы; 80 % ранее не получали лечения ВГС; у 13 % был цирроз печени и у 65 % исходный фиброз F0 или F1; у 7 % была 3b стадия ХБП; у 17 % - 4-я стадия ХБП, у 76 % - 5-я стадия ХБП (все получали диализ); 84 пациента получили 8 недель лечения, 13 пациентов - 12 недель лечения, 4 пациента - 16 недель лечения.

Общая частота SVR12 составляла 97 % (98/101). Случаев вирусологической неэффективности зарегистрировано не было [1].

#### Долгосрочное исследование длительности устойчивого вирусологического ответа

В долгосрочном исследовании последующего наблюдения (M13-576) 99,5 % (374/376) взрослых пациентов, у которых был достигнут SVR12 в предыдущих клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир, сохраняли SVR вплоть до последнего визита последующего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения: 35,5 месяцев): 100 %, 99,6 %, и 95,8 % пациентов, получавших терапию препаратом глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 и 16 недель, соответственно. Среди 2 пациентов, у которых SVR не сохранился, у 1 произошел поздний рецидив через 390 дней после терапии препаратом глекапревир+пибрентасвир, у другого пациента произошло повторное инфицирование с другим генотипом ВГС [1].

#### Исследования у пациентов пожилого возраста

В клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир приняли участие 328 пациентов в возрасте 65 лет и старше (13,8 % от общего числа участников). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения [1].

#### Исследования у детей

DORA (часть 1) - открытое исследование по оценке безопасности и эффективности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали глекапревир+пибрентасвир в дозе 300 мг/120 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/40 мг) в течение 8 или 16 недель. В группу глекапревира+пибрентасвира было включено 47 участников (часть 1). Медиана возраста составила 14 лет (диапазон: от 12 до 17); 79 % имели генотип 1 ВГС, 6 % - генотип 2, 9 % - генотип 3, 6 % - генотип 4; 55 % были женского пола; 11 % были негроидной расы; 77 % ранее не получали лечения ВГС; 23 % ранее получали интерферон; у 4 % была коинфекция ВИЧ; ни у одного пациента не было цирроза; средняя масса тела составляла 59 кг (диапазон от 32 до 109). Общий показатель SVR12 составил 100 % (47/47). Ни у одного пациента не наблюдалось вирусологической неэффективности [1].

80 субъектов в возрасте от 3 до 12 лет были включены в исследование DORA (часть 2) и получали пероральные гранулы глекапревира+пибрентасвира в дозировке, рассчитанной на основе веса, в течение 8, 12 или 16 недель. Общий уровень SVR12 для субъектов, которые получили рекомендуемую дозировку, составил 98,4% (61/62); субъект, который не достиг SVR12, прекратил лечение из-за нежелательной реакции [2].

### Клиническая безопасность

#### Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

**Общие нежелательные реакции у пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью)**

Данные о нежелательных реакциях на глекапревир+пибрентасвир у субъектов без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью) были получены из девяти регистрационных исследований фазы 2 и 3, в которых оценивалось около 2300 взрослых, инфицированных генотипом 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вируса гепатита С, которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель. Общая доля субъектов, которые прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1% для субъектов, которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями всех степеней, наблюдавшимися у более чем 5% субъектов, были головная боль (13%), утомляемость (11%) и тошнота (8%). У субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, у которых наблюдались нежелательные реакции, у 80% наблюдалась нежелательная реакция легкой степени тяжести (степень 1). У одного субъекта наблюдалась серьезная нежелательная реакция.

Нежелательные реакции (тип и тяжесть) были схожими у субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 8, 12 или 16 недель. Тип и тяжесть нежелательных реакций у субъектов с компенсированным циррозом (класс А по Чайлду-Пью) были схожи с таковыми у субъектов без цирроза [2].

**Нежелательные реакции у пациентов без цирроза**

*ENDURANCE-2*

Среди 302 взрослых, инфицированных ВГС генотипа 2, включенных в ENDURANCE-2, нежелательные реакции (любой степени тяжести), возникшие по крайней мере у 5% субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель, представлены в Таблице 4-11.

У субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель, 32% сообщили о нежелательной реакции, из которых у 98% были нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести. Ни один из субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир или плацебо ENDURANCE-2, не прекратил лечение из-за нежелательной реакции на препарат [2].

Таблица 4‑11. Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥5% взрослых пациентов без цирроза, не получавших лечение или имевших опыт лечения PRS, принимавших глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель в исследовании ENDURANCE-2.

| **Нежелательная реакция** | **Глекапревир+пибрентасвир (n=202), %** | **Плацебо (n=100), %** |
| --- | --- | --- |
| Головная боль | 9 | 6 |
| Тошнота | 6 | 2 |
| Диарея | 5 | 2 |

*ENDURANCE-3*

Среди 505 взрослых, инфицированных генотипом 3 вируса гепатита С без цирроза, включенных в ENDURANCE-3, нежелательные реакции (любой степени тяжести), возникшие по крайней мере у 5% субъектов, получавших лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир в течение 8 или 12 недель, представлены в Таблице 4-12. У субъектов, получавших лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир, 45% сообщили о нежелательной реакции, из которых у 99% были нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести. Доля субъектов, которые прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0%, < 1% и 1% для группы глекапревир+пибрентасвир 8 недель, группы глекапревир+пибрентасвир 12 недель и группы DCV + SOF (даклатасвир+софосбувир) соответственно [2].

Таблица 4‑12. Нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥5% взрослых, не получавших ранее лечения, без цирроза печени, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 8 или 12 недель в исследовании ENDURANCE-3.

| **Нежелательная реакция** | **Глекапревир+пибрентасвир\*, 8 недель (n=157), %** | **Глекапревир+пибрентасвир, 12 недель (n=233), %** | **DCV + SOF, 12 недель (n=115), %** |
| --- | --- | --- | --- |
| Головная боль | 16 | 17 | 15 |
| Утомляемость | 11 | 14 | 12 |
| Тошнота | 9 | 12 | 12 |
| Диарея | 7 | 3 | 3 |
| **Примечание:**  DCV - даклатасвир, SOF – софосбувир.  \* Группа 8-недельного лечения была нерандомизированной группой лечения. | | | |

**Нежелательные реакции у пациентов с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью)**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира у субъектов с HCV GT 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированным циррозом основана на данных 288 взрослых из регистрационных испытаний фазы 2/3, получавших лечение глекапревир+пибрентасвир в течение 12 или более недель, и 343 взрослых из EXPEDITION-8, получавших лечение глекапревир+пибрентасвир в течение 8 недель. Наблюдаемые нежелательные реакции в целом соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях глекапревира+пибрентасвира у субъектов без цирроза.

В регистрационных испытаниях фазы 2/3 нежелательные реакции, зарегистрированные у более чем 5% субъектов с компенсированным циррозом (n=288), получавших лечение на протяжении всех сроков глекапревиром+пибрентасвиром, были следующими: усталость (15%), головная боль (14%), тошнота (8%), диарея (6%) и зуд (6%). В EXPEDITION-8 нежелательные реакции, зарегистрированные у более чем 5% пациентов с компенсированным циррозом (n=343), включали усталость (8%), зуд (7%) и головную боль (6%). Ни один из пациентов с компенсированным циррозом в регистрационных испытаниях фазы 2/3 (без тяжелого нарушения функции почек) или в EXPEDITION-8 не прекратил лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир из-за нежелательной реакции [2].

**Нежелательные реакции у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира у пациентов с хронической болезнью почек (стадия 4 или стадия 5, включая пациентов на диализе) с генотипами 1, 2, 3, 4, 5 или 6 хронической инфекции HCV без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью) оценивалась у 104 взрослых (EXPEDITION-4), которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми у более чем 5% пациентов, получавших 12-недельное лечение глекапревир+пибрентасвир, были зуд (17%), усталость (12%), тошнота (9%), астения (7%) и головная боль (6%). У пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир и сообщивших о нежелательной реакции, у 90% наблюдались нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести (степень 1 или 2). Доля субъектов, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 2% [2].

**Нежелательные реакции у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 с генотипами 1, 2, 3, 4 или 6 хронической инфекцией ВГС без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по Чайлду-Пью) оценивалась у 153 взрослых (EXPEDITION-2), которые получали глекапревир+пибрентасвир в течение 8 или 12 недель. Тридцать три пациента с коинфекцией ВИЧ-1 также получали терапию в течение 8 или 12 недель в ENDURANCE-1. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у более чем 5% субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в EXPEDITION-2 в течение 8 или 12 недель, включали усталость (10%), тошноту (8%) и головную боль (5%) [2].

**Нежелательные реакции у субъектов с трансплантацией печени или почки**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира оценивалась у 100 взрослых реципиентов после трансплантации печени или почки с генотипами 1, 2, 3, 4 или 6 хронической инфекции ВГС без цирроза (MAGELLAN-2). Общий профиль безопасности у реципиентов трансплантата был аналогичен профилю, наблюдаемому у субъектов в исследованиях фазы 2 и 3 без истории трансплантации. Нежлательные реакции, наблюдавшиеся у более чем 5% субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель, включали головную боль (17%), усталость (16%), тошноту (8%) и зуд (7%). Среди субъектов, получавших лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир, которые сообщили о нежелательной реакции, у 81% были нежелательные реакции легкой степени тяжести. У двух процентов субъектов наблюдалась серьезная нежелательная реакция, и ни один из субъектов не прекратил лечение из-за нежелательных реакций [2].

**Нежелательные реакции у субъектов, употребляющих инъекционные наркотики (PWID), и тех, кто находится на поддерживающей терапии (MAT) при расстройстве, связанном с употреблением опиоидов**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира у PWID с инфекцией вируса гепатита С 1, 2, 3, 4, 5 или 6 основана на данных, полученных от взрослых и подростков в исследованиях фазы 2 и 3, в которых 62 субъекта были идентифицированы как текущие/недавние PWID (определяемые как самостоятельно сообщенное употребление инъекционных наркотиков в течение последних 12 месяцев до начала приема глекапревира+пибрентасвира), и 3282 субъекта сообщили об отсутствии употребления инъекционных наркотиков (не PWID). Среди текущих/недавних PWID нежелательные реакции, наблюдаемые у более чем 5% субъектов, включали усталость (16%), головную боль (13%), диарею (6%) и тошноту (6%). Среди не PWID нежелательные реакции, наблюдаемые у более чем 5% субъектов, включали головную боль (7%) и усталость (6%). Серьезные нежелательные реакции и/или нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения, наблюдались у одного текущего/недавнего субъекта PWID (2%) по сравнению с менее чем 1% у субъектов, не являющихся PWID. Среди 225 субъектов, сообщивших о сопутствующем использовании MAT для лечения расстройства, связанного с употреблением опиоидов, нежелательные реакции, наблюдаемые в более чем или равном 5% случаев, включали головную боль (15%), усталость (12%), тошноту (11%) и диарею (6%). Среди 4098 субъектов, не принимавших MAT, нежелательные реакции, наблюдаемые в более чем или равном 5% случаев, включали головную боль (9%), усталость (8%) и тошноту (5%). Серьезные нежелательные реакции и/или нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения, не наблюдались среди субъектов, принимавших MAT, и были испытаны менее чем 1% субъектов, не принимавших MAT [2].

**Нежелательные реакции у детей в возрасте от 3 лет и старше**

Безопасность глекапревира+пибрентасвира у подростков, инфицированных вирусом гепатита С GT1, 2, 3 или 4, основана на данных открытого исследования фазы 2/3 с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет без цирроза, получавших лечение MAVYRET в течение 8 или 16 недель (DORA-часть 1). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, соответствовали реакциям, наблюдавшимся в клинических испытаниях глекапревира+пибрентасвира у взрослых. Единственной нежелательной реакцией, наблюдавшейся у более чем 5% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир в DORA Часть 1, была усталость (6%). Ни один из субъектов не прекратил или не прервал лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир из-за нежелательной реакции.

Безопасность препарата глекапревира+пибрентасвира у детей в возрасте от 3 до 12 лет, инфицированных вирусом гепатита С 1, 2, 3 или 4, основана на данных открытого исследования фазы 2/3 с участием 80 пациентов в возрасте от 3 до 12 лет без цирроза, получавших пероральные гранулы глекапревир+пибрентасвир в зависимости от веса в упаковках в течение 8, 12 или 16 недель (DORA-часть 2). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся у более чем 5% субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир в DORA-Часть 2, включают усталость и головную боль, каждая из которых наблюдалась в 8%. Один субъект прекратил лечение из-за нежелательной реакции в виде эритематозной сыпи (степень 3). Все другие нежелательные реакции были степенями 1 или 2, и ни один субъект не прерывал лечение из-за нежелательной реакции [2].

#### Лабораторные отклонения

*Повышение уровня билирубина в сыворотке*

Повышение общего билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3. У взрослых субъектов с компенсированным циррозом (класс А по Чайлду-Пью) 17% испытали раннее, транзиторное повышение уровня билирубина после исходного уровня выше верхней границы нормы.

Эти повышения билирубина обычно были менее чем в два раза выше верхней границы нормы, как правило, происходили в течение первых 2 недель лечения и разрешались при продолжении лечения. У субъектов с компенсированным циррозом и повышением билирубина не было сопутствующего повышения АЛТ или АСТ или признаков декомпенсации или недостаточности печени, и эти лабораторные события не привели к прекращению лечения.

Глекапревир+пибрентасвир ингибирует OATP1B1/3 и является слабым ингибитором UGT1A1 и может иметь потенциал для воздействия на транспорт и метаболизм билирубина, включая прямой и непрямой билирубин. У немногих субъектов наблюдалась желтуха или иктеричность глаз, а общий уровень билирубина снизился после завершения терапии глекапревиром+пибрентасвиром [2].

#### Опыт пострегистрационного применения

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время использования глекапревира+пибрентасвира после регистрации. Поскольку эти реакции сообщаются добровольно от популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*: ангионевротический отек;

*Гепатобилиарные нарушения*: печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность [2].

## Список литературы

1. Maviret: EPAR - Product information. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Maviret 100 mg/40 mg film-coated tablets. First published: 17/08/2017 Last updated: 02/03/2023.
2. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION. MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) oral pellets. Revised: 10/2023.
3. EMA/449689/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Maviret. International non-proprietary name: glecaprevir / pibrentasvir Procedure No. EMEA/H/C/004430/0000. 22 June 2017.
4. Report on the Deliberation Results. September 12, 2017. Brand Name Maviret Combination Tablets. Non-proprietary Name Glecaprevir Hydrate/Pibrentasvir. Date of Application February 14, 2017.
5. ОХЛП на лекарственный препарат Мавирет, 100 мг + 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ЭббВи», Россия). Доступно на: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\_SmPC

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-GLPI (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-GLPI были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата глекапревира+пибрентасвира. Поскольку лекарственный препарат DT-GLPI является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

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

Глекапревир является ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, глекапревир был более чем в 10000 раз более селективен в отношении ингибирования протеазы NS3/4A вируса гепатита С человека по сравнению с репрезентативными полимеразами человека/млекопитающих. Пибрентасвир является ингибитором NS5A ВГС, варианты ВГС генотипов 1a-H77, 1b-Con1, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a, которые, как известно, резистентны к другим ингибиторам NS5A, были изучены с использованием пибрентасвира, где было обнаружено, что большинство из них в целом чувствительны к пибрентасвиру со значениями EC50 в пикомолярном диапазоне.

Глекапревир вытеснял специфичное для контроля связывание более чем на 50 % только в хлорном (Cl-) канале (IC50 11 мкМ) и оказывал слабое воздействие на AT1, A1, BZD, CCK1, NK2 и 5-HT1b. Пибрентасвир (10 мкМ) не уменьшал связывание, специфичное для контроля, более чем на 50 % ни с какими рецепторами, ионными каналами или транспортерами.

В исследованиях фармакобезопасности глекапревир ингибировал следовый ток hERG в клетках почки эмбриона человека, а также увеличивал частоту дыхания уменьшал дыхательный объем, при неизменном общем объеме вентиляции. Пибрентасвир также ингибировал следовый ток hERG в клетках почки эмбриона человека.

Глекапревир и пибрентасвир продемонстрировали дополнительную синергическую противовирусную активность в трехдневном анализе репликонов ВГС в культурах клеток.

Глекапревир быстро всасывается с Tmax < 1 ч у всех видов, кроме обезьян (Tmax: 2,8 ч), с биодоступностью > 90 % у грызунов и ниже у собак (44 %) и обезьян (26 %) и быстро выводится с периодом полувыведения 1,7-4,3 часа у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, обезьяны) по сравнению с 6,6 ч у людей. Пибрентасвир медленно всасывался с Tmax 3,7-9 часов у всех видов, с биодоступностью < 10 % у грызунов и немного выше у собак (29,8 %) и обезьян (14,1 %), и быстро выводится с периодом полувыведения 5,7-12,9 часов у всех изученных видов по сравнению с 14,9 ч у людей. Глекапревир активно распределялся в большинстве тканей с максимальными уровнями через 0,5-2 часа, а радиоактивность снижалась до уровня ниже предела количественного определения через 24 часа, за исключением печени. Пибрентасвир активно распределялся в большинстве тканей с максимальным уровнем через 4-8 часов, самые высокие концентрации наблюдались в желчи, надпочечниках, печени и тонком кишечнике. Глекапревир и пибрентасвир хорошо связываются с белками плазмы. Метаболизм глекапревира был очень ограниченным у всех видов, и неизмененный глекапревир был основным компонентом, циркулирующим в плазме крови. Неизмененный пибрентасвир был основным веществом, обнаруживаемым у всех видов при использовании микросом печени. Глекапревир и его метаболиты выводились преимущественно с калом у крыс (98,5 %), собак (76,4 %) и человека (92,1 %). Также у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, человек) выведение пибрентасвира происходило с калом.

Не было отмечено смертельных исходов или заметной токсичности при однократных дозах глекапревира до 400 мг/кг у мышей, 300 мг/кг у крыс или 200 мг/кг у собак, что указывает на то, что глекапревир обладает низкой степенью пероральной токсичности. У кроликов, получавших высокие дозы пибрентасвира, наступил летальный исход, было высказано предположение, что изученная доза (50 мг/кг в/в) была выше предела растворимости и, следовательно, вероятно, способствовала наступлению смерти.

Токсикологический профиль глекапревира в основном характеризовался желудочно-кишечной токсичностью, сопровождающейся клиническими признаками и гистологическими поражениями желудка при очень высоких дозах у крыс (> 120 мг/кг за 2 недели исследования), а также гиперплазией и воспалением с дегенерацией мышц пищевода у мышей, получавших препарат в течение 4 недель. Желудочно-кишечная токсичность также наблюдалась у собак, с отеком желчного пузыря после 2 и 13 недель лечения, глекапревир также характеризовался гематологическими изменениями у всех видов. При максимально допустимых дозах пибрентасвира (8 мкг\*ч/мл у крыс, 123 мкг\*ч/мл у мышей и 25 мкг\*ч/мл у собак) серьезных нежелательных эффектов выявлено не было. В 39‑недельном исследовании на собаках было отмечено снижение абсолютного числа ретикулоцитов без одновременного снижения массы эритроцитов; данное явление было обратимым. Отмечено, что в исследованиях токсичности при многократном введении обоих препаратов наблюдалась некоторая сердечная токсичность.

Глекапревир дал отрицательный результат на мутагенный или кластогенный риск. Пибрентасвир не обладал мутагенностью или кластогенностью *in vitro* или *in vivo*. У крыс глекапревир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие, не обладал эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом при дозе до 120 мг/кг/сут. У мышей пибрентасвир не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие в дозах до 100 мг/кг/сут, не обладал эмбриофетотоксическим или тератогенным потенциалом в дозах до 100 мг/кг. В исследованиях пренатального и постнатального развития крыс, получавших глекапревир, какого-либо существенного эффекта не наблюдалось. У мышей, получавших пибрентасвир, не наблюдалось существенного влияния на индекс жизнеспособности и процент постимплантационной гибели. Глекапревир и пибрентасвир не обладают значительным фототоксическим потенциалом, а также не оказывают какого-либо влияния на иммунную систему, согласно наблюдениям.

## Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-GLPI, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» представляет собой воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг (ООО «ЭббВи», Россия), которому DT-GLPI полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, а также по лекарственной форме и дозировке, имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ. Клинических исследований препарата DT-GLPI на данный момент не проводилось.

Глекапревир+пибрентасвир – 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. В России глекапревир+пибрентасвир зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2018 г.

В целом прием пищи увеличивал экспозицию как глекапревира, так и пибрентасвира, Tmax глекапревира и пибрентасвира в плазме крови составляло около 5,0 часов после однократных пероральных доз комбинации. Глекапревир и пибрентасвир в связываются с белками плазмы крови человека - соответственно, 97,5 % и > 99,9 %. Глекапревир и пибрентасвир подвергаются незначительному метаболизму, а экспозиция метаболитов незначительна. Большая часть (> 90 %) неизмененных глекапревира и пибрентасвира в плазме крови выводится с калом. Биодоступность пибрентасвира при одновременном применении с глекапревиром втрое выше, чем у одного только пибрентасвира. При совместном применении как глекапревира, так и пибрентасвира они достигали равновесного состояния в течение 5-6 дней. И глекапревир, и пибрентасвир обладают высокой межиндивидуальной вариабельностью. Значимые взаимодействия не ожидаются при совместном приеме глекапревира/пибрентасвира с субстратами CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT1A4.

Аддитивная активность была подтверждена для пибрентасвира и глекапревира, и было показано, что комбинация обоих препаратов увеличивает генетический барьер для резистентности.

Комбинация глекапревира+пибрентасвира показала свою эффективность и безопасность в ряде клинических исследований. Устойчивый вирусологический ответ (SVR12), определяемый как концентрация РНК ВГС (вирус гепатита С) ниже НПКО (нижний предел количественного определения) через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой во всех исследованиях по определению частоты излечения от ВГС. Из пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 с терминальной стадией болезни почек, включенных в EXPEDITION‑4, 97,8 % (91/93) достигли SVR12 без вирусологической неэффективности. Среди пациентов TN (ранее не получавшие лечения) без цирроза печени, получивших рекомендованный курс лечения 8 недель, 97,5 % (749/768) достигли SVR12, среди пациентов TE-PRS (ранее получавшие лечение) без цирроза печени, получавших рекомендованный курс лечения, 98,2 % (215/219) достигли SVR12. При этом наличие коинфекции ВИЧ-1 не оказывало влияния на эффективность. Частота SVR12 составила 95,7 % (22/23) у пациентов, инфицированных GT (генотип) 5, и 98,4 % (60/61) у пациентов, инфицированных GT6. Общая частота SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с компенсированным циррозом печени составила 98,2 % (275/280). Из пациентов с генотипом 3 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в EXPEDITION‑4, 100 % (11/11) достигли SVR12.

Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее с участием взрослых пациентов с генотипом ВГС 1-6 без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2). Общая частота SVR12 составила 97,2 % (352/362) и 99,4 % (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно. Общая частота SVR12 у пациентов после трансплантации составила 98,0 % (98/100). У пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом и хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3b, 4 или 5 общая частота SVR12 составляла 97 % (98/101). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения. Общий показатель SVR12 составил 100 % у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали глекапревир+пибрентасвир в дозе 300 мг/120 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/40 мг) в течение 8 или 16 недель.

В долгосрочном исследовании последующего наблюдения 99,5 % (374/376) взрослых пациентов, у которых был достигнут SVR12 в предыдущих клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир, сохраняли SVR вплоть до последнего визита последующего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения: 35,5 месяцев). Вирусологическая неэффективность или рецидив регистрировались у достаточно небольшого количества пациентов во всех проведенных исследованиях.

У пациентов, принимающих глекапревир+пибрентасвир, наиболее частыми нежелательными реакциями (более 10%) являются головная боль и утомляемость. Менее 0,1% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, имели серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1%. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Повышение общего билирубина наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3.

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, были выявлены следующие НР: ангионевротический отек, печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность.

**Оценка пользы**

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

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-GLPI, как и оригинального препарата Мавирет, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных ОХЛП оригинального препарата глекапревира+пибрентасвира - Мавирет, в которой представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Мавирет).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, перечислены ниже по категориям частоты. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5‑1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме глекапревира+пибрентасвира.

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

Известны случаи прекращения участия здоровых добровольцев в КИ по причине НЯ[[1]](#footnote-1). В открытом, рандомизированном, многодозовом исследовании фазы I с участием 72 здоровых добровольцев досрочно прекратили участие 2 добровольца. У одного добровольца развился аллергический дерматит, описанный как диффузная эритематозная зудящая макулопапулезная сыпь, на 1-й день после однократной дозы глекапревира 400 мг, и это явление было расценено как имеющее обоснованную вероятность быть связанным с глекапревиром. Ему была назначена терапия дифенгидрамином и метилпреднизолоном, и явление считалось разрешенным на 11-й день. У второго добровольца наблюдалось клинически значимое бессимптомное повышение АЛТ 3-й степени тяжести и АСТ с сопутствующим клинически незначимым повышением общего билирубина после приема глекапревира 1200 мг один раз в день в течение 7 дней.

В вышеописанном исследовании применялись более высокие дозы, чем предполагаемые к применению в планируемом исследовании по протоколу № CJ051180290 (доза глекапревира в 4 раза больше у одного добровольца, прекратившего участие в исследовании досрочно, а также в 12 раз больше у второго добровольца, соответственно). В исследовании по протоколу № CJ051180290 каждый доброволец получит 3 приема глекапревира+пибрентасвира в разовой дозе глекапревира 100 мг и пибрентасвира 40 мг в составе или исследуемого препарата, или препарата сравнения. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности глекапревира+пибрентасвира и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

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

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с глекапревиром и пибрентасвиром, в исследовании будет запрещен.

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

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

Глекапревир+пибрентасвир показан для лечения 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.

### Противопоказания

* гиперчувствительность к глекапревиру, пибрентасвиру или к любому из вспомогательных веществ;
* пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью);
* Одновременное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие этинилэстрадиол, сильные индукторы Р-гликопротеина (P-gp) и изоферментов СYP 3A цитохрома P450, например, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 глекапревир+пибрентасвир 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 глекапревир+пибрентасвир или воздержаться от нее, принимая во внимание соотношение пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

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

### Способ применения и дозы

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

Режим дозирования

*Взрослые*

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

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

Таблица 5‑2. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших лечение.

| **Популяция пациентов** | **Рекомендованная продолжительность лечения** | |
| --- | --- | --- |
| **Без цирроза печени** | **С циррозом печени** |
| Генотипы 1-6 | 8 недель | 8 недель |

Таблица 5‑3. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию.

| **Популяция пациентов** | **Предшествующий режим терапии, включавший** | **Рекомендованная продолжительность лечения** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Без цирроза печени** | **С циррозом печени** |
| Генотип 1 | Ингибиторы NS5A1 без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4А | 16 недель | 16 недель |
| Ингибиторы протеазы NS3/4А2 без предшествующей терапии ингибиторами NS5A | 12 недель | 12 недель |
| Генотипы 1, 2, 4, 5 или 6 | Предшествующая терапия, следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон [пег-ИФН]) + рибавирин; интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин. | 8 недель | 12 недель |
| Генотип 3 | Предшествующая терапия, следующими режимами: интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин; интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин. | 16 недель | 16 недель |
| **Примечание:**  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 c софосбувиром или интерферон (или пег-ИФН) с рибавирином и симепревиром, или боцепревиром, или телапревиром | | | |

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата глекапревир+пибрентасвир пропущенную дозу можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема препарата глекапревир+пибрентасвир прошло более 18 часов, не следует принимать 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 глекапревир+пибрентасвир возникла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла более чем через 3 часа после приема препарата глекапревир+пибрентасвир, то принимать дополнительную дозу не требуется.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

У пожилых пациентов коррекции дозы препарата глекапревир+пибрентасвир не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью любой степени тяжести, включая пациентов на диализе, коррекции дозы препарата глекапревир+пибрентасвир не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата глекапревир+пибрентасвир не требуется. Препарат глекапревир+пибрентасвир не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

*Пациенты после трансплантации печени или почки*

Пациенты после трансплантации печени или почки могут принимать препарат глекапревир+пибрентасвир 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 5-2 и 5-3. Рекомендации по дозированию препарата глекапревир+пибрентасвир при совместном применении с препаратами для терапии ВИЧ-1 представлены в разделе 5.3.7. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Дети

*Дети в возрасте от 12 лет*

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

*Дети в возрасте до 12 лет*

Дети с массой тела 45 кг и более

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

Дети с массой тела менее 45 кг

Препарат глекапревир+пибрентасвир 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 препарата глекапревир+пибрентасвир у детей младше 3 лет с массой тела менее 12 кг не установлены, данные отсутствуют.

Препарат глекапревир+пибрентасвир в форме гранул, покрытых оболочкой, может применяться у детей в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг, все рекомендованные дозы рассчитываются в соответствии с массой тела. 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.

Способ применения

Для приема внутрь.

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

### Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности препарата глекапревир+пибрентасвир у пациентов с компенсированной функцией печени (с циррозом печени или без него) была проведена по результатам регистрационных исследований фазы 2 и 3, в которых участвовали около 2 300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших препарат глекапревир+пибрентасвир 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 препаратом глекапревир+пибрентасвир, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, которые окончательно прекратили получать лечение препаратом глекапревир+пибрентасвир 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 препаратом глекапревир+пибрентасвир (Таблица 5-4). Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, < 1/100), редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Таблица 5‑4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата глекапревир+пибрентасвир.

| **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 расстройства и нарушения 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 препарата глекапревир+пибрентасвир 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 препарата глекапревир+пибрентасвир 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 препарат глекапревир+пибрентасвир в течение 12 недель: головная боль (17 %), усталость (16 %), тошнота (8 %) и зуд (7 %). У 81 % пациентов, принимавших препарат глекапревир+пибрентасвир, сообщались нежелательные реакции легкой степени тяжести. У 2 % пациентов наблюдались серьезные нежелательные реакции. Не было ни одного случая полной отмены препарата из-за нежелательных реакций.

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

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

*Повышение уровня билирубина в сыворотке крови*

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

Дети

Безопасность препарата глекапревир+пибрентасвир 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 5-4).

### 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 5.3.5. «Побочное действие»). Соответствующее симптоматическое лечение должно быть начато немедленно. Гемодиализ в незначительной степени способствует выделению из организма глекапревира и пибрентасвира.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможное влияние препарата глекапревир+пибрентасвир на другие лекарственные препараты

Глекапревир и пибрентасвир – это ингибиторы P-gp, белка устойчивости рака молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органические анионы (ОАТР)1B1/3. Одновременное применение с препаратом глекапревир+пибрентасвир может привести к повышению концентрации в плазме крови препаратов, являющихся субстратами Р-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 5-5. Для других субстратов P-gp, BCRP или OATP1B1/3 может потребоваться коррекция дозы.

Глекапревир и пибрентасвир – это слабые ингибиторы изоферментов CYP3A цитохрома Р450 и уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT) 1A1 *in vivo*. Не отмечалось клинически значимого увеличения системной экспозиции чувствительных субстратов CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир) при одновременном применении с препаратом глекапревир+пибрентасвир.

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

Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на препарат глекапревир+пибрентасвир

*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 кс нижению терапевтического эффекта препарата глекапревир+пибрентасвир и потере вирусологического ответа. Применение таких препаратов одновременно с препаратом глекапревир+пибрентасвир противопоказано.

Применение препарата глекапревир+пибрентасвир 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.

Глекапревир и пибрентасвир являются субстратами эффлюксных переносчиков P-gp и (или) BCRP. Глекапревир также является субстратом транспортеров печеночного захвата OATP1B1/3. Применение препарата глекапревир+пибрентасвир 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 5-5 приведены клинически значимые комментарии по взаимодействию глекапревира+пибрентасвира и сопутствующих лекарственных препаратов. Полная версия таблицы, включая влияние отношения средних значений, вычисленных методом наименьших квадратов (90 % доверительный интервал), на концентрацию препарата глекапревира+пибрентасвира приведена в ОХЛП оригинального лекарственного препарата глекапревира+пибрентасвира Мавирет. Также лекарственные взаимодействия описаны в разделе 4.1.8. «Фармакокинетические лекарственные взаимодействия» настоящей Брошюры.

Все исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами были проведены у взрослых.

Таблица 5‑5. Взаимодействие между препаратом глекапревир+пибрентасвир и другими лекарственными препаратами.

| **Лекарственные препараты по терапевтическим областям/возможным механизмам взаимодействия** | **Клинически значимые комментарии** |
| --- | --- |
| Лозартан 50 мг однократно | Коррекция дозы не требуется. |
| Валсартан 80 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3) | Коррекция дозы не требуется. |
| Дигоксин 0,5 мг однократно (ингибирование P-gp) | Рекомендуется соблюдать осторожность и контролировать терапевтическую концентрацию дигоксина. |
| Дабигатрана этексилат 150 мг однократно (ингибирование P-gp) | Одновременное применение противопоказано. |
| Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки (индукция P-gp/CYP3A) | Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата глекапревир+пибрентасвир, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан. |
| Фенитоин, фенобарбитал, примидон |
| Рифампицин 600 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3) | Одновременное применение противопоказано. |
| Рифампицин 600 мг один раз в суткиа (индукция P-gp/CYP3A) |
| Этинилэстрадиол (ЭЭ)/норгестимат 35 мкг/250 мкг 1 раз в сутки | Одновременное применение препарата глекапревир+пибрентасвир с препаратами, содержащими ЭЭ, противопоказано из-за риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). 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 |
| Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (индукция P-gp/CYP3A) | Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата глекапревир+пибрентасвир, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан. |
| Атазанавир+ритонавир 300/100 мг 1 раз в суткиb | Одновременное применение препарата глекапревир+пибрентасвир с атазанавиром противопоказано из-за риска повышения активности АЛТ. |
| Дарунавир+ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки | Одновременное применение с дарунавиром не рекомендуется. |
| Эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ) 600/200/300 мг 1 раз в сутки | Одновременное применение с эфавирензом может привести к снижению терапевтического эффекта препарата глекапревир+пибрентасвир и поэтому не рекомендуется. Не ожидается клинически значимого взаимодействия препарата глекапревир+пибрентасвир с ТДФ. |
| Элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовира алафенамид (ингибирование P-gp, BCRP и OATP кобицистатом, ингибирование OATP элвитегравиром) | Коррекция дозы не требуется. |
| Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки | Одновременное применение не рекомендуется. |
| Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки (ингибирование UGT1A1) | Коррекция дозы не требуется. |
| Софосбувир 400 мг однократно (ингибирование P-gp/BCRP) | Коррекция дозы не требуется. |
| Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A) | Одновременное применение с аторвастатином и симвастатином противопоказано. |
| Симвастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP) |
| Ловастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP) | Одновременное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в сутки, и пациенты должны находиться под наблюдением. |
| Правастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3) | 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) |
| Флувастатин, питавастатин | Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастатином, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении. Рекомендуется применение статина в низкой дозе в начале лечения ПППД. |
| Циклоспорин 100 мг однократно | Препарат глекапревир+пибрентасвир не рекомендуется назначать пациентам, которым требуется прием циклоспорина в стабильной дозе > 100 мг в сутки. Если избежать одновременного применения препаратов невозможно, применение допускается, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски при тщательном клиническом наблюдении. |
| Циклоспорин 400 мг однократно |
| Такролимус 1 мг однократно (ингибирование CYP3A4/P-gp) | Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата глекапревира+пибрентасвира и такролимуса. Возможно увеличение концентрации такролимуса. Поэтому рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса и соответствующая коррекция дозы. |
| Омепразол 20 мг 1 раз в сутки (повышает значение рН в желудке) | Коррекция дозы не требуется. |
| Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (за час до завтрака) |
| Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (вечером, отдельно от приема пищи) |
| Антагонисты витамина К | При одновременном применении с любым антагонистом витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменениями функции печени на фоне терапии препаратом глекапревир+пибрентасвир. |
| **Примечание:**  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.  ПППД – противовирусный препарат прямого действия. | |

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

### Особые указания

Реактивация вирусного гепатита В

Во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита B (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 глекапревир+пибрентасвир не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременно применять препарат глекапревир+пибрентасвир с некоторыми лекарственными препаратами (см. раздел 5.3.7. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Потенциальные эффекты полной элиминации ВГС из организма препаратами прямогопротивовирусного 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 глекапревир+пибрентасвир содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозогалактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС или HСV – hepatitis С virus), которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме, ГЦК) и летальному исходу.

Фиксированная комбинация глекапревира+пибрентасвира была одобрена FDA под торговым наименованием Мавирет в 2017 г., для лечения взрослых с хроническим вирусом гепатита С (ВГС) генотипов 1-6 без цирроза или с легким циррозом, включая пациентов с умеренным или тяжелым заболеванием почек и тех, кто находится на диализе. Мавирет также был одобрен для взрослых пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, которые ранее лечились по схеме, содержащей либо ингибитор NS5A, либо ингибитор протеазы NS3/4A, но не оба. Данная комбинация в 2017 г. получила одобрение EMA в качестве противовирусного препарата, используемого для лечения взрослых и детей от 3 лет с хроническим (длительным) гепатитом С. В этом же году глекапревир+пибрентасвир получил одобрение австралийского регулятора TGA для лечения взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированным циррозом или без него. В целом, препарат используется во многих странах мира, а также входит в список важнейших лекарственных средств, составляемый Всемирной организацией здравоохранения (WHO Model List of Essential Medicines). В Российской Федерации препарат зарегистрирован и используется с 2018 г., а также входит в список ЖНВЛП.

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

При доклиническом изучении препарата глекапревир+пибрентасвир было выяснено, что глекапревир+пибрентасвир в целом хорошо переносится животными. Глекапревир и пибрентасвир не обладают генотоксическими свойствами, не оказывают токсического влияния на иммунную систему, не обладают значительными фототоксическими свойствами, не продемонстрировали наличие прямого токсического действия на репродуктивную функцию.

Комбинация глекапревира+пибрентасвира показала свою эффективность и безопасность в ряде клинических исследований. Устойчивый вирусологический ответ (SVR12), определяемый как концентрация РНК ВГС (вирус гепатита С) ниже НПКО (нижний предел количественного определения) через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой во всех исследованиях по определению частоты излечения от ВГС. Из пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 или 6 с терминальной стадией болезни почек, включенных в EXPEDITION‑4, 97,8 % (91/93) достигли SVR12 без вирусологической неэффективности. Среди пациентов TN (ранее не получавшие лечения) без цирроза печени, получивших рекомендованный курс лечения 8 недель, 97,5 % (749/768) достигли SVR12, среди пациентов TE-PRS (ранее получавшие лечение) без цирроза печени, получавших рекомендованный курс лечения, 98,2 % (215/219) достигли SVR12. При этом наличие коинфекции ВИЧ-1 не оказывало влияния на эффективность. Частота SVR12 составила 95,7 % (22/23) у пациентов, инфицированных GT (генотип) 5, и 98,4 % (60/61) у пациентов, инфицированных GT6. Общая частота SVR12 у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, с компенсированным циррозом печени составила 98,2 % (275/280). Из пациентов с генотипом 3 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в EXPEDITION‑4, 100 % (11/11) достигли SVR12.

Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее с участием взрослых пациентов с генотипом ВГС 1-6 без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2). Общая частота SVR12 составила 97,2 % (352/362) и 99,4 % (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно. Общая частота SVR12 у пациентов после трансплантации составила 98,0 % (98/100). У пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом и хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3b, 4 или 5 общая частота SVR12 составляла 97 % (98/101). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения. Общий показатель SVR12 составил 100 % у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали глекапревир+пибрентасвир в дозе 300 мг/120 мг (три таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/40 мг) в течение 8 или 16 недель.

В долгосрочном исследовании последующего наблюдения 99,5 % (374/376) взрослых пациентов, у которых был достигнут SVR12 в предыдущих клинических исследованиях препарата глекапревир+пибрентасвир, сохраняли SVR вплоть до последнего визита последующего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения: 35,5 месяцев). Вирусологическая неэффективность или рецидив регистрировались у достаточно небольшого количества пациентов во всех проведенных исследованиях.

У пациентов, принимающих глекапревир+пибрентасвир, наиболее частыми нежелательными реакциями (более 10%) являются головная боль и утомляемость. Менее 0,1% пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, имели серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, которые окончательно прекратили лечение из-за нежелательных реакций, составила 0,1%. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях препарата глекапревира+пибрентасвира у взрослых, за исключением рвоты (встречавшейся в 8%), сыпи и боли в верхней части живота (каждая встречалась в 4%), которые чаще наблюдались у детей в возрасте до 12 лет по сравнению со взрослыми. Общий профиль безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был аналогичен наблюдаемому у пациентов с моноинфекцией ВГС. Повышение общего билирубина наблюдалось у 3,5% взрослых субъектов, получавших глекапревир+пибрентасвир, по сравнению с 0% в группе плацебо; эти повышения наблюдались у 1,2% взрослых субъектов в ходе испытаний фазы 2 и 3.

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших глекапревир+пибрентасвир, были выявлены следующие НР: ангионевротический отек, печеночная декомпенсация, печеночная недостаточность.

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

DT-GLPI, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг – воспроизведенный препарат глекапревира+пибрентасвира, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату глекапревира+пибрентасвира Мавирет (владелец РУ: ООО «ЭббВи», Россия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата глекапревира+пибрентасвира позволит снизить цену современной терапии хронического гепатита С и повысить её доступность.

1. Lin CW, Dutta S, Zhao W, Asatryan A, Campbell A, Liu W. Pharmacokinetic Interactions and Safety of Coadministration of Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy Volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Feb;43(1):81-90. doi: 10.1007/s13318-017-0428-8. PMID: 28688001 [↑](#footnote-ref-1)