

МШВІРОПАК ПЛЮС

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 90 мг/400 мг

До реєстраційного посвідчення

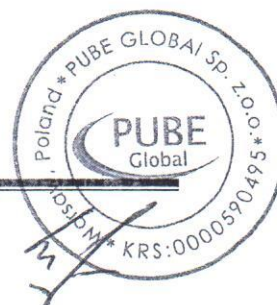
№ UA/18856/02/02

від 24.07.2022

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ТОВ ПЮБЕ ГЛОБАЛ



МПІВІРОПАК ПЛЮС

Даний лікарський засіб підлягає додатковому контролю. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію щодо безпеки. Медичні працівники проінформовані щодо необхідності повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції. Див. розділ 4.8 про те, як повідомляти про побічні реакції.

1. Назва лікарського засобу.

Мпівіропак Плюс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

2. Якісний та кількісний склад.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 180 мг Ледіпасвіру (у вигляді суміші з коповідоном 1:1), що еквівалентно Ледіпасвіру 90 мг та 400 мг Софосбувіру.

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

4. Клінічні характеристики:

4.1. Терапевтичні показання.

Мпівіропак Плюс призначений для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих та дітей віком від 3 років (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1). Стосовно генотип-специфічної активності вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи 4.4 та 5.1.

4.2. Дозування та спосіб застосування.

Лікування лікарським засобом Мпівіропак Плюс повинен призначати та контролювати лікар, який має досвід лікування пацієнтів з ХГС.

Дозування:

Рекомендована доза препарату Мпівіропак Плюс для дорослих становить 90 мг/400 мг один раз на добу під час їжі або незалежно від прийому їжі (див. розділ 5.2).

Рекомендована доза препарату Мпівіропак Плюс для дітей віком від 3 років залежить від маси тіла (детально див. таблицю 2) і може прийматися під час їжі або незалежно від прийому їжі (див. Розділ 5.2).

Таблиця 1: Рекомендована тривалість лікування препаратом Мпівіропак Плюс та рекомендовані методи застосування супутньо призначеного рибавіріну для певних підгруп пацієнтів.

Популяція пацієнтів (включно з пацієнтами, коінфікованими ВІЛ)	Лікування та тривалість
<i>Дорослі та діти від 3 років з ХГС генотипу 1, 4, 5 або 6</i>	
Пацієнти без цирозу	Мпівіропак Плюс протягом 12 тижнів. - Мпівіропак Плюс протягом 8 тижнів можна рекомендувати для популяції пацієнтів, інфікованих збудником з генотипом 1, які не проходили раніше лікування (див. розділ 5.1, дослідження ION-3).
Пацієнти з компенсованим цирозом	Мпівіропак Плюс + рибавірін ^{b,c} протягом 12 тижнів або Мпівіропак Плюс (без рибавіріну) протягом 24 тижнів. - Мпівіропак Плюс (без рибавіріну) протягом 12 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, які входять до групи низького ризику клінічного прогресування захворювання та які мають подальші варіанти терапії (див. розділ 4.4).
Пацієнти після трансплантації печінки з цирозом або компенсованим цирозом	Мпівіропак Плюс + рибавірін ^{b,c} протягом 12 тижнів (див. розділ 5.1). - Мпівіропак Плюс (без рибавіріну) протягом 12 тижнів (пацієнтам без цирозу) або 24 тижнів (пацієнтам з цирозом) можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірін або в яких непереносимість рибавіріну.



Пацієнти з декомпенсованим цирозом, незалежно від наявності чи відсутності трансплантації	Мпівіропак Плюс + рибавірин ^d протягом 12 тижнів (див. розділ 5.1). - Мпівіропак Плюс (без рибавірину) протягом 24 тижнів можна рекомендувати пацієнтам, яким протипоказаний рибавірин або в яких непереносимість рибавірину.
<i>Дорослі та діти від 3 років^a з ХГС генотипу 3</i>	
Пацієнти з компенсованим цирозом та/або неефективністю попереднього лікування	Мпівіропак Плюс + рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділи 4.4 та 5.1).

^a Див. таблицю 2 стосовно рекомендацій щодо дозування Мпівіропак Плюс для дітей від 3 років відповідно до маси тіла.

^b Дорослі: дозування рибавірину відповідно до маси тіла (< 75 кг – 1000 мг та ≥ 75 кг – 1200 мг), застосовується перорально, з розділенням на дві дози під час прийому їжі.

^c Діти: див. таблицю 4 нижче, стосовно дозування рибавірину.

^d Див. таблицю 3 нижче стосовно дозування рибавірину для дорослих пацієнтів з декомпенсованим цирозом.

Таблиця 2. Рекомендації щодо дозування Мпівіропак Плюс, таблетки для дітей від 3 років.

Маса тіла (кг)	Доза Мпівіропак Плюс, таблетки	Ледіпасвір/Софосбувір добова доза
≥ 35	1 таблетка 90 мг/400 мг на добу	90 мг/400 мг на добу

Таблиця 3. Рекомендації щодо дозування рибавірину при одночасному застосуванні з препаратом Мпівіропак Плюс для дорослих пацієнтів із декомпенсованим цирозом.

Стан пацієнта	Доза рибавірину*
Цироз класу В за класифікацією Чайлда – П'ю – Туркотта до трансплантації	1000 мг на добу для пацієнтів з масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг
Цироз класу С за класифікацією Чайлда – П'ю – Туркотта до трансплантації	Початкова доза 600 мг, яку можна титрувати максимум до 1000/1200 мг (1000 мг для пацієнтів із масою тіла < 75 кг та 1200 мг для пацієнтів із масою тіла ≥ 75 кг), якщо вона переноситься.
Цироз класу В чи С за класифікацією Чайлда – П'ю – Туркотта після трансплантації	Якщо початкова доза переноситься не дуже добре, її треба знизити згідно з клінічними показаннями, на основі рівнів гемоглобіну

*Якщо неможливо досягти більш нормалізованої дози рибавірину (за масою тіла та функцією нирок) у зв'язку з непереносимістю, необхідно розглянути доцільність лікування комбінацією Мпівіропак Плюс + рибавірин упродовж 24 тижнів для зменшення ризику рецидиву.

У разі застосування Мпівіропак Плюс у комбінації з рибавірином для дорослих пацієнтів, дивіться також інструкцію для медичного застосування рибавірину.

Дітям від 3 років рекомендуються нижченаведені добові дози рибавірину, які потрібно розділити на два прийоми та приймати з їжею.

Таблиця 4. Рекомендації щодо дозування рибавірину при одночасному застосуванні з препаратом Мпівіропак Плюс для дітей віком від 3 років.

Маса тіла (кг)	Доза рибавірину*
< 47	15 мг/кг/доба
47–49	600 мг/доба
50–65	800 мг/доба
66–74	1000 мг/доба
> чи = 75	1200 мг/доба



* Добова доза рибавіріну залежить від маси тіла, застосовується перорально, розподіляється на два прийоми та приймається під час їжі.

Корекція дози рибавіріну для дорослих пацієнтів, які приймають 1000–1200 мг на добу.

У разі застосування препарату Мпівіропак Плюс у комбінації з рибавірином та за наявності в пацієнта серйозної небажаної реакції, потенційно пов'язаної з рибавірином, необхідно провести корекцію дози рибавіріну або відмінити його у разі необхідності, доки небажану реакцію не буде усунено, або доки не зменшиться її ступінь важкості. У таблиці 5 наведено рекомендації з корекції дози та відміни лікування залежно від рівня гемоглобіну та кардіологічного статусу пацієнта.

Таблиця 5. Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну при одночасному застосуванні з препаратом Мпівіропак Плюс для дорослих.

Лабораторні показники	Знизити дозу рибавіріну до 600 мг/добу, якщо:	Припинити лікування рибавірином, якщо:
Гемоглобін у пацієнтів за відсутності кардіологічної патології	< 10 г/дл	< 8,5 г/дл
Гемоглобін у пацієнтів за наявності в анамнезі стабільного серцевого захворювання	≥ 2 г/дл зниження рівня гемоглобіну протягом будь-якого 4-тижневого періоду лікування	< 12 г/дл, незважаючи на прийом у зниженій дозі протягом 4 тижнів

Після відміни рибавіріну через відхилення лабораторних показників або розвиток клінічних проявів слід спробувати поновити прийом рибавіріну у дозі 600 мг на добу з подальшим підвищенням дози до 800 мг на добу. Не рекомендується підвищення дози рибавіріну до початково призначеної (від 1000 мг до 1200 мг на добу).

Діти віком до 3 років.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Мпівіропак Плюс дітям віком до 3 років не досліджувалася. Даних стосовно пацієнтів віком до 3 років немає.

Пропущений прийом.

Пацієнтам слід повідомити, що у разі блювання протягом 5 годин з моменту прийому слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникло більше ніж через 5 годин після прийому, додатковий прийом не потрібний (див. розділ 5.1).

Пацієнтам слід повідомити, що у випадку, якщо прийом пропущений і з цього моменту не пройшло ще 18 годин, то потрібно прийняти таблетку якомога швидше, а потім прийняти наступну дозу у звичайний час. Якщо з моменту прийому пройшло 18 годин, пацієнтові слід повідомити, що необхідно зачекати, та прийняти наступну дозу у звичайний час. Пацієнтам потрібно повідомити, що заборонено приймати препарат у подвійній дозі.

Пацієнти літнього віку.

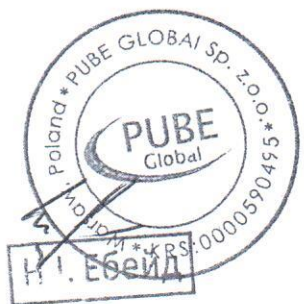
Корекція дози для пацієнтів літнього віку не проводиться (див. розділ 5.2).

Ниркова недостатність.

Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна.

Дані з безпеки обмежені для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з необхідністю проведення гемодіалізу. Препарат Мпівіропак Плюс можна застосовувати для таких пацієнтів без корекції дози, у випадку, якщо відсутні інші відповідні варіанти терапії (див. розділи 4.1, 4.8, 5.1 та 5.2).

Печінкова недостатність.



Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс для пацієнтів з легкою, помірною або тяжкою печінковою недостатністю (клас А, В або С за класифікацією Чайлда – П'ю – Туркотта) не потрібна (див. розділ 5.2). Безпека та ефективність ледіпасвіру/софосбувіру встановлені для пацієнтів з декомпенсованим цирозом (див. розділ 5.1).

Спосіб застосування.

Тільки для перерорального прийому.

Пацієнтам необхідно повідомити, що ковтати таблетку потрібно цілою під час їжі або незалежно від прийому їжі. Рекомендується, таблетки вкриті плівковою оболонкою, не розжовувати та не розкушувати, так як вони мають гіркий смак (див. розділ 5.2).

4.3 Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої з допоміжних речовин вказаних у розділі 6.1.

Однчасне застосування з розувастатином (див. розділ 4.5).

Використання з сильними індукторами Р-глікопротеїну.

Лікарські препарати, які є сильними індукторами Р-глікопротеїну (Р-gp) в кишечнику (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, рифабутин, препаратами звіробоя (*Hypericum perforatum*)). Однчасне застосування значно знизить концентрацію ледіпасвіру і софосбувіру в плазмі крові та може призвести до зниження ефективності препарату Мпівіропек Плюс (див. розділ 4.5).

4.4 Особливі попередження та застереження щодо застосування.

Тяжка симптоматична брадикардія при однчасному застосуванні з аміодароном та іншими противірусними препаратами прямої дії на ВГС (вірус гепатита С).

Повідомлялося про випадки постмаркетингової симптоматичної брадикардії та випадки, що потребують застосування кардіостимулятора, при однчасному застосуванні аміодарону та СОФОСБУВІРУ разом з досліджуваним препаратом (інгібітором NS5A) чи симепревіром. Повідомлялося про летальну зупинку серця у пацієнта, який отримував терапію, що містить софосбувір (Мпівіропек Плюс (ледіпасвір/софосбувір)). Зазвичай брадикардія виникає через декілька годин або днів, але спостерігались випадки в період до 2 тижнів після початку лікування ВГС. Також, пацієнти, які приймають бета-адреноблокатори, або мають супутні серцево-судинні захворювання та/або тяжкі захворювання печінки можуть мати підвищений ризик розвитку симптоматичної брадикардії при однчасному застосуванні аміодарону. Брадикардія, як правило, зникає після припинення лікування ВГС. Механізм цього явища невідомий.

Однчасне застосування аміодарону та СОФОСБУВІРУ в комбінації з іншими противірусними препаратами прямої дії (ППД) не рекомендується. Рекомендації щодо пацієнтів, які приймають аміодарон, за відсутності іншої ефективної та альтернативної терапії, і будуть однчасно приймати СОФОСБУВІР та інший противірусний ППД:

- проконсультуйте пацієнта щодо ризику розвитку тяжкої симптоматичної брадикардії;
- рекомендується моніторинг роботи серця в умовах стаціонару протягом перших 48 годин однчасного введення, після чого амбулаторний контроль або самоконтроль частоти серцевих скорочень повинен проводитися щодня, протягом щонайменше перших 2 тижнів лікування.

Пацієнти, які приймають СОФОСБУВІР у поєднанні з іншим противірусним препаратом прямої дії (ППД) і яким необхідно розпочати терапію аміодароном за відсутності іншої ефективної та альтернативної терапії, повинні проходити моніторинг роботи серця, як зазначено вище.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону, пацієнти, які припиняють лікування аміодароном безпосередньо перед початком прийому СОФОСБУВІРУ у комбінації з противірусним препаратом прямої дії (ППД), повинні також проходити аналогічний моніторинг роботи серця, як зазначено вище.

Пацієнти, у яких розвиваються ознаки або симптоми брадикардії, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. До таких симптомів належать: майже непритомність або непритомність, запаморочення, нездужання, слабкість, надмірна втома, задишка, набуття ваги, проблеми з пам'яттю.



47

Препарат Мпівіропак Плюс не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять софосбувір.

Генотип-специфічна активність.

Рекомендовані для різних генотипів ВГС схеми лікування, див. розділ 4.2. Інформація з генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності наведена у розділі 5.1.

Клінічні дані на підтримку застосування препарату Мпівіропак Плюс для лікування дорослих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипом 3, обмежені (див. розділ 5.1). Відносна ефективність 12-тижневого курсу лікування, що складається з ледіпасвіру/софосбувіру + рибавіріну, порівняно з 24-тижневим курсом лікування софосбувіром + рибавірином не досліджена. Консервативний курс лікування протягом 24 тижнів рекомендується усім пацієнтам із генотипом 3, які проходили попередньої терапії, а також пацієнтам з генотипом 3 хворих на цироз печінки, які ще не проходили попередньої терапії (див. розділ 4.2). При інфекції ВГС генотипу 3 застосування лікарського засобу Мпівіропак Плюс (завжди у комбінації з рибавірином) слід розглядати тільки для пацієнтів, які входять до групи високого ризику прогресування захворювання, та для яких відсутні альтернативні методи лікування.

Клінічні дані на підтримку застосування Мпівіропак Плюс для лікування дорослих пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2 та 6, обмежені (див. розділ 5.1).

Тяжка брадикардія та блокада серцевої провідності.

Випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігались при застосуванні схем лікування, що містять софосбувір, у комбінації з аміодароном. Зазвичай, брадикардія виникала через декілька годин або днів, але спостерігались випадки протягом більш довгого часу, в період до 2 тижнів після початку лікування ВГС.

Аміодарон слід призначати пацієнтам, які проходять курс лікування препаратом Мпівіропак плюс, лише за умови, коли інші альтернативні антиаритмічні засоби лікування погано переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, тоді рекомендується пацієнту проводити моніторинг роботи серця в умовах стаціонару протягом перших 48 годин одночасного введення, після чого амбулаторний контроль або самоконтроль частоти серцевих скорочень повинен проводитися щодня, протягом щонайменше перших 2 тижнів лікування.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону, пацієнтам, які припинили курс прийому аміодарону протягом останніх кількох місяців і повинні розпочати курс лікування препаратом Мпівіропак плюс, також слід проводити моніторинг роботи серця, як зазначено вище.

Усіх пацієнтів, які одночасно або нещодавно застосовували аміодарон, слід попередити про симптоми брадикардії та блокади серцевої провідності, та порадити звертатися за негайною медичною допомогою одразу після виникнення таких симптомів.

Застосування пацієнтам хворих на цукровий діабет.

Початок лікування ВГС противірусним препаратом прямої дії, у хворих на цукровий діабет потенційно може призвести до симптоматичної гіпоглікемії, тому потрібен покращений контроль рівня глюкози. Рівень глюкози у пацієнтів хворих на цукровий діабет, які починають курс лікування противірусним препаратом прямої дії, слід ретельно контролювати, особливо протягом перших 3 місяців, і, при необхідності, коригувати лікування протидіабетичними препаратами. Лікар, відповідальний за лікування пацієнта хворого на цукровий діабет, має бути повідомлений про початок терапії противірусним препаратом прямої дії.

Супутнє інфікування ВГС/ВГВ (вірус гепатиту В).

Повідомлялось про випадки реактивації вірус гепатиту В (ВГВ), деякі з них летальним наслідком, під час або після лікування противірусними препаратами прямої дії. Слід проводити ВГВ-скринінг для всіх пацієнтів перед початком лікування. У пацієнтів із супутнім інфікуванням ВГС/ВГВ є ризик реактивації ВГВ, тому вони мають проходити моніторинг та отримувати лікування згідно з поточними клінічними рекомендаціями.

Застосування пацієнтам, які раніше приймали противірусні ППД для лікування ВГС-інфекції.

У пацієнтів, в яких лікування ледіпасвіром/софосбувіром не дало ефекту, в більшості випадків спостерігається наявність мутацій резистентності NS5A, які істотно знижують чутливість до ледіпасвіру (див. розділ 5.1). Деякі дані вказують, що такі мутації NS5A не проявляють себе



повторно протягом тривалого подальшого спостереження. Дотепер немає даних, які б підтвердили ефективність повторного лікування із використанням інгібітора NS5A пацієнтів, у яких ефективність ледіпасвіру/софосбувіру була відсутня. Аналогічно, на сьогодні відсутні дані, які б підтвердили ефективність застосування інгібіторів протеази NS3/4A пацієнтам, у яких попередній курс терапії із застосуванням інгібіторів протеази NS3/4A виявився неефективним. Відповідно, такі пацієнти можуть бути залежними від інших класів препарату для усунення ВГС-інфекції. Отже, слід розглянути можливість подовження періоду лікування пацієнтів із невизначеними варіантами подальшої терапії.

Ниркова недостатність.

Дані з безпеки застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) та з ТСНН з необхідністю проведення гемодіалізу, обмежені.

Мпівіропак Плюс можна застосовувати таким пацієнтам без корекції дози у випадку, коли відсутні альтернативні методи лікування (див. розділи 4.8, 5.1 та 5.2).

У разі застосування препарату Мпівіропак Плюс із рибавірином пацієнтам, у яких кліренс креатиніну (CrCl) < 50 мл/хв, слід також керуватися інформацією, наведеною в інструкції для медичного застосування рибавіріну (див. розділ 5.2).

Дорослі пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки.

Ефективність застосування ледіпасвіру/софосбувіру пацієнтам, інфікованим ВГС генотипу 5 та генотипу 6, із декомпенсованим цирозом печінки та/або тим, хто очікує на трансплантацію печінки або перенесли трансплантацію печінки, не вивчалася. Лікування препаратом Мпівіропек Плюс потрібно проводити з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризиків для кожного окремого пацієнта.

Застосування з помірними індукторами P-gp.

Лікарські засоби, які є помірними індукторами P-gp в кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Мпівіропак Плюс. Супутнє застосування таких лікарських засобів не рекомендоване разом із препаратом Мпівіропак Плюс (див. розділ 4.5).

Застосування з певними антиретровірусними схемами для лікування ВІЛ.

Встановлено, що препарат Мпівіропак Плюс призводить до підвищення експозиції тенофовіру, особливо у разі одночасного застосування з терапією ВІЛ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату та активатора фармакокінетики (ритонавіру або кобіцистату). Безпека застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Мпівіропак Плюс та активатора фармакокінетики не вивчена. Потенційні ризики та переваги, пов'язані із супутнім застосуванням препарату Мпівіропак Плюс та комбінованих таблеток елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату у фіксованій дозі або тенофовіру дизопроксилу фумарату разом із підсиленням протеазним інгібітором ВІЛ (наприклад, атазанавіром або дарунавіром), необхідно враховувати завжди, особливо при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком ниркової дисфункції. За пацієнтами, які приймають препарат Мпівіропак Плюс разом з елвітегравіром/кобіцистатом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом або з тенофовіру дизопроксилу фумаратом та підсиленням протеазним інгібітором ВІЛ, необхідний контроль щодо виникнення небажаних реакцій, пов'язаних із дією тенофовіру. Рекомендації з моніторингу функції нирок викладені в інструкціях для медичного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату та елвітегравіру/кобіцистату/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Застосування з інгібіторами HMG-CoA-редуктази.

Супутнє застосування препарату Мпівіропак Плюс та інгібіторів HMG-CoA-редуктази (статинів) може спричинити суттєве підвищення концентрації статинів, що підвищить ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. розділ 4.5).

Пацієнти дитячого віку.

Препарат Мпівіропак Плюс не рекомендовано призначати дітям до 3 років, оскільки безпека та ефективність його застосування для такої популяції пацієнтів не встановлені.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.



Оскільки до складу препарату Мпівіропак Плюс входить ледіпасвір та софосбувір, будь-які види взаємодії, встановлені для кожного з цих компонентів, можуть виникати у разі лікування препаратом Мпівіропак Плюс.

Здатність препарату Мпівіропак Плюс впливати на дію інших лікарських засобів.

Ледіпасвір *in vitro* виступає інгібітором транспортера лікарських засобів Р-гр та білка, що визначає резистентність до раку молочної залози (BCRP) та може посилювати поглинання у кишечнику одночасно застосовуваних субстратів цих транспортерів.

Здатність інших лікарських засобів впливати на дію препарату Мпівіропак Плюс.

Ледіпасвір та софосбувір є субстратами транспортера лікарських засобів Р-гр та BCRP на відміну від GS-331007.

Лікарські засоби, які є потужними індукторами Р-гр (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, рифабутин та препарати звіробоя), можуть значно знизити концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, з відповідним зниженням терапевтичної ефективності ледіпасвіру/софосбувіру, і, таким чином, протипоказане їх застосування з препаратом Мпівіропак Плюс (див. розділ 4.3). Лікарські засоби, які є помірними індукторами Р-гр в кишечнику (наприклад, окскарбазепін), можуть знижувати концентрацію ледіпасвіру та софосбувіру у плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту препарату Мпівіропак Плюс. Супутнє застосування таких лікарських засобів разом із препаратом Мпівіропак Плюс не рекомендується (див. розділ 4.4). Супутнє застосування з лікарськими засобами, які інгібують Р-гр та/або BCRP, може призвести до підвищення концентрації ледіпасвіру та софосбувіру без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові; можливе супутнє застосування препарату Мпівіропак Плюс з інгібіторами Р-гр та/або BCRP. Клінічно значущі види медикаментозної взаємодії з ледіпасвіром/софосбувіром, опосередковані ферментами CYP450 або UGT1A1, малоймовірні.

Пацієнти, які отримують лікування антагоністами вітаміну К.

Оскільки функція печінки може змінитися під час лікування препаратом Мпівіропак Плюс, для таких пацієнтів рекомендується вести пильний моніторинг значень Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Вплив терапії противірусними препаратами прямої дії (ППД) на препарати, що метаболізуються печінкою.

На фармакокінетику препаратів, які метаболізуються печінкою (наприклад, імунодепресанти, такі як інгібітори кальциневрину), можуть впливати зміни функції печінки протягом терапії противірусними препаратами прямої дії (ППД), пов'язана з кліренсом вірусу гепатиту С (ВГС).

Взаємодія між препаратом Мпівіропак Плюс та іншими лікарськими засобами.

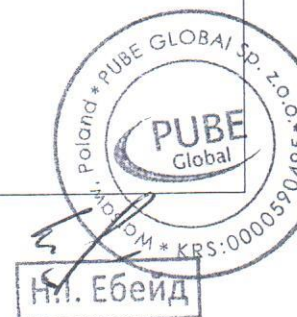
У таблиці 6 наведений перелік встановлених або можливих клінічно значущих взаємодій між препаратами (де 90 % довірчий інтервал [ДІ] межі геометричного середнього [МГС] відношення знаходився в межах «↔», збільшувався «↑» або зменшувався «↓» щодо попередньо встановлених меж еквівалентності). Описані види медикаментозної взаємодії базуються на дослідженнях, проведених або із застосуванням ледіпасвіру/софосбувіру, або ледіпасвіру та софосбувіру як окремих лікарських засобів, або являють собою ймовірні види медикаментозної взаємодії, можливі у разі застосування ледіпасвіру/софосбувіру. Дані у таблиці не є вичерпними.

Таблиця 6. Взаємодія між препаратом Мпівіропак Плюс та іншими лікарськими засобами.

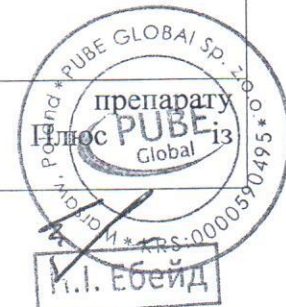
Лікарські засоби за терапевтичним впливом	Вплив на рівні препарату. Середнє відношення (90% ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендації щодо одночасного застосування з препаратом Мпівіропак Плюс
ЗАСОБИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ		
		Розчинність ледіпасвіру знижується з підвищенням рН. Передбачається, що лікарські препарати, які підвищують рН шлункового соку, призводять до



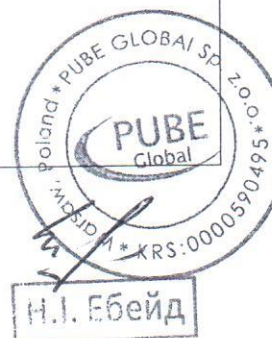
		зниження концентрації ледіпасвіру.
Антациди		
Наприклад, гідроксид алюмінію або магнію; карбонат кальцію	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (підвищення рН шлункового соку)	Рекомендується приймати антациди та Мпівіропак Плюс окремо, інтервал між прийомами повинен становити 4 години.
Антагоністи H₂-рецепторів		
Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^c / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{c, d} Одночасний прийом фамотидину та препарату Мпівіропак Плюс ^d Циметидин ^e Нізатидин ^e Ранітидин ^e	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Софосбувір ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (підвищення рН шлункового соку)	Антагоністи H ₂ -рецепторів можна застосовувати одночасно або незалежно від препарату Мпівіропак Плюс у дозах, які не перевищують порівнянні із 40 мг фамотидину при прийомі 2 рази на добу.
Фамотидин (разовий прийом 40 мг)/ ледіпасвір (разовий прийом 90 мг) ^c / софосбувір (разовий прийом 400 мг) ^{c, d} Прийом фамотидину за 12 годин до прийому препарату Мпівіропак Плюс ^d	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Софосбувір ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	
Інгібітори протонної помпи		
Омепразол (20 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^c / софосбувір (400 мг разовий прийом) ^c Омепразол при одночасному прийомі з Мпівіропак Плюс Лансопразол ^e Рабепразол ^e Пантопразол ^e	Ледіпасвір ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Софосбувір ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (підвищення рН шлункового соку)	Інгібітори протонної помпи у дозах, порівняних із 20 мг омепразолу, можна приймати разом із препаратом Мпівіропак Плюс. Інгібітори протонної помпи не слід приймати до прийому препарату Мпівіропак Плюс.



Езомепразол ^е		
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Одночасне застосування аміодарону зі схемою лікування, що містить софосбувір, може призвести до тяжкої симптоматичної брадикардії. Призначати лише за відсутності альтернатив. У разі застосування цього лікарського засобу разом із препаратом Мпівіропак Плюс рекомендований безперервний моніторинг (див. розділи 4.4 та 4.8)
Дигоксин	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дигоксин ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (інгібування P-gp)	Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс із дигоксином може призвести до підвищення концентрації дигоксину. У випадку одночасного застосування з препаратом Мпівіропак Плюс слід бути обережними та вести моніторинг терапевтичних концентрацій дигоксину.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ дабігатран ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007 (інгібування P-gp)	У разі одночасного застосування дабігатрану етексилату із препаратом Мпівіропак Плюс рекомендований клінічний моніторинг, контроль ознак кровотечі та анемії. Коагулограма дає змогу виявити пацієнтів групи підвищеного ризику кровотечі через підвищення експозиції дабігатрану.
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчена.	Рекомендується вести пильний моніторинг значень Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та моніторинг для всіх антагоністів вітаміну К, оскільки функція печінки змінюється під час лікування препаратом Мпівіропак Плюс.
ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ		
Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (індукція P-gp)	Застосування препарату Мпівіропак Плюс із фенобарбіталом та фенітоїном протипоказане (див. розділ 4.3).
Карбамазепін	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір	Застосування препарату Мпівіропак Плюс із карбамазепіном



	<p><i>Фактично:</i> софосбувір ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (не застосовується) ↔ GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (не застосовується)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	протипоказане (див. розділ 4.3).
Окскарбазепін	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-гр)</p>	Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс та окскарбазепіну може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що є причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Мпівіропак Плюс. Таке одночасне застосування не рекомендується (див. розділ 4.4).
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг разовий прийом) ^d	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Фактично:</i> ледіпасвір ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	Застосування препарату Мпівіропак Плюс із рифампіцином протипоказане (див. розділ 4.3).
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) / софосбувір (400 мг разовий прийом) ^d	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> рифампіцин ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Фактично:</i> софосбувір ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	



Рифабутин	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір</p> <p><i>Фактично:</i> софосбувір ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76(0,63; 0,91) C_{min} (не застосовується)</p> <p>↔ GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (не застосовується)</p> <p>(індукція P-гр)</p>	Застосування препарату Мпівіропак Плюс з рифабутином протипоказане (див. розділ 4.3)
Рифапентин	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-гр)</p>	Одночасне застосування препарату Мпівіропак та рифапентину може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру та софосбувіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Мпівіропак Плюс. Таке одночасне застосування не рекомендується.
СЕДАТИВНІ/СНОДІЙНІ ЗАСОБИ		
<p>Мідазолам (2,5 мг разова доза)/ ледіпасвір (90 мг разова доза)</p> <p>Ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)</p>	<p><i>Фактично:</i> мідазолам ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (інгібування CYP3A)</p> <p>Мідазолам ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (індукція CYP3A)</p> <p><i>Передбачається:</i> ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	Коригування дози препарату Мпівіропак Плюс або мідазолamu не потрібне.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної ТРАНСКРИПТАЗИ		
Ефавіренц/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/ 300 мг/ 1 раз на добу) / ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^c /софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^{c, d}	<p>Ефавіренц ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Тенофовір</p>	Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або ефавіренцу/емтрицитабіну/ тенофовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.



	<p>↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ледіпасвір ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	
<p>Емтрицитабін/ рилпівірін/ тонофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/25 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Емтрицитабін ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Рилпівірін ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Тенофовір ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Софосбувір ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або емтрицитабіну/рилпівіріну/тено фовіру дизопроксилу фумарату не потрібна.</p>
<p>Абакавір/ламівудин (600 мг/300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Абакавір ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Ламівудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або абакавіру/ламівудину не потрібна.</p>

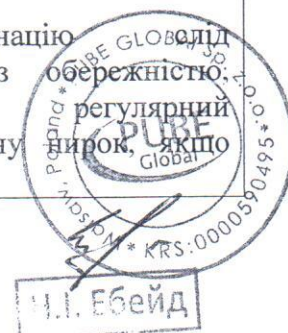


Н.І. Ебейд

	<p>Ледіпасвір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,10 (1,01; 1,19) \leftrightarrow AUC 1,18 (1,10; 1,28) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Софосбувір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,08 (0,85; 1,35) \leftrightarrow AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,00 (0,94; 1,07) \leftrightarrow AUC 1,05 (1,01; 1,09) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,08 (1,01; 1,14)</p>	
--	---	--

ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ ВІЛ

<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/100 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^{c/} софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Атазанавір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,07 (1,00; 1,15) \leftrightarrow AUC 1,33 (1,25; 1,42) $\uparrow C_{\min}$ 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ледіпасвір $\uparrow C_{\max}$ 1,98 (1,78; 2,20) \uparrow AUC 2,13 (1,89; 2,40) $\uparrow C_{\min}$ 2,36 (2,08; 2,67)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або атазанавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.</p>
<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/100 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^{c/} софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p>	<p>Софосбувір $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,96 (0,88; 1,05) \leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,13 (1,08; 1,19) \leftrightarrow AUC 1,23 (1,18; 1,29) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або атазанавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + атазанавір/ритонавір наведені нижче.</p>
<p>Атазанавір, активований ритонавіром (300 мг/ 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/ 300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^{c/} софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p> <p>Одночасний прийом^f</p>	<p>Атазанавір $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,07 (0,99; 1,14) \leftrightarrow AUC 1,27 (1,18; 1,37) $\uparrow C_{\min}$ 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ритонавір $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,86 (0,79; 0,93) \leftrightarrow AUC 0,97 (0,89; 1,05) $\uparrow C_{\min}$ 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Емтрицитабін $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,98 (0,94; 1,02) \leftrightarrow AUC 1,00 (0,97; 1,04) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Тенофовір $\uparrow C_{\max}$ 1,47 (1,37; 1,58) \leftrightarrow AUC 1,35 (1,29; 1,42) $\uparrow C_{\min}$ 1,47 (1,38; 1,57)</p>	<p>У разі призначення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом разом з атазанавіром/ритонавіром препарат Мпівіропак Плюс підвищує концентрацію тенофовіру.</p> <p>Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Мпівіропак Плюс та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану</p>



	<p>Ледіпасвір $\uparrow C_{max}$ 1,68 (1,54; 1,84) $\uparrow AUC$ 1,96 (1,74; 2,21) $\uparrow C_{min}$ 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Софосбувір $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,88; 1,15) $\leftrightarrow AUC$ 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,17 (1,12; 1,23) $\leftrightarrow AUC$ 1,31 (1,25; 1,36) $\uparrow C_{min}$ 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>альтернатива відсутня (див. розділ 4.4).</p> <p>Концентрації атазанавіру також зростають, з ризиком зростання рівнів білірубіну/ виникнення жовтяниці. Цей ризик ще вищий, якщо рибавірин застосовують як частину лікування ВГС.</p>
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/100 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^d</p>	<p>Дарунавір $\leftrightarrow C_{max}$ 1,02 (0,88; 1,19) $\leftrightarrow AUC$ 0,96 (0,84; 1,11) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ледіпасвір $\uparrow C_{max}$ 1,45 (1,34; 1,56) $\uparrow AUC$ 1,39 (1,28; 1,49) $\uparrow C_{min}$ 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або дарунавіру (активованого ритонавіром) не потрібна.</p> <p>Дані щодо комбінації тенофовір/емтрицитабін + дарунавір/ритонавір наведені нижче.</p>
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/100 мг 1 раз на добу)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Дарунавір $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,94; 1,01) $\leftrightarrow AUC$ 0,97 (0,94; 1,00) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Софосбувір $\uparrow C_{max}$ 1,45 (1,10; 1,92) $\uparrow AUC$ 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,90; 1,05) $\leftrightarrow AUC$ 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Дарунавір, активований ритонавіром (800 мг/ 100 мг 1 раз на добу) + емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг /300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу)^c/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу)^{c, d}</p> <p>Одночасний прийом^f</p>	<p>Дарунавір $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,96; 1,06) $\leftrightarrow AUC$ 1,04 (0,99; 1,08) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ритонавір $\leftrightarrow C_{max}$ 1,17 (1,01; 1,35) $\leftrightarrow AUC$ 1,25 (1,15; 1,36) $\uparrow C_{min}$ 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Емтрицитабін $\leftrightarrow C_{max}$ 1,02 (0,96; 1,08) $\leftrightarrow AUC$ 1,04 (1,00; 1,08) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Тенофовір $\uparrow C_{max}$ 1,64 (1,54; 1,74) $\uparrow AUC$ 1,50 (1,42; 1,59) $\uparrow C_{min}$ 1,59 (1,49; 1,70)</p>	<p>При застосуванні з дарунавіром/ритонавіром разом із тенофовіру дизопроксилу фумаратом препарат Мпівіропак Плюс призводив до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Мпівіропак Плюс та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо</p>



	<p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Софосбувір ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).
--	--	--

Лопінавір, активований ритонавіром + емтрицитабін / тенофовіру дизопроксилу фумарат	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ лопінавір ↑ ритонавір</p> <p>↔ емтрицитабін ↑ тенофовір</p> <p>↑ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007</p>	<p>При застосуванні із лопінавіром/ритонавіром разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом препарат Мпівіропак Плюс може призвести до підвищення концентрації тенофовіру.</p> <p>Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Мпівіропак Плюс та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена.</p> <p>Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).</p>
---	---	---

Типранавір, активований ритонавіром	<p>Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір ↓ софосбувір ↔ GS-331007</p> <p>(індукція P-gp)</p>	<p>Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс та типранавіру (активованого ритонавіром) може призвести до зниження концентрації ледіпасвіру, що може стати причиною зниження терапевтичної ефективності препарату Мпівіропак Плюс. Одночасне застосування не рекомендується.</p>
-------------------------------------	---	--

ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ

Ралтегравір (400 мг 2 рази на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	<p>Ралтегравір ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ледіпасвір ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00)</p>	<p>Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або ралтегравіру не потрібна</p>
--	--	---



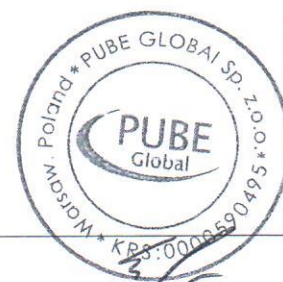
	↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	
Ралтегравір (400 мг 2 рази на добу)/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	Ралтегравір ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Софосбувір ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Елвітегравір/ кобіцистат/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (150 мг/150 мг/ 200 мг /300 мг 1 раз на добу)/ ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^c / софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^c	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ емтрицитабін ↑ тенофовір <i>Фактично:</i> Елвітегравір ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Кобіцистат ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ледіпасвір ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Софосбувір ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс з елвітегравіром/ кобіцистатом/ емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом може призвести до підвищення концентрації тенофовіру. Безпека тенофовіру дизопроксилу фумарату на тлі застосування препарату Мпівіропак Плюс та активатора фармакокінетики (наприклад, ритонавіру або кобіцистату) не вивчена. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, забезпечивши регулярний моніторинг стану нирок, якщо інші альтернативи відсутні (див. розділ 4.4).
Долутегравір	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ долутегравір ↔ ледіпасвір ↔ софосбувір ↔ GS-331007	Корекція дози не потрібна.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↓ ледіпасвір	Застосування препарату Мпівіропак Плюс із препаратами звіробієм, потужними



	↓ софосбувір ↔GS-331007 (індукція P-gp)	індукторами P-gp в кишечнику, протипоказане (див. розділ 4.3).
ІНГІБІТОРИ НМГ-CoA-РЕДУКТАЗИ		
Розувастатин ^g	↑ розувастатин (інгібування транспортерів лікарських препаратів OATP та BCRP)	Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс та розувастатину може спричинити суттєве підвищення концентрації розувастатину (збільшення AUC у декілька разів), що призведе до підвищення ризику міопатії, у тому числі рабдоміолізу. Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс із розувастатином протипоказане (див. розділ 4.3).
Правастатин	↑ правастатин	Одночасне застосування препарату Мпівіропак Плюс із правастатином може спричинити суттєве підвищення концентрації правастатину, що призведе до підвищення ризику міопатії. Таким пацієнтам рекомендований клінічний та біохімічний контроль, може виникнути необхідність у корекції дози (див. розділ 4.4).
Інші статини	<i>Прогнозується:</i> ↑ статини	Не можна виключити взаємодію з іншими інгібіторами НМГ-CoA-редуктази. При одночасному застосуванні з препаратом Мпівіропак Плюс рекомендоване зниження дози статинів та ретельний моніторинг щодо небажаних реакцій на статини (див. розділ 4.4).
НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ		
Метадон	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	Корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або метадону не потрібна.
Метадон (метадон як підтримуюча терапія [від 30 до 130 мг/добу])/ софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	R-метадон ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Софосбувір ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)	



	GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин ^g	Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↑ ледіпасвір ↔ циклоспорин	На початку сумісної терапії, корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або циклоспорину не потрібна. Після ретельного моніторингу, може знадобитись корекція дози циклоспорину.
Циклоспорин (600 мг разовий прийом)/софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Софосбувір ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Такролімус	Такролімус Взаємодія не вивчена. <i>Прогнозується:</i> ↔ ледіпасвір	На початку сумісної терапії, корекція дози препарату Мпівіропак Плюс або такролімусу не потрібна. Після ретельного моніторингу, може знадобитись корекція дози циклоспорину.
Такролімус (5 мг разовий прийом)/софосбувір (400 мг разовий прийом) ^h	Такролімус ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Софосбувір ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/етинілестріадіол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/ 0,25 мг/етинілестріадіол 0,025 мг)/ледіпасвір (90 мг 1 раз на добу) ^d	Норелгестромін ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Норгестрел ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Етинілестріадіол ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Корекція дози оральних контрацептивів не потрібна.
Норгестимат/етинілестріадіол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/ 0,25 мг/	Норелгестромін ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31)	



Н.І. Ебейд

етинілестрадіол 0,025 мг)/софосбувір (400 мг 1 раз на добу) ^d	<p>Норгестрел ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↑ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↑ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Етинілестрадіол ↔ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)</p>	
--	--	--

^aСереднє відношення (90 % ДІ) фармакокінетики супутнього лікарського засобу, призначеного разом із досліджуваними лікарськими засобами окремо або у комбінації. Відсутність ефекту = 1,00.

^bУсі дослідження з вивчення взаємодії проведені за участю здорових добровольців.

^cПрийом у вигляді препарату Мпівіропак Плюс.

^dМежі відсутності фармакокінетичної взаємодії 70–143 %.

^eЦі препарати входять до класу препаратів, де неможливо прогнозувати подібні види взаємодії.

^fПоетапний прийом (1 раз на 12 годин) атазанавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату або дарунавіру/ритонавіру + емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу фумарату та препарату Мпівіропак Плюс надав подібні результати.

^gДослідження проведено при наявності двох інших противірусних препаратів прямої дії.

^hМежі біоеквівалентності/еквівалентності 80–125 %.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок.

У разі застосування препарату Мпівіропак Плюс з рибавірином, необхідно докладати максимальних зусиль для попередження вагітності пацієнок та партнерок чоловіків-пацієнтів. У всіх видів тварин, яким вводили рибавірин, зареєстровані суттєві тератогенні та/або ембріоцидні ефекти. Жінки репродуктивного віку або їх партнери повинні використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та після завершення лікування, згідно з рекомендаціями, наведеними в інструкції для медичного застосування рибавірину. Для отримання додаткової інформації дивіться інструкцію для медичного застосування рибавірину.

Вагітність.

Дані щодо застосування ледіпасвіру, софосбувіру або препарату Мпівіропак Плюс вагітними жінками відсутні або таких даних дуже мало (менше 300 наслідків вагітності).

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось ознак репродуктивної токсичності. У шурів та кролів не відзначено суттєвого впливу на розвиток плода у разі застосування ледіпасвіру або софосбувіру. Однак, не було можливості повністю встановити межі експозиції софосбувіру в шурів щодо експозиції в людей за рекомендованої клінічної дози (див. розділ 5.3).

Як профілактичний захід рекомендовано уникати застосування препарату Мпівіропак Плюс під час вагітності.

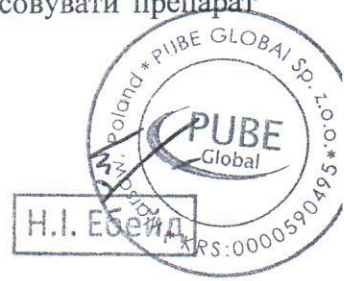
Годування груддю.

Невідомо, чи ледіпасвір або софосбувір та його метаболіти виводяться у грудне молоко людини.

Наявні дані фармакокінетики у тварин показали, що ледіпасвір та метаболіти софосбувіру наявні у грудному молоці (див. розділ 5.3).

Ризик для новонароджених/немовлят не виключений, тому не слід застосовувати препарат протягом годування груддю.

Фертильність.



Дані щодо впливу препарату Мпівіропак Плюс на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не показали негативного впливу ледіпасвіру або софосбувіру на фертильність.

У разі одночасного застосування рибавіріну та препарату Мпівіропак Плюс накладаються протипоказання щодо призначення рибавіріну під час вагітності та годування груддю (див. також інструкцію для медичного застосування рибавіріну).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Мпівіропак Плюс (при застосуванні як монотерапія або у комбінації з рибавірином) не виявляє негативного впливу або має незначний ефект на здатність керувати транспортним засобом та працювати з іншими механізмами. Однак пацієнтам слід наголосити, що серед пацієнтів, які проходили лікування ледіпасвіром/софосбувіром, втомлюваність спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо.

4.8 Побічні реакції.

Загальна інформація щодо профілю безпеки у дорослих пацієнтів.

Аналіз безпеки ледіпасвіру/софосбувіру базувався на сукупних даних трьох клінічних досліджень 3 фази, без контрольної групи, за участю 1952 пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно, і 872 пацієнта, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірін у складі комбінованої терапії.

Частка пацієнтів, які достроково припинили лікування через небажані явища, становила 0 %, < 1 % та 1 % серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно, і < 1 %, 0 % та 2 % серед пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір + рибавірін у складі комбінованої терапії протягом 8, 12 та 24 тижнів відповідно.

У клінічних дослідженнях втомлюваність та головний біль частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Коли проводили вивчення дії ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином, найчастіші побічні медикаментозні реакції на ледіпасвір/софосбувір + рибавірін у складі комбінованої терапії відповідали встановленому профілю безпеки рибавіріну без зростання частоти або ступеня тяжкості передбачуваних побічних медикаментозних реакцій.

Перелік побічних реакцій у формі таблиці.

Наступні побічні медикаментозні реакції спостерігалися при застосуванні ледіпасвіру та софосбувіру (див. таблицю 7).

Побічні реакції, вказані нижче, наведені за класом систем органів та частотою. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 7. Побічні медикаментозні реакції, виявлені при застосуванні ледіпасвіру та софосбувіру.

Частота	Побічна реакція на препарат
Порушення з боку нервової системи:	
Дуже часто	головний біль
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:	
Часто	висипання
Частота невідома	Ангіоневротичний набряк
Загальні порушення:	
Дуже часто	втомлюваність

Дорослі пацієнти з декомпенсованим цирозом та/або пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки або після трансплантації печінки.

Профіль безпеки ледіпасвіру/софосбувіру з рибавірином у разі прийому протягом 12 або 24 тижнів дорослими пацієнтами із декомпенсованим захворюванням печінки та/або пацієнтами після трансплантації печінки вивчали у відкритих дослідженнях (SOLAR-1 та SOLAR-2). У пацієнтів з декомпенсованим цирозом та/або пацієнтів після трансплантації печінки, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавірином, не виявлено нових побічних



медикаментозних реакцій. Хоча небажані явища, у тому числі серйозні небажані явища, у цих дослідженнях виявлялися частіше, ніж у дослідженнях, у яких не брали участі пацієнти з декомпенсацією та/або пацієнти в період після трансплантації печінки, найвпіш небажані явища були передбачувані, як клінічні наслідки поширеного захворювання печінки та/або трансплантації або відповідали встановленому профілю безпеки рибавіріну (див. розділ 5.1 щодо додаткової інформації цього дослідження).

Зниження рівня гемоглобіну до < 10 г/дл та < 8,5 г/дл протягом лікування спостерігалось в 39 % та 13 % пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір з рибавіріном відповідно. Рибавірін було відмінено 15 % пацієнтів.

7 % реципієнтам печінкового трансплантату було замінено їх імуносупресивні засоби.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У відкритому дослідженні (дослідження 0154) ледіпасвір/софосбувір застосовували 18 пацієнтам з ХГС генотипу 1 та тяжкою нирковою недостатністю протягом 12 тижнів. Згідно цих обмежених клінічних даних з безпеки, частота побічних реакцій не була вищою за очікувану для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Дані про безпеку застосування лікарського засобу Мпівіропак Плюс ґрунтуються на результатах 12-тижневого дослідження, без контрольної групи, за участю 95 пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), з необхідністю проведення гемодіалізу (дослідження 4063). У ході дослідження, було встановлено збільшення експозиції метаболіту софосбувіру GS-331007 у 20 разів, що перевищує рівні, коли в доклінічних дослідженнях спостерігались побічні реакції. Згідно цих обмежених клінічних даних з безпеки, частота побічних реакцій та летальних випадків не була вищою за очікувану для пацієнтів з із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН).

Пацієнти дитячого віку.

Дані про безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Мпівіропак Плюс пацієнтам дитячого віку від 3 років і старше ґрунтуються на результатах відкритого клінічного дослідження фази 2 (дослідження 1116) за участю 226 пацієнтів, які отримували лікування комбінацією ледіпасвір/софосбувір протягом 12 або 24 тижнів чи ледіпасвір/софосбувір + рибавірін протягом 24 тижнів. Побічні реакції, що спостерігалися, узгоджувалися з тими, що спостерігалися у клінічних дослідженнях комбінації ледіпасвір/софосбувір у дорослих пацієнтів (див. таблицю 7).

Опис окремих побічних реакцій.

Серцева аритмія.

Випадки тяжкої брадикардії та блокади серцевої провідності спостерігалися у разі застосування препарату Мпівіропак Плюс разом з аміодароном та/або іншими препаратами, які знижують частоту серцевих скорочень (див. розділи 4.4 та 4.5).

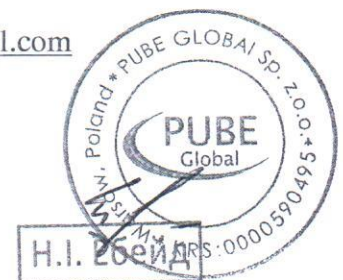
Порушення з боку шкіри.

Синдром Стівенса — Джонсона, частота невідома.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції до:

- «Єгипетський Центр Фармацевтичного Нагляду» (Egyptian Pharmaceutical Vigilance Center) на електронну пошту: pv.center@eda.mohealth.gov.eg;
- «Маркірл Фармасьютікал Індастріз» на електронну пошту: PV@gmail.com



Постмаркетингові дослідження:

Серцево-судинні розлади: повідомлялося про тяжку симптоматичну брадикардію у пацієнтів, які приймали аміодарон та розпочинали лікування софосбувіром у комбінації з іншим противірусним препаратом прямої дії на ВГС (вірус гепатита С).

4.9 Передозування.

Найвищі задокументовані дози ледіпасвіру та софосбувіру становили 120 мг 2 рази на добу протягом 10 днів та разовий прийом у дозі 1200 мг відповідно. У дослідженнях, проведених за участю здорових добровольців, не спостерігалось непередбачених ефектів при вищезазначених рівнях доз, частота та тяжкість небажаних явищ були близькими до таких у групі плацебо. Вплив препарату при застосуванні у більш високих дозах невідомий.

Специфічного антитоду на випадок передозування препаратом Мпівіропак Плюс не існує. У разі передозування необхідно вести моніторинг стану пацієнта щодо токсичності. Лікування передозування препаратом Мпівіропак Плюс включає загальні підтримуючі заходи, у тому числі моніторинг основних функцій життєдіяльності, а також спостереження за клінічним станом пацієнта. Ефективне видалення ледіпасвіру за допомогою гемодіалізу малоімовірно, оскільки ледіпасвір значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Гемодіаліз дає змогу ефективно видаляти основний метаболіт софосбувіру у крові, GS-331007, з коефіцієнтом видалення 53 %.

5. Фармакологічні властивості.

5.1 Фармакодинаміка.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії.

Механізм дії.

Ледіпасвір – інгібітор вірусів гепатиту С (ВГС), мішенню якого є білок NS5A ВГС, необхідний для реплікації РНК та збирання віріонів ВГС. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження інгібування NS5A під дією ледіпасвіру на даний час неможливе. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A як на об'єкт свого впливу.

Софосбувір – пангенотиповий інгібітор РНК-залежної РНК-полімерази NS5A ВГС, необхідної для реплікації вірусу. Софосбувір – це нуклеотидна депо-форма, яка в результаті внутрішньоклітинного метаболізму перетворюється у фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), що може включатися до РНК ВГС полімеразою NS5B та відігравати роль термінатора синтезу. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

6. Фармацевтичні характеристики.

6.1 Перелік допоміжних речовин:

- Целюлоза мікрокристалічна РН 101;
- Маніт;
- Повідон К30;
- Целюлоза мікрокристалічна РН 102;
- Кремнію діоксид (Syloid 244 FP);
- Натрію кроскармелоза;
- Магнію стеарат;
- Опадгу АМР жовтий.



6.2 Особливі заходи безпеки при зберіганні.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в сухому місці.

6.3 Тип та вміст упаковки.

28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з білою кришкою з поліетилену високої щільності з осушувачем та разом з інструкцією для медичного застосування у картонній коробці.

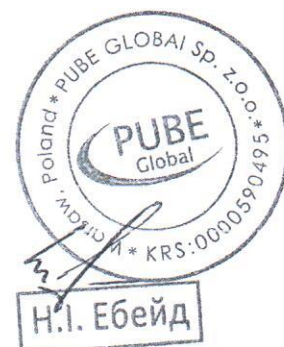
Логотип компанії

Маркірл (Marcyrl)

Виготовлено:

Маркірл Фармасьютікал Індастріз

Місто Ель-Обур, Єгипет / El Obour city Egypt.



Н.І. Ебейд

МШВІРОПАК ПЛЮС

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 90 мг/400 мг

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18856/01/01

від 24.07.2021

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ТОВ ПЮБЕ ГЛОБАЛ



