ЛП-№(004106)-(РГ-RU) от 21.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глекапревир + пибрентасвир.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит около 7,87 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «NXT» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

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

В Таблицах 1 и 2 представлена рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Мавирет 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 1. 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 2. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Пропуск приема препарата

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции дозы препарата Мавирет не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты после трансплантации печени или почки

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

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

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

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Мавирет 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 Мавирет у детей младше 3 лет с массой тела менее 12 кг не установлены, данные отсутствуют.

Препарат Мавирет в форме гранул, покрытых оболочкой, может применяться у детей в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг, все рекомендованные дозы рассчитываются в соответствии с массой тела (см. общую характеристику лекарственного препарата Мавирет, 50 мг + 20 мг, гранулы, покрытые оболочкой). Возможность замены лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на лекарственную форму гранулы, покрытые оболочкой, не изучалась, поэтому требуется проводить полный курс лечения одной и той же лекарственной формой (см. раздел 5.2.).

Способ применения

Для приема внутрь.

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

4.3. Противопоказания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реактивация вирусного гепатита В

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

Нарушение функции печени

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

Лекарственные взаимодействия

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

Потенциальные эффекты полной элиминации ВГС из организма препаратами прямого противовирусного действия

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Мавирет содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние препарата Мавирет на другие лекарственные препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на препарат Мавирет

Одновременное применение с сильными индукторами P-gp/CYP3A

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Установленные и другие потенциально возможные лекарственные взаимодействия

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

Таблица 3. Взаимодействие между препаратом Мавирет и другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим областям/возможным механизмам взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственных препаратов**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	**Клинически значимые комментарии**
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II					
Лозартан 50 мг однократно	↑ лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Коррекция дозы не требуется.
	↑ лозартан-карбоновая кислота	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Валсартан 80 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3)	↑ валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Коррекция дозы не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дигоксин 0,5 мг однократно (ингибирование P-gp)	↑ дигоксин	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Рекомендуется соблюдать осторожность и контролировать терапевтическую концентрацию дигоксина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатрана этексилат 150 мг однократно (ингибирование P-gp)	↑ дабигатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Одновременно применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки (индукция P-gp/CYP3A)	↓ глекапревир	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан (см. раздел 4.3.).
	↓ пибрентасвир	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не изучено. Ожидаемый результат: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Рифампицин 600 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3)	↑ глекапревир	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Рифампицин 600 мг один раз в сутки[a] (индукция P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ глекапревир	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ пибрентасвир	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ					
Этинилэстрадиол (ЭЭ)/норгестимат 35 мкг/250 мкг 1 раз в сутки	↑ ЭЭ	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Одновременное применение препарата Мавирет с препаратами, содержащими ЭЭ, противопоказано из-за риска повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (см. раздел 4.3.). При применении левоноргестрела, норэтиндрона или норгестимата в качестве контрацептивного средства на основе прогестагена коррекция дозы не требуется.
	↑ норэлгестромин	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ норгестрел	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
ЭЭ/левоноргестрел 20 мкг/100 мкг 1 раз в сутки	↑ ЭЭ	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ норгестрел	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (индукция P-gp/CYP3A)	Не изучено. Ожидаемый результат: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, поэтому одновременный прием этих препаратов противопоказан (см. раздел *4.3*).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ					
Атазанавир + ритонавир 300/100 мг 1 раз в сутки[b]	↑ глекапревир	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Одновременное применение препарата Мавирет с атазанавиром противопоказано из-за риска повышения активности АЛТ (см. раздел 4.3.).
	↑ пибрентасвир	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Дарунавир + ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки	↑ глекапревир	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Одновременное применение с дарунавиром не рекомендуется.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ) 600/200/300 мг 1 раз в сутки	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Одновременное применение с эфавирензом может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет и поэтому не рекомендуется. Не ожидается клинически значимого взаимодействия препарата Мавирет с ТДФ.
	Влияние эфавиренза/эмтрицитабина/ТДФ на глекапревир и пибрентасвир не оценивалось в данном исследовании, но экспозиция глекапревира и пибрентасвира была значительно ниже, чем в других исследованиях подобных доз.				
Элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовира алафенамид (ингибирование P-gp, BCRP и OATP кобицистатом, ингибирование OATP элвитегравиром)	↔ тенофовир	↔	↔	↔	Коррекция дозы не требуется.
	↑ глекапревир	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ пибрентасвир	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	↑ глекапревир	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Одновременное применение не рекомендуется.
	↑ пибрентасвир	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки (ингибирование UGT1A1)	↑ ралтегравир	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Коррекция дозы не требуется.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВГС-ИНФЕКЦИИ					
Софосбувир 400 мг однократно (ингибирование P-gp/BCRP)	↑ софосбувир	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Коррекция дозы не требуется.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ аторвастатин	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Одновременное применение с аторвастатином и симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3.).
Симвастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ симвастатин	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ симвастатиновая кислота	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Ловастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Одновременное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в сутки, и пациенты должны находиться под наблюдением.
	↑ ловастатиновая кислота	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ					
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки (повышает значение pH в желудке)	↓ глекапревир	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Коррекция дозы не требуется.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (за час до завтрака)	↓ глекапревир	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг 1 раз в сутки (вечером, отдельно от приема пищи)	↓ глекапревир	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К					
Антагонисты витамина К	Не изучено.				При одновременном применении с любым антагонистом витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменениями функции печени на фоне терапии препаратом Мавирет.

ПППД – противовирусный препарат прямого действия.

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

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

Неизвестно, выделяется ли глекапревир или пибрентасвир с грудным молоком. Доступные данные исследований фармакокинетики у животных показали экскрецию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности препарата Мавирет 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 Мавирет 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 Мавирет, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). Доля пациентов, которые окончательно прекратили получать лечение препаратом Мавирет 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 Мавирет (Таблица 4). Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Мавирет

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Безопасность препарата Мавирет 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 Мавирет 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 Мавирет в течение 12 недель: головная боль (17 %), усталость (16 %), тошнота (8 %) и зуд (7 %). У 81 % пациентов, принимавших препарат Мавирет, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 78-98-28
Эл. почта: pdlc@dari.kz
https://www.ndda.kz

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

www.rceth.by

Республика Армения
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Телефон: +374 10 20-05-05; +374 96 22-05-05
Эл. почта: vigilance@pharm.am
http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AP57.

Механизм действия

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

Глекапревир

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Пибрентасвир

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

Противовирусная активность

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

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

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

Примечание: н/п – неприменимо.

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

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

Подтип ВГС	Глекапревир		Пибрентасвир	
	Количество клинических изолятов	Медиана EC_{50}, нмоль/л (диапазон)	Количество клинических изолятов	Медиана EC_{50}, нмоль/л (диапазон)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Примечание: н/п – неприменимо.

Активность *in vitro*

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

Резистентность

В культуре клеток

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

Замены, значимые для класса ингибиторов протеазы ВГС, в положениях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 в белке NS3 не оказывают влияния на активность глекапревира. Для генотипа 2 аминокислотные замены в NS3 в положении 168 не оказывают влияния, в то время как некоторые замены в положении 168 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру до 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижение чувствительности более чем в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

100 раз (генотип 6). Некоторые замены в положении 156 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру более чем в 100 раз (генотипы 1–4). Аминокислотные замены в положении 80 не снижают чувствительность к глекапревиру, кроме замены в аминокислоте Q80R в генотипе 3a, которая снижает чувствительность к глекапревиру в 21 раз.

Единичные замены, важные для класса ингибиторов протеазы NS5A, в положениях 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в NS5A в генотипах 1–6 не оказывают никакого влияния на активность пибрентасвира. Например, в генотипе 3a аминокислотные замены A30K или Y93H не влияют на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1a и 3a (включая A30K+Y93H в генотипе 3a) демонстрируют снижение чувствительности к пибрентасвиру. В репликоне генотипа 3b присутствие встречающихся в природе полиморфизмов K30 и M31 в белке NS5A снижало чувствительность к пибрентасвиру в 24 раза по сравнению с активностью пибрентасвира в репликоне генотипа 3a.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет у здоровых добровольцев

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

a. Медиана времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) у здоровых добровольцев после приема однократной дозы глекапревира и пибрентасвира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

b. Средняя системная экспозиция при приеме с пищей со средним и высоким содержанием жиров.
c. Прием однократной дозы [^{14}C]глекапревира или [^{14}C]пибрентасвира в исследованиях массового баланса.
d. Окислительные метаболиты или их продукты обмена составили 26 % радиоактивной дозы; метаболиты глекапревира в плазме крови отсутствовали.

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

Линейность (нелинейность)

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

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

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Значение AUC глекапревира и пибрентасвира повышалось не более, чем на 56 % у пациентов без ВГС с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек, не получавших диализ, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Значение AUC глекапревира и пибрентасвира было одинаковым у пациентов без ВГС на диализе и пациентов, не получающих его (разница ≤ 18 %). В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ВГС и терминальной стадией почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недостаточности, на диализе или без него, наблюдались значения AUC глекапревира на 86 % выше, а пибрентасвира на 54 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При оценке концентраций глекапревира и пибрентасвира, не связанных с белками плазмы крови, может наблюдаться более выраженный рост AUC. В целом, изменения экспозиции препарата Мавирет у ВГС-инфицированных пациентов с нарушением функции почек на диализе или без него, не были клинически значимыми.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Пациенты пожилого возраста

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

Раса/этническая принадлежность

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

Пол/масса тела

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

Дети

У детей в возрасте от 12 лет или младше 12 лет с массой тела от 45 кг коррекция дозы препарата Мавирет не требуется. В исследованиях II и III фаз экспозиция глекапревира и пибрентасвира у детей в возрасте от 12 до 18 лет была сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Препарат Мавирет доступен в виде гранул, покрытых оболочкой,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

для детей в возрасте от 3 до 12 лет и массой тела от 12 до 45 кг, и все рекомендованные дозы для данной лекарственной формы рассчитываются в соответствии с массой тела. У детей с массой тела 45 кг и более вне зависимости от возраста следует применять препарат Мавирет в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. Возможность замены лекарственной формы таблетки на лекарственную форму гранулы не изучалась.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

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

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

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

Совместно применяемый препарат	**Доза совместно применяемого препарата (мг)**	**доза ГЛЕ/ ПИБ (мг)**	**N**	**Соотношение центральных значений (90% ДИ)**		
				C_{max}	**AUC**	**C_{min}**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дигоксин	0,5 однократно	400/120 один раз в день	12	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--
Дабигатран	дабигатрана этексилат 150 однократно	300/120 один раз в день	11	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--
Правастатин	10 один раз в день	400/120 один раз в день	12	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--
Розувастатин	5 один раз в день	400/120 один раз в день	11	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--
Аторвастатин	10 один раз в день	400/120 один раз в день	11	22,0 (16,4; 29,6)	8,28 (6,06; 11,3)	--
Ловастатин	ловастатин 10 один раз в день	300/120 один раз в день	12	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--
Метаболит ловастатина, ловастатиновая кислота				5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--
Симвастатин	Симвастатин 5 один раз в день	300/120 один раз в день	12	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--
Метаболит симвастатина, симвастатиновая кислота				10,7 (7,88; 14.6)	4,48 (3,11; 6,46)	--
Этинилэстрадиол (ЭЭ)	ЭЭ/ Норгестимат 35 мкг/250 мкг 1 раз в день	300/120 один раз в день	11	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)
Норгестрел				1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)
Норгестромин				↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)
Этинилэстрадиол	ЭЭ/ левоноргестрел 20 мкг/100 мкг 1 раз в день	300/120 один раз в день	12	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)
Норгестрел				1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)
↔ = без изменений (соотношение центральных значений от 0,80 до 1,25)						

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Коповидон К 28

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

D-альфа-токоферола макрогола сукцинат

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Пропиленгликоля монокаприлат тип II

Пленочная оболочка

Пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry® II 32F240023):

Гипромеллоза 2910

Лактозы моногидрат

Титана диоксид

Макрогол 3350

Железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорид/полиэтилен/полихлоротрифторэтилена и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке картонной, по 4 пачки картонных в пачке картонной.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1
Эл. почта: russia.info@abbvie.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

Россия, ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. +7 (495) 258 42 77

Электронная почта: pv.russia.cis@abbvie.com

Республика Казахстан

Представительство компании «Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Казахстан

Адрес: БЦ «Алатау Гранд», ул. Тимирязева, 28в, г. Алматы, 050040,

Телефон: +7 (727) 222-1481

Электронная почта: kz_ppd_pv@abbvie.com

Республика Беларусь

Представительство компании «Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Беларусь

Адрес: 1-й Загородный переулок 20, 09 этаж, офис 0919

Минск, Республика Беларусь, 220073

Телефон: + 375 17 256 98 32

Электронная почта: pv.russia.cis.@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.12.2023 № 26494
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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