ЛП-№(005152)-(РГ-RU) от 11.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мавирет, 50 мг + 20 мг, гранулы, покрытые оболочкой, для детей

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глекапревир + пибрентасвир.

Каждое саше содержит 50 мг глекапревира и 20 мг пибрентасвира.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы, покрытые оболочкой, для детей

Смесь гранул – круглые двояковыпуклые гранулы, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета и круглые двояковыпуклые гранулы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мавирет показан к применению у детей в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг для лечения хронического гепатита С.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Мавирет должно начинаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС).

Режим дозирования

Дети в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг

Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Мавирет у пациентов с ВГС 1, 2, 3, 4, 5 или 6-го генотипов с компенсированным заболеванием печени (с циррозом печени или без него) приведена в Таблицах 1 и 2. Количество саше и доз на основании массы тела детей приведено в Таблице 3. Все саше, составляющие суточную дозу, следует принимать вместе во время еды 1 раз в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 1. Рекомендованная продолжительность терапии препаратом Мавирет у пациентов, ранее не получавших терапию по поводу ВГС

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

Таблица 2. Рекомендованная продолжительность терапии препаратом Мавирет у пациентов, не ответивших на предшествовавшую 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 08.04.2024 № 6918
(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.

Таблица 3. Рекомендованная доза для детей от 3 до 12 лет и массой тела от 12 кг до 45 кг

Масса тела ребенка (кг)	Количество саше 1 раз в сутки (глекапревир + пибрентасвир)
≥ 12 до < 20 кг	3 саше (150 мг + 60 мг)
≥ 20 до < 30 кг	4 саше (200 мг + 80 мг)
≥ 30 до < 45 кг	5 саше (250 мг + 100 мг)

Детям с массой тела от 45 кг следует назначать препарат Мавирет в лекарственной форме таблетки в дозе, рекомендованной для взрослых пациентов (см. Общую характеристику лекарственного препарата Мавирет, 100 мг + 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Дополнительные сведения о том, как принимать препарат см. ниже в подразделе «Способ применения», а помимо этого пошаговая инструкция представлена в листке-вкладыше для пациента.

Пропуск приема препарата

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

Особые группы пациентов

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) коррекция 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени или почки

Пациентам, перенесшим трансплантацию печени или почки, с циррозом печени или без него рекомендовано применение препарата в течение 12 недель (см. раздел 5.1). Следует увеличить продолжительность терапии до 16 недель у пациентов с генотипом 3, которые ранее получали терапию комбинациями интерферон (или пег-ИФН) + рибавирин (совместно с софосбувиром или без него) или софосбувир + рибавирин.

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

Рекомендации по дозам см. в Таблицах 1 и 2. Рекомендации по совместному применению препарата Мавирет с препаратами для терапии ВИЧ-инфекции см. в разделе 4.5.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мавирет у детей младше 3 лет с массой тела менее 12 кг не установлены. Данные отсутствуют. Гранулы, покрытые оболочкой, могут применяться у детей в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг. У детей с массой тела 45 кг и более следует применять препарат Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. Учитывая разные фармакокинетические профили лекарственных форм, таблетки и гранулы, покрытые оболочкой, не взаимозаменяемы. Поэтому требуется полный курс лечения одной и той же лекарственной формой (см. раздел 5.2.).

Способ применения

Для приема внутрь.

- Пациенты должны быть проинформированы о том, что рекомендованную дозу препарата Мавирет следует принимать вместе с едой 1 раз в сутки.
- Гранулы, содержащие суммарную суточную дозу (все содержимое необходимого количества саше, желтые и розовые гранулы), следует высыпать в небольшую порцию мягкой пищи с низким содержанием воды, которую можно собрать ложкой и проглотить без разжевывания (арахисовая паста, шоколадно-ореховая паста, мягкий или сливочный сыр, густой джем или греческий йогурт и др.).
- Жидкости или пища, которые могут стечь или соскользнуть с ложки, не должны использоваться, так как препарат может быстро раствориться и стать менее эффективным.
- Пищу, смешанную с гранулами, следует немедленно проглотить. Гранулы нельзя разламывать или разжевывать.
- Гранулы Мавирет нельзя вводить через зонд для энтерального питания.

Перед приемом препарата Мавирет пациентам следует ознакомиться с пошаговой инструкцией по применению препарата в листке-вкладыше.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глекапревиру, пибрентасвиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2., 4.4. и 5.2.);
- совместное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие этинилэстрадиол, мощные индукторы Р-гликопротеина (P-gp) и изоферментов CYP3A цитохрома P450 (рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного [*Hypericum perforatum*], фенобарбитал, фенитоин и примидон) (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реактивация вирусного гепатита В

Во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В (ВГВ), которая в некоторых случаях приводила к смерти пациента. Перед началом терапии все пациенты должны проходить скрининг на ВГВ. Пациенты с сопутствующей инфекцией 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. и 5.2.).

Лекарственные взаимодействия

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

Применение у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом после начала терапии противовирусными препаратами прямого действия может наблюдаться улучшение показателей уровня глюкозы в крови, что потенциально может привести к симптоматической гипогликемии. У пациентов с сахарным диабетом, начавших терапию противовирусными препаратами прямого действия, следует строго контролировать уровень глюкозы, особенно в течение первых 3 месяцев с начала терапии препаратом Мавирет, и при необходимости изменить схему лечения сахароснижающими препаратами. Врач, ответственный за лечение сахарного диабета у пациента, должен быть проинформирован о начале терапии противовирусными препаратами прямого действия.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Мавирет содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3).

Пропиленгликоль

Препарат Мавирет содержит 4 мг пропиленгликоля в каждом саше.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальное влияние препарата Мавирет на другие лекарственные препараты

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 в плазме крови концентрации 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 4. 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.* Клинически значимого увеличения системной экспозиции чувствительных субстратов CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир) при одновременном применении с препаратом Мавирет не наблюдалось.

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, OCT 1, OCT2,OAT 1, OAT3, 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 мощными индукторами P-gp/CYP3A

Лекарственные препараты, являющиеся мощными 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 утрате вирусологического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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/CYP3A, может вызвать снижение концентрации глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (например, окскарбазепин, эсликарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Одновременное применение с умеренными индукторами не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Глекапревир и пибрентасвир являются субстратами эффлюксных переносчиков P-gp и (или) BCRP. Глекапревир также является субстратом белков-переносчиков 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 тем самым повышение экспозиции противовирусных препаратов в плазме крови. Лекарственные препараты, являющиеся ингибиторами OATP1B1/3 (например, элвитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир), могут вызвать повышение концентрации глекапревира в системном кровотоке.

Установленные и другие потенциально возможные лекарственные взаимодействия

В Таблице 4 приведено вычисленное методом наименьших квадратов (90 % доверительный интервал) среднее отношение влияния на концентрацию препарата Мавирет и некоторых наиболее часто применяемых сопутствующих лекарственных препаратов. Направление стрелки указывает направление изменения в величине 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 %]*). Список не является полным. Все исследования лекарственных взаимодействий проводились с участием взрослых пациентов.

Таблица 4. Взаимодействие препарата Мавирет с 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	↑ валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(ингибирование OATP1B1/3)					
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.)
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

					(см. раздел *«Противопоказания»*).
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)	
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)	--	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ловастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Одновременное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в сутки, и пациенты должны находиться под наблюдением.
	↑ ловастатиновая кислота	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Правастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3)	↑ правастатин	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Рекомендуется соблюдать осторожность. Доза правастатина не должна превышать 20 мг в сутки, а доза розувастатина не должна превышать 5 мг в сутки.
Розувастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, BCRP)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Флувастатин, питавастатин	Не изучено. Ожидаемый результат: ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастатином, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении. Рекомендуется применение статина в низкой дозе в начале лечения ППДП.
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 08.04.2024 № 6918
(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 – препарат прямого противовирусного действия.

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

b. Сообщалось о влиянии атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.

c. У инфицированных ВГС пациентов после трансплантации, получавших циклоспорин в медианной дозе 100 мг в сутки, величина экспозиции глекапревира была в 2,4 раза выше, чем у пациентов, не получавших 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

Данных о применении глекапревира или пибрентасвира у беременных женщин недостаточно (менее 300 исходов беременности).

В исследованиях глекапревира и пибрентасвира на крысах и мышах не наблюдалось прямого или опосредованного токсического воздействия на репродуктивную функцию. При применении глекапревира у кроликов токсическое воздействие на беременную самку приводило к выкидышу, что не позволило провести дальнейшие исследования у этого вида. В качестве меры предосторожности препарат Мавирет не рекомендуется применять во время беременности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактация

Неизвестно, выделяется ли глекапревир или пибрентасвир в грудное молоко у человека. Имеющиеся данные исследований фармакокинетики на животных свидетельствуют о том, что глекапревир и пибрентасвир выделяются в грудное молоко. Нельзя исключать риск для ребенка, получающего грудное молоко. 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. В исследованиях на животных не наблюдалось вредного воздействия глекапревира или пибрентасвира на фертильность при величине экспозиции, превышающей таковую, наблюдаемую при применении у человека в рекомендуемой дозе.

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 II и III, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение препаратом Мавирет (Таблица 5). Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (не поддается оценке на основании имеющихся данных).

Таблица 5. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Мавирет

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея, тошнота
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 пациентов с тяжелым нарушением функции почек, включая пациентов на диализе

Безопасность препарата Мавирет у пациентов с хронической болезнью почек (включая пациентов на диализе) и хронической инфекцией, вызванной ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированной печеночной недостаточностью (с циррозом печени или без него), была оценена у 104 взрослых пациентов в исследовании EXPEDITION-4 и 101 взрослого пациента в исследовании EXPEDITION-5. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наиболее частыми нежелательными реакциями были кожный зуд (17 %) и утомляемость (12 %) в исследовании EXPEDITION-4 и кожный зуд (14,9 %) в исследовании EXPEDITION-5.

Нежелательные реакции у пациентов, перенесших трансплантацию печени или почки

Безопасность препарата Мавирет оценивали у 100 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени или почки, с хронической инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6 без цирроза печени (исследование MAGELLAN-2). Общий профиль безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

у пациентов, перенесших трансплантацию, был сопоставим с таковым у пациентов в исследованиях II и III фазы. Следующие нежелательные реакции наблюдались не менее чем у 5 % пациентов, получавших препарат Мавирет в течение 12 недель: головная боль (17 %), утомляемость (16 %), тошнота (8 %) и кожный зуд (7 %).

Оценка безопасности у пациентов с сопутствующей инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Общий профиль безопасности у взрослых пациентов с сопутствующей инфекцией ВГС/ВИЧ-1 (исследования ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был сопоставим с таковым у взрослых пациентов с моноинфекцией ВГС.

Повышение уровня билирубина в сыворотке крови

У 1,3 % пациентов наблюдалось повышение концентрации 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 концентрации билирубина было бессимптомным, временным и обычно наблюдалось на ранней стадии лечения. Повышение концентрации билирубина возникало преимущественно за счет непрямой фракции и не было связано с повышением активности АЛТ. Прямая гипербилирубинемия наблюдалась у 0,3 % пациентов.

Дети

Сведения по безопасности применения препарата Мавирет у подростков с ВГС 1–6-го генотипа основаны на данных открытого исследования II/III фазы с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших лечение препаратом Мавирет, таблетки, в течение 8–16 недель (исследование DORA, часть 1). Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе данного исследования, были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у взрослых пациентов при применении препарата Мавирет.

Сведения по безопасности применения препарата Мавирет у детей с ВГС 1–6-го генотипа в возрасте от 3 до 12 лет основаны на данных открытого исследования II/III фазы с участием 80 пациентов в возрасте от 3 до 12 лет, получавших лечение препаратом Мавирет, гранулы, покрытые оболочкой, в дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела, в течение 8, 12 или 16 недель (исследование DORA, часть 2). Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе данного исследования, были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у подростков и взрослых пациентов при применении препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. Диарея, тошнота и рвота возникали несколько чаще у детей по сравнению с подростками (нежелательные реакции: 3,8 % против 0 %, 3,8 % против 0 % и 7,5 % против 2,1 % соответственно).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшая документально подтвержденная доза, принятая здоровыми добровольцами, составила 1 200 мг глекапревира 1 раз в сутки в течение 7 дней и 600 мг пибрентасвира 1 раз в сутки в течение 10 дней. Бессимптомное повышение активности АЛТ в сыворотке (> 5 × ВГН) наблюдалось у 1 из 70 здоровых добровольцев после применения нескольких доз глекапревира (700 мг или 800 мг) 1 раз в сутки в течение ≥ 7 дней.

Лечение

В случае передозировки необходимо контролировать состояние пациента на предмет каких-либо признаков и симптомов токсичности (см. раздел 4.8.). Немедленно должно быть начато соответствующее симптоматическое лечение. Глекапревир и пибрентасвир в незначительной мере удаляются путем гемодиализа.

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 представляет собой комбинацию фиксированных доз двух пангенотипных противовирусных средств прямого действия – 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 структуры 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.

Активность глекапревира *in vitro* также изучали в ходе биохимической оценки, которая показала относительно низкие значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) у различных генотипов.

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 08.04.2024 № 6918
(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.

Резистентность

В культуре клеток

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

Замены, важные для класса ингибиторов протеазы ВГС, в положениях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 в белке NS3 не оказывают никакого влияния на активность глекапревира. Для генотипа 2 аминокислотные замены в NS3 в положении 168 не оказывают никакого влияния, в то время как некоторые замены в положении 168 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру до 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижение чувствительности более чем в 100 раз (генотип 6). Некоторые замены в положении 156 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру более чем в 100 раз (генотипы 1–4). Аминокислотные замены в положении 80 не снижают чувствительность к глекапревиру, кроме замены в аминокислоте Q80R в генотипе 3a, которая снижает чувствительность к глекапревиру в 21 раз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Данные клинических исследований

Исследования у пациентов, ранее не получавших лечения, а также взрослых пациентов, получавших пегинферон (пег-ИФН), рибавирин и (или) софосбувир, с циррозом печени или без него

У 22 из приблизительно 2300 взрослых пациентов, принимавших препарат Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель в рамках клинических регистрационных исследований II и III фазы, была зарегистрирована вирусологическая неудача (2 инфицированы генотипом 1, 2 – генотипом 2, 18 – генотипом 3).

Из двух пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых была зарегистрирована вирусологическая неудача, у одного наблюдались возникшие в ходе лечения замены A156V в NS3 и Q30R/L31M/H58D в NS5A, а у второго – замена Q30R/H58D (в то время как замена Y93N наблюдалась на исходном уровне и после лечения) в NS5A.

У двух пациентов, инфицированных вирусом генотипа 2, не наблюдались замены в NS3 или NS5A, возникшие в ходе лечения (полиморфизм M31 в NS5A присутствовал до начала лечения и после лечения у обоих пациентов).

Среди 18 пациентов, инфицированных вирусом генотипа 3, получавших лечение препаратом Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель, у которых была зарегистрирована вирусологическая неудача, у 11 пациентов наблюдались замены Y56H/N, Q80K/R, A156G или Q168L/R в белке NS3, возникшие в ходе лечения. Замены A166S или Q168R присутствовали до начала лечения и после лечения у 5 пациентов. Возникшие в ходе лечения замены M28G, A30G/K, L31F, P58T или Y93H в NS5A наблюдались у 16 пациентов, а у 13 пациентов на исходном уровне и после лечения имелись замены A30K (n = 9) или Y93H (n = 5).

Исследования с участием взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени или без него, ранее получавших лечение ингибиторами протеазы NS3/4A или NS5A

У 10 из 113 пациентов, получавших препарат Мавирет в течение 12 или 16 недель в рамках исследования MAGELLAN-1, была зарегистрирована вирусологическая неудача.

Среди 10 пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых была зарегистрирована вирусологическая неудача, возникшие в ходе лечения замены

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

V36A/M, R155K/T, A156G/T/V или D168A/T в NS3 наблюдались у 7 пациентов. У 5 из 10 пациентов были выявлены комбинации V36M, Y56H, R155K/T или D168A/E в NS3 на исходном уровне и после лечения. У всех пациентов, инфицированных генотипом 1, у которых была зарегистрирована вирусологическая неудача, в NS5A наблюдалась одна или более аминокислотная замена L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, делеция P32, H58C/D или Y93H. Кроме того, у 7 пациентов на момент вирусологической неудачи наблюдались дополнительные замены M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D или Y93H в NS5A, возникшие в ходе лечения.

У 13 из 177 пациентов с хронической ВГС-инфекцией генотипа 1, которые имели опыт лечения ингибитором NS5A + софосбувир, получавших Мавирет в исследовании B16-439 в течение 12 или 16 недель, выявлена вирусологическая неудача. Все вирусологические неудачи были связаны с инфекциями генотипа 1a: 9 из 13 пациентов, получавших Мавирет в течение 12 недель, и 4 из 13 пациентов, получавших Мавирет в течение 16 недель. Среди 13 вирусологических неудач, связанных с проводимым лечением замены NS3 были выявлены у 4 пациентов: A156V (n = 2) или R155W + A156G (n = 2); 3 из этих 4-х пациентов также имели мутации Q80K до лечения и на момент вирусологической неудачи. 12 из 13 пациентов с вирусологическими неудачами исходно имели один или несколько полиморфизмов NS5A, обнаруженных в сигнатурных положениях аминокислот (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q или Y93H/N), и у 10 из 13 развились дополнительные замены NS5A (M28A/S/T [n = 3], Q30N [n=1], L31M/V [n = 2], P32del [n = 1], H58D [n = 4], E62D [n = 1]) на момент неэффективности лечения.

Влияние исходного полиморфизма аминокислот ВГС на терапевтический ответ

Был проведен сводный анализ данных для пациентов, ранее не получавших лечения, а также для пациентов, принимавших пег-ИФН, рибавирин и (или) софосбувир, получавших лечение препаратом Мавирет в рамках клинических исследований II и III фазы, с целью изучения связи между исходным полиморфизмом и исходом лечения и описания замен, обнаруженных после вирусологической неудачи. Исходный полиморфизм по отношению к подтип-специфической эталонной последовательности в положениях аминокислот 155, 156 и 168 в NS3 и 24, 28, 30, 31, 58, 92 и 93 в NS5A оценивали при пороге чувствительности 15 % с помощью секвенирования нового поколения. Исходный полиморфизм в NS3 был обнаружен у 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) и 2,9 % (1/34) пациентов, инфицированных ВГС 1, 2, 3, 4, 5 и 6-го генотипа соответственно. Исходный полиморфизм в NS5A был обнаружен у 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) и 54,1 % (20/37) пациентов, инфицированных ВГС 1, 2, 3, 4, 5 и 6-го генотипа соответственно.

Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6: исходные полиморфизмы в 1, 2, 4, 5 и 6-м генотипе не оказывали влияния на исход лечения.

Генотип 3: у пациентов, которые получали препарат в рекомендованном режиме (n = 313), наличие исходных полиморфизмов в NS5A (включая Y93H) или NS3 не оказывало

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

значимого влияния на исходы лечения. Все пациенты (15/15) с исходными мутациями Y93H и 77 % пациентов (17/22) с исходными мутациями A30K в NS5A достигли УВО12. Распространенность исходных мутаций A30K и Y93H составила 7,0 % и 4,8 % соответственно. Возможность оценки влияния исходных полиморфизмов в NS5A была ограничена у пациентов, ранее не получавших лечения с циррозом печени и пациентов, ранее получавших лечение, в связи с низкой распространенностью A30K (3,0 %, 4/132) или Y93H (3,8 %, 5/132).

Перекрестная резистентность

Данные *in vitro* указывают на то, что при большинстве связанных с резистентностью замен в NS5A в позициях аминокислот 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93, обеспечивающих резистентность к омбитасвиру, даклатасвиру, ледипасвиру, элбасвиру или велпатасвиру, чувствительность к пибрентасвиру сохраняется. Некоторые комбинации замен NS5A в этих положениях демонстрируют снижение чувствительности к пибрентасвиру. Глекапревир был полностью активен при связанных с резистентностью заменах в NS5A, в то время как пибрентасвир был полностью активен при связанных с резистентностью заменах в NS3. Глекапревир и пибрентасвир были полностью активны при заменах, связанных с резистентностью к нуклеотидным и ненуклеотидным ингибиторам NS5B.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет у здоровых участников исследований

	Глекапревир	**Пибрентасвир**
Абсорбция		
t_{max} (ч)[a] таблеток	5,0	5,0
t_{max} (ч)[a] гранул	3,0–4,0	3,0–5,0
Влияние пищи (по сравнению с приемом натощак)[b] при применении таблеток для взрослых	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Влияние пищи (по сравнению с приемом натощак)[b] при применении гранул	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
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	Выведение с желчью	Выведение с желчью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Период полувыведения ($t_{1/2}$) (ч) в равновесном состоянии	6–9	23–29
% выведения с мочой[c]	0,7	0
% дозы, выведенный с калом[c]	92,1[d]	96,6
Транспортировка		
Субстрат переносчика	P-gp, BCRP и OATP1B1/3	P-gp и не исключен BCRP

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

b. Средняя системная экспозиция при приеме с пищей со средним и высоким содержанием жиров.

c. Прием однократной дозы [^{14}C] глекапревира или [^{14}C] пибрентасвира в исследованиях массового баланса.

d. Окислительные метаболиты или их побочные продукты 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_{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. В популяционных фармакокинетических моделях, построенных для препарата Мавирет у пациентов с хроническим гепатитом С, равновесные значения AUC_{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 участниками (n = 230), у пациентов с ВГС без цирроза печени популяционная оценка $AUC_{24,ss}$ была аналогичной (10 % различие) для глекапревира и на 34 % ниже для пибрентасвира.

Линейность (нелинейность)

Значение AUC глекапревира возрастало более чем пропорционально дозе (при применении в дозе 1 200 мг 1 раз в сутки экспозиция была в 516 раз выше, чем при применении в дозе 200 мг 1 раз в сутки), что может быть связано с насыщением переносчиков захвата и эффлюкса.

Значение AUC пибрентасвира возрастало более чем пропорционально дозе при дозах до 120 мг (увеличение экспозиции более чем в 10 раз при применении в дозе 120 мг 1 раз в сутки по сравнению с дозой 30 мг 1 раз в сутки), однако при дозах не ниже 120 мг отмечалась линейная фармакокинетика. Нелинейное увеличение экспозиции при дозах до 120 мг может быть связано с насыщением эффлюксных переносчиков.

Биодоступность пибрентасвира при взаимодействии с глекапревиром становилась в 3 раза выше по сравнению с применением только пибрентасвира. В свою очередь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пибрентасвир оказывал меньшее влияние на биодоступность глекапревира при совместном назначении.

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 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 коррекция дозы препарата Мавирет не требуется. Результаты популяционного фармакокинетического анализа данных ВГС-инфицированных пациентов в возрасте от 12 до 88 лет указывают на то, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на эффект глекапревира и пибрентасвира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Раса/этническая принадлежность

Коррекция дозы препарата Мавирет в зависимости от расы или этнической принадлежности не требуется.

Пол

Коррекция дозы препарата Мавирет в зависимости от пола не требуется.

Дети

В исследованиях II и III фаз все рекомендованные дозы, рассчитывались в соответствии с массой тела, при этом экспозиция глекапревира и пибрентасвира у детей в возрасте от 3 до 12 лет была сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Мавирет доступен в виде таблеток для детей в возрасте от 12 до 18 лет или массой 45 кг и более. Гранулы не изучались у детей старше 12 лет. Таблетки и гранулы не взаимозаменяемы. Данные по фармакокинетике глекапревира и пибрентасвира у детей младше 3 лет и с массой тела менее 12 кг отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон К 28

D-альфа-токоферола макрогола сукцинат

Пропиленгликоля монокаприлат тип II (только в гранулах пибрентасвира, покрытых оболочкой)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия (только в гранулах глекапревира, покрытых оболочкой)

Натрия стеарилфумарат

Пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry® II, 32F240023) (только в гранулах глекапревира, покрытых оболочкой):

Гипромеллоза 2910

Лактозы моногидрат

Титана диоксид

Макрогол 3350

Краситель железа оксид красный

Пленочное покрытие Опадрай II желтый (Opadry® II, 32F220006) (только в гранулах пибрентасвира, покрытых оболочкой):

Гипромеллоза 2910

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактозы моногидрат

Титана диоксид

Макрогол 3350

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг глекапревира в гранулах, покрытых пленочной оболочкой, и по 20 мг пибрентасвира в гранулах, покрытых пленочной оболочкой, в саше из ПЭТ/алюминиевой фольги/полиэтилена.

Примечание: по 53 (номинальное количество) гранулы глекапревира и по 41 (номинальное количество) грануле пибрентасвира в одном саше.

По 28 саше вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке картонной. На пачку картонную может наноситься стикер для контроля первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1
Телефон: +7 495 258-42-77
Эл. почта: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ЭббВи»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2024 № 6918
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»
Телефон: +7 495 258-42-77
Эл. почта: pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

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/.