

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Мавирет

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ**

Мавирет

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ
НАИМЕНОВАНИЕ**

Глекапревир + Пибрентасвир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы, покрытые оболочкой, для детей

СОСТАВ**1 саше содержит:*****Гранулы глекапревира, покрытые оболочкой****Действующее вещество:* глекапревир 50,00 мг.*Вспомогательные вещества:* коповидон К 28, D-альфа-токоферола макрогола сукцинат, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, пленочное покрытие *Опадрай II розовый (Opadry® II, 32F240023):* гипромеллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 3350, краситель железа оксид красный.***Гранулы пибрентасвира, покрытые оболочкой****Действующее вещество:* пибрентасвир 20,00 мг.*Вспомогательные вещества:* коповидон К 28, D-альфа-токоферола макрогола сукцинат, пропиленгликоля монокаприлат тип II, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат, пленочное покрытие *Опадрай II желтый (Opadry® II, 32F220006):* гипромеллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 3350, краситель железа оксид желтый.

ОПИСАНИЕ

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

КОД АТХ

J05AP57

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика*****Механизм действия***

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

Глекапревир

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

Пибрентасвир

Пибрентасвир является пангенотипным ингибитором белка NS5A вируса гепатита С, который необходим для репликации вирусной 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 EC_{50} глекапревира и пибрентасвира против полноразмерных или гибридных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A из лабораторных штаммов, приведены в таблице 1.

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

Подтип ВГС	EC ₅₀ глекапревира, нМ	EC ₅₀ пибрентасвира, нМ
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	Н/П	0,0014
6a	0,86	0,0028

Н/П — неприменимо

Активность глекапревира *in vitro* также изучали в ходе биохимической оценки, которая показала относительно низкие значения IC₅₀ у различных генотипов.

Значения EC₅₀ глекапревира и пибрентасвира против гибридных репликаонов, кодирующих NS3 или NS5A из клинических изолятов, приведены в таблице 2.

Таблица 2. 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 , нМ (диапазон)	Количество клинических изолятов	Медиана EC ₅₀ , нМ (диапазон)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	Н/П	Н/П	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	Н/П	Н/П	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	Н/П	Н/П	1	0,0008
6p	Н/П	Н/П	1	0,0005

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 3а, 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 3а аминокислотные замены A30K или Y93N не влияют на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1а и 3а (включая A30K+Y93N в генотипе 3а) 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 3а.

Данные клинических исследований

Исследования у пациентов, ранее не получавших лечения, а также взрослых пациентов, получавших пегинферон (пегИФН), рибавирин (РБВ) 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 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 В16-439 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 вируса гепатита С на терапевтический ответ

Был проведен сводный анализ данных для пациентов, ранее не получавших лечения, а также для пациентов, принимавших пегилированный интерферон, 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 вирусом гепатита С 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 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.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет приведены в таблице 3.

Таблица 3. Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет у здоровых участников исследований

	Глекапревир	Пибрентасвир
Всасывание		
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 натошак) ^b при применении таблеток для взрослых	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Влияние пищи (по сравнению с приемом натошак) ^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
Выведение		
Основной путь выведения	Выведение с желчью	Выведение с желчью
$t_{1/2}$ (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 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 (¹⁴C) глекапревира или (¹⁴C) 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 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 4800 и 1430 нг·ч/мл у пациентов без цирроза печени (N = 1804) и 10 500 и 1530 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 1200 мг 1 р/сут экспозиция была в 516 раз выше, чем при применении в дозе 200 мг 1 р/сут), 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 р/сут по сравнению с дозой 30 мг 1 р/сут), 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 пибрентасвир оказывал меньшее влияние на биодоступность глекапревира при совместном назначении.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Раса/этническая принадлежность

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

Пол

Коррекции дозы препарата Мавирет в зависимости от пола не требуется.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции 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.

Применение у детей

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 взрослых пациентов. Мавирет доступен в виде таблеток для детей в возрасте от 12 до 18 лет или весом более 45 кг. 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.

Нарушения 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 $\leq 18\%$). 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, 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.

Нарушения функции печени

При приеме рекомендованной дозы значение AUC глекапревира у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по шкале Чайлд-Пью было на 33 % выше, класса В – на 100 % выше, а класса С – в 11 раз выше, чем у пациентов без ВГС с нормальной функцией печени. Значение AUC пибрентасвира не менялось у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по шкале Чайлд-Пью и было на 26 % выше у пациентов с печеночной недостаточностью класса В и на 114 % – класса С. 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.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Лечение хронического гепатита С у детей с 3 до 12 лет с массой тела от 12 кг до 45 кг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к глекапревиру, пибрентасвиру или к любому из вспомогательных веществ.
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью), см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства», «Особые указания».
- Совместное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие этинилэстрадиол, мощные индукторы Р-гликопротеина (Р-gp) и СYP3A (рифампицин, карбамазепин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон), (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 3 лет или масса тела менее 12 кг.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Мавирет следует применять с осторожностью со следующими препаратами: дигоксин, правастатин, розувастатин, флувастатин, питавастатин, такролимус.

Препарат Мавирет не рекомендуется применять одновременно со следующими препаратами: окскарбазепин, эсликарбазепин, лумакафтор, кризотиниб, эфавиренз, дарунавир, лопинавир/ритонавир, ловастатин, циклоспорин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Мавирет не рекомендуется пациентам с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении глекапревира или пибрентасвира у беременных женщин отсутствуют или их 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.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли глекапревир или пибрентасвир в грудное молоко. 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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Лечение препаратом Мавирет должно начинаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с ВГС.

Дозы

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 4 и 5. Количество саше и доз на основании массы тела детей приведено в таблице 6. Все саше, составляющие суточную дозу, следует принимать вместе во время еды 1 раз в сутки.

Таблица 4. 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 5. 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) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
Генотип 3	Предшествующая терапия, следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или	16 недель	16 недель

	пегилированный интерферон) + рибавирин + софосбувир; софосбувир + рибавирин.		
--	---	--	--

1. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую ледипасвир и софосбувир или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином.
2. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую симепревивр и софосбувир, или симепревивр, боцепревивр, или телапревивр с пегилированным интерфероном или рибавирином.

Таблица 6. 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 р/сут (глекапревивр + 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. инструкцию по применению на препарат Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг).

Дополнительные сведения как принимать препарат см. ниже в подразделе «Способ применения», а помимо этого, пошаговая инструкция представлена в конце данного документа.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата Мавирет 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.

Нарушения функции почек

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

свойства»).

Нарушения функции печени

У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Мавирет не требуется. Препарат Мавирет не рекомендуется пациентам с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени или почек

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

Пациенты с сопутствующей инфекцией ВИЧ-1

Рекомендации по дозам см. в таблицах 4 и 5. Рекомендации по совместному применению препарата Мавирет с препаратами для терапии ВИЧ см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Применение у детей

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 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 «Фармакологические свойства»).

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 (арахисовое масло, 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.

Подробная пошаговая инструкция по применению препарата представлена в конце данного документа.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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 Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота $\geq 10\%$) были головные боли 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.

Сводная таблица нежелательных реакций

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение препаратом Мавирет. Ниже приведен список нежелательных реакций, сгруппированных согласно классу систем органов и по частоте встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не поддается оценке на основании имеющихся данных).

Таблица 7. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Мавирет

Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Нечасто</i>	Ангионевротический отек
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Очень часто</i>	Головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
<i>Часто</i>	Диарея, тошнота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Частота неизвестна</i>	Зуд
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
<i>Очень часто</i>	Утомляемость
<i>Часто</i>	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 вирусом гепатита С 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 1, 2, 3, 4 или 6-го генотипов без цирроза печени (исследование MAGELLAN-2). Общий профиль безопасности 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.

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, для детей, 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 (побочные реакции: 3,8% против 0%, 3,8% против 0% и 7,5% против 2,1% соответственно).

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Наибольшая документально подтвержденная доза, принятая здоровыми добровольцами, составила 1200 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 ($> 5 \times \text{ВГН}$) 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. В случае передозировки необходимо контролировать состояние пациента на предмет каких-либо признаков и симптомов токсичности (см. раздел «Побочное действие»). Немедленно должно быть начато соответствующее симптоматическое лечение. Глекапревир и пибрентасвир в незначительной мере удаляются путем гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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 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 и OATP1B1/3 см. в таблице 8. Для других субстратов P-gp, BCRP или OATP1B1/3 может потребоваться корректировка дозы.

Глекапревир и пибрентасвир — это слабые ингибиторы изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A и уридин-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1 *in vivo*. Клинически значимого увеличения системного воздействия чувствительных субстратов CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтеgravир) при одновременном приеме с препаратом Мавирет не наблюдалось.

Применение глекапревира и пибрентасвира ингибирует помпу, выводящую желчные кислоты (BSEP) *in vitro*.

Не ожидается клинически значимого ингибирования субстратов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1

и МАТЕ2К.

Пациенты, которые применяют 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

Совместный прием с мощными индукторами Pgp/CYP3A

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

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, эсикарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Одновременное применение с умеренными индукторами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

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, дронедазон, 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 8 ниже 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 (C_{max} , AUC и

C_{\min}) глекапревира, пибрентасвира и сопутствующего лекарственного препарата (\uparrow = увеличение более чем на 25 %, \downarrow = снижение более чем на 20 %, \leftrightarrow = 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 8. 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	\uparrow лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Коррекции дозы не требуется.
	\uparrow лозартан-карбоновая кислота	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Валсартан 80 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3)	\uparrow валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Коррекции дозы не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дигоксин 0,5 мг однократно (ингибирование P-gp)	\uparrow дигоксин	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Рекомендуется соблюдать осторожность и контролировать терапевтическую концентрацию дигоксина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатран этексилат 150 мг однократно (ингибирование P-gp)	\uparrow дабигатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Совместное использование противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки (индукция P-gp/CYP3A)	\downarrow глекапревир	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, поэтому совместный прием этих препаратов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).
	\downarrow пибрентасвир	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не изучено. Ожидаемый результат: \downarrow глекапревир и \downarrow пибрентасвир				
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Рифампицин 600 мг однократно (ингибирование OATP1B1/3)	\uparrow глекапревир	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Совместное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	\leftrightarrow пибрентасвир	\leftrightarrow	\leftrightarrow	--	
Рифампицин 600 мг один раз в сутки ^a (индукция P-gp/BCRP/CYP3A)	\downarrow глекапревир	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	\downarrow 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	\uparrow ЭЭ	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Совместное применение препарата Мавирет с препаратами,
	\uparrow норэргестромин	\leftrightarrow	1,44	1,45	

в сутки			(1,34, 1,54)	(1,33, 1,58)	содержащими этинилэстрадиол, противопоказано из-за риска повышения активности АЛТ (см. раздел «Противо- показания»).
	↑ 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)	При применении левоноргестрела, норэтиндрона или норгестимата в качестве контрацептивного средства на основе прогестагена корректировки дозы не требуется.
	↑ норгестрел	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>) (индукция P-gp/СУР3А)	Не изучено. Ожидаемый результат: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир			Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, поэтому совместный прием этих препаратов противопоказан (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)	Совместное применение препарата Мавирет с атазанавиром противопоказано из-за риска повышения активности АЛТ (см. раздел «Противо- показания»).
	↑ 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)	Совместное применение с дарунавиром не рекомендуется.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Эфавиренз/эмтрицитаби н/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)	Совместное 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	↔	↔	↔	Коррекции 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)	Совместное 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)	Коррекции 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)	--	Коррекции 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)	--	Совместное применение с аторвастатином и симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↑ симвастатиновая кислота	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
Симвастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ симвастатин	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	Совместное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в сутки, и пациенты должны находиться под наблюдением.
	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	
Ловастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ ловастатиновая кислота	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	Рекомендуется соблюдать осторожность. Доза правастатина не должна превышать 20 мг в сутки, а доза розувастатина не должна превышать 5 мг в сутки.
	↑ правастатин	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	
Правастатин 10 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастатином, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении. Рекомендуется применение статина в низкой дозе в начале лечения ПППД.
Розувастатин 5 мг 1 раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, BCRP)	Не изучено. Ожидаемый результат: ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				
Флувастатин, питавастатин					
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин 100 мг однократно	↑ глекапревир ^с	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
	↑ пибрентасвир	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Циклоспорин 400 мг однократно	↑ глекапревир	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Если избежать одновременного применения препаратов
	↑ пибрентасвир	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	

					невозможно, применение допускается, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски при тщательном клиническом наблюдении.
Такролимус 1 мг однократно (ингибирование CYP3A4/P-gp)	↑ такролимус	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Мавирет и такролимуса. Возможно увеличение концентрации такролимуса. Поэтому рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса и соответствующая корректировка дозы.
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ					
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки (повышает значение pH в желудке)	↓ глекапревир	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Коррекции 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 совместном 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

- Влияние рифампицина на глекапревир и пибрентасвир через 24 часа после приема последней дозы рифампицина.
- Сообщалось о влиянии атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.
- 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реактивация вирусного гепатита В

Во время или после лечения противовирусными препаратами прямого действия сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, 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.

Нарушения функции печени

Препарат Мавирет не рекомендуется пациентам с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», и «Фармакологические свойства»).

Лекарственное взаимодействие

Не рекомендуется одновременно применять препарат Мавирет с некоторыми лекарственными препаратами (подробности см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Лактоза

В состав гранул препарата Мавирет входит лактоза. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Пропиленгликоль

Мавирет содержит 4 мг пропиленгликоля в каждом саше.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Мавирет не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортными средствами и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Гранулы, покрытые оболочкой, для детей, 50 мг + 20 мг.

По 50 мг глекапревира в гранулах, покрытой 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 60 саше вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. На пачку картонную может наноситься стикер для контроля первого вскрытия.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ЭббВи», Россия
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008048-180422

СОГЛАСОВАНО

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

ЭббВи Инк., США

1 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США

AbbVie Inc., USA

1 N Waukegan Rd, North Chicago, Illinois (IL) 60064, USA

Фасовщик (первичная упаковка)

ЭббВи С.Р.Л., Италия

С.Р. 148, Понтина 52 км снк, Камповерде ди Априлия 04011 – Априлия (ЛТ), Италия

AbbVie S.R.L., Italy

S.R.148 Pontina 52 km snc – Campoverde di Aprilia 04011 - Aprilia (LT) Italy

Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества

ЭббВи С.Р.Л., Италия

С.Р. 148, Понтина 52 км снк, Камповерде ди Априлия 04011 – Априлия (ЛТ), Италия

AbbVie S.R.L., Italy

S.R.148 Pontina 52 km snc – Campoverde di Aprilia 04011 - Aprilia (LT) Italy

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,

тел./факс (4942) 650-806

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Старший специалист по регуляторным вопросам

ООО «ЭббВи», Россия

CCDS05151019



Крупнова П.А.

**Инструкция по применению
Мавирет, гранулы, покрытые оболочкой, для детей 50 мг + 20 мг**

**Пожалуйста, прочитайте данную инструкцию целиком перед применением препарата
Мавирет, гранулы, покрытые оболочкой, для детей.**

Шаг 1. Возьмите саше в количестве, указанном лечащим врачом ребенка.

Возьмите необходимое количество саше в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Масса тела (кг)	Количество саше в день	Приблизительное количество еды
от 12 до 20 кг	3 саше	Приблизительно 1-2 чайные ложки (5 - 10 мл) рекомендованной еды, перечисленной в шаге 2
от 20 до 30 кг	4 саше	
от 30 до 45 кг	5 саше	

При массе тела ребенка 45 кг и выше проконсультируйтесь с лечащим врачом ребенка по поводу возможности приема препарата Мавирет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг.

Не применяйте более 5 саше за один приём.

Шаг 2. Выберите пищу, подходящую для смешивания с гранулами Мавирет

Следует выбирать пищу, которая не соскальзывает с ложки и имеет мягкую консистенцию, низкое содержание воды и которую можно проглотить без разжевывания.

Примеры рекомендуемых продуктов:

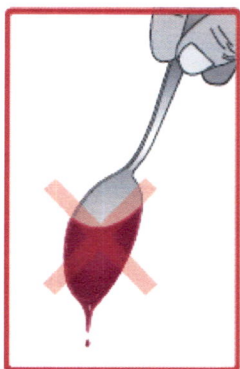


- ✓ Греческий йогурт
- ✓ Мягкий или творожный сыр
- ✓ Арахисовое масло
- ✓ Шоколадно-ореховая паста
- ✓ Густой джем
- ✓ Другие виды продуктов, которые не соскальзывают с ложки

Примечание: помимо продуктов, используемых для смешивания с гранулами, препарат Мавирет также следует применять

одновременно или сразу после приема пищи. Продукты, с которыми смешивают гранулы, не заменяют полноценный прием пищи, с которыми следует совмещать применение препарата Мавирет.

Не следует использовать продукты, которые могут стекать с ложки, так как препарат быстро растворяется, имеет горький вкус и становится менее эффективным. **Не следует использовать** продукты, которые могут вызвать аллергическую реакцию у ребенка.



Примеры продуктов, которые **не** рекомендованы для использования:

- ✗ Жидкая или водянистая пища
- ✗ Яблочный соус
- ✗ Еда или жидкости, которые подверглись подогреву или заморозке
- ✗ Хлеб или другие продукты, которые нужно жевать
- ✗ Другие виды йогурта, помимо греческого
- ✗ Детское питание
- ✗ Пища, которая может стекать с ложки

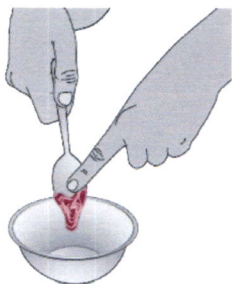
Подробную информацию о подходящих продуктах вы можете получить у лечащего врача ребенка.

Шаг 3. Подготовьте все необходимое

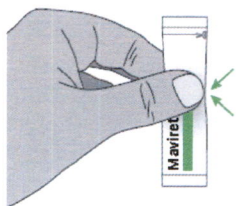
Поместите следующие предметы на чистую плоскую поверхность:

- Упаковка с саше
- Мягкая пища
- Посуда для смешивания
- Чайная ложка
- Ножницы

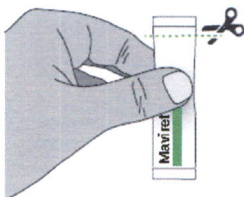


Шаг 4. Отмерьте порцию еды

- Поместите небольшое количество мягкой еды (1–2 чайных ложки или 5–10 мл) в посуду.
- Гранулы в саше очень маленькие, поэтому следует сначала поместить еду в посуду, а затем высыпать гранулы.

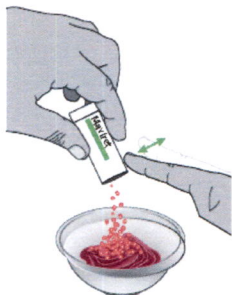
Шаг 5. Подготовьте саше

- Найдите пунктирную линию в верхней части саше.
- Держите саше прямо и постучите по верхней части саше. Продолжайте постукивать, пока все гранулы не переместятся в нижнюю часть саше.
- Прощупайте верхнюю часть саше, чтобы убедиться, что все гранулы находятся в нижней части.

Шаг 6. Срежьте верхнюю часть саше

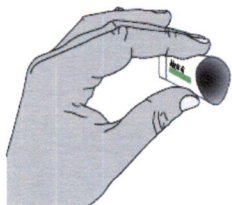
- Сожмите саше посередине, над гранулами.
- Срежьте ножницами верхнюю часть саше.

Осторожно: гранулы очень маленькие и легко могут высыпаться.

Шаг 7. Высыпьте содержимое саше

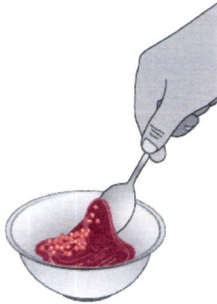
- Убедитесь, что саше полностью открыто.
- Аккуратно высыпьте все гранулы из саше в посуду с едой.
- Постучите по саше, чтобы высыпать все гранулы.
- Повторите те же шаги с остальными саше, необходимыми для приема суточной дозы.

Цвет гранул розовый и желтый.

Шаг 8. Проверьте саше

Проверьте, не осталось ли гранул внутри саше.

Не оставляйте гранулы внутри, иначе препарат не будет достаточно эффективным, если ребенок примет не всю дозу.

Шаг 9. Смешайте

- Аккуратно перемешайте чайной ложкой гранулы с едой.
- **Не** разламывайте гранулы. После разламывания гранулы имеют горький вкус.
- **Не** следует хранить смесь, необходимо сразу дать ее ребенку.

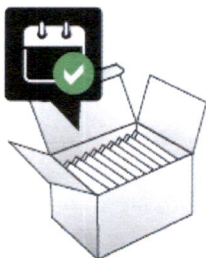
Спустя 5 минут после приготовления смесь может иметь горький привкус.

Спустя 15 минут после приготовления препарат может быть менее эффективным. Следует выбросить смесь и приготовить новую.

Шаг 10. Дайте ребенку лекарство

- Зачерпните небольшое количество смеси чайной ложкой.
- Проследите, чтобы ребенок проглотил смесь, не разжевывая.
- Убедитесь, что ребенок съел смесь целиком.
- Если остались гранулы, добавьте еще еду и смешайте. Затем закончите прием препарата.
- Убедитесь, что ребенок принял полную дозу препарата.

⚠ В случае пропуска приема препарата см. информацию в разделе «Способ применения и дозы».

Шаг 11. Подготовьтесь к завтрашнему приему препарата

Проверьте, достаточно ли у вас саше для следующего приема препарата Мавирет ребенком.

Для повторного приобретения препарата или обновления рецепта обратитесь к лечащему врачу ребенка.