

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004804 - 130418

СЕРТИФИЦИРОВАНО

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Действующие вещества: глекапревир 100,0 мг, пибрентасвир 40,0 мг

Вспомогательные вещества: коповидон К 28, D-альфа-токоферола макрогола сукцинат, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, пропиленгликоля монокаприлат тип II; *пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry® II 32F240023):* гипромеллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 3350, железа оксид красный.

ОПИСАНИЕ

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

КОД АТХ

Не присвоен.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

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

Глекапревир

Глекапревир представляет собой ингибитор протеазы вируса гепатита С (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. В биохимических исследованиях глекапревир ингибировал протеолитическую активность рекомбинантных протеаз вируса гепатита С NS3/4A из клинических изолятов вируса генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями IC₅₀ от 3,5 до 11,3 нМ.

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 характера лекарственной резистентности.

Противовирусная активность

Значения EC₅₀ глекапревира и пибрентасвира против полноразмерных или гибридных репликонов, кодирующих NS3 или NS5A из лабораторных штаммов, представлены в таблице 1.

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

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

Активность *in vitro*

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

Резистентность

В культуре клеток

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

Замены, значимые для класса ингибиторов протеазы ВГС, в положениях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 в белке NS3 не оказывают влияния на активность глекапревира. Для генотипа 2 аминокислотные замены в NS3 в положении 168 не оказывают влияния, в то время как некоторые замены в положении 168 вызывают снижение чувствительности к глекапревиру до 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижение чувствительности более чем в 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 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 замены в аминокислотах A30K или Y93H не влияют на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1а и 3а (включая A30K+Y93H в генотипе 3а) демонстрируют снижение чувствительности к пибрентасвиру.

Применение у детей

Нет данных о применении препарата у детей.

Применение у пациентов пожилого возраста

В клинические исследования препарата Мавирет были включены 328 пациентов в возрасте 65 лет и старше (13,8 % от общего числа пациентов). Частота достижения вирусологического ответа в группе пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет представлены в таблице 3.

Таблица 3. Фармакокинетические свойства компонентов препарата Мавирет у здоровых добровольцев

	Глекапревир	Пибрентасвир
Всасывание		
T_{max} (ч) ^a	5,0	5,0
Влияние пищи (по сравнению с приемом натощак) ^b	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Распределение		
% связывания с белками плазмы	97,5	> 99,9
Коэффициент распределения кровь/плазма	0,57	0,62
Биотрансформация		
Метаболизм	вторичный	отсутствует
Выведение		
Основной путь выведения	с желчью	с желчью
$t_{1/2}$ (ч) в равновесном состоянии	6–9	23–29
% выведения с мочой ^c	0,7	0
% выведения с калом ^c	92,1 ^d	96,6
Клеточный транспорт		
Субстрат для транспортера	Р-гликопротеин, BCRP и OATP1B1/3	Р-гликопротеин и не исключая BCRP

- a. Медиана T_{max} у здоровых добровольцев после приема однократной дозы глекапревира и пибрентасвира
 b. Среднее системное воздействие 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 продукты обмена составляли 26 % радиоактивной дозы. Метаболиты глекапревира в плазме не наблюдались.

У пациентов с хроническим гепатитом С без цирроза, после 3 дней монотерапии либо только глекапревиром 300 мг в день (N=6) или только пибрентасвиром 120 мг в день (N=8), геометрическое среднее значения AUC_{24} составило 13600 нг·ч/мл для глекапревира и 459 нг·ч/мл для пибрентасвира. Оценка фармакокинетических параметров с использованием популяционных фармакокинетических моделей имеет присущую им неопределенность из-за нелинейности дозы и перекрестного взаимодействия между глекапревиром и пибрентасвиром. Основываясь на популяционной фармакокинетической модели для препарата Мавирет при хроническом гепатите С, установившиеся значения AUC_{24} для глекапревира и пибрентасвира были 4800 и 1430 нг·ч/мл у пациентов без цирроза (N=1804), и 10500 и 1530 нг·ч/мл у пациентов с циррозом печени (N=280), соответственно. По сравнению со здоровыми пациентами (N=230), популяционные оценки $AUC_{24, ss}$ были аналогичны (разница в 10 %) для глекапревира и на 34 % ниже для пибрентасвира у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С без цирроза.

Линейность / нелинейность

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

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

Биодоступность пибрентасвира при взаимодействии с глекапревиром составляет в 3 раза выше по сравнению с применением только пибрентасвира. У глекапревира наблюдалось меньшее влияние пибрентасвира.

Особые группы пациентов

Раса/этническая принадлежность

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

Пол/масса тела

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы препарата Мавирет не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ ВГС-инфицированных пациентов в возрасте от 18 до 88 лет показал, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на действие глекапревира и пибрентасвира.

Пациенты с нарушением почечной функции

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 несвязанных глекапревира и пибрентасвира может иметь место более выраженный рост AUC.

В целом, изменения воздействия препарата Мавирет у ВГС-инфицированных пациентов с нарушением функции почек на диализе или без него, не были клинически значимыми.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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, воздействие глекапревира было примерно в 2 раза выше, а пибрентасвира — аналогичным таковому 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 взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ.
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью), см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика».
- Совместное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие эстрадиол, сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A, например, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин, примидон, (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Мавирет не рекомендуется применять совместно с омепразолом (40 мг), дарунавиром/ритонавиром, эфавирензом, лопинавиром/ритонавиром, ловастатином, циклоспорином (>100 мг в день).

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

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

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

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли глекапревир или пибрентасвир с грудным молоком. Доступные данные исследований фармакокинетики у животных показали экскрецию глекапревира и пибрентасвира с молоком, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных и детей первого года жизни. Должно быть принято решение либо прекратить грудное вскармливание, либо прекратить терапию препаратом Мавирет или воздержаться от нее, принимая во внимание соотношение пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

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

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

Дозы

Рекомендуемая доза препарата Мавирет составляет 300 мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды.

В таблицах 1 и 2 представлена рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Мавирет на основе данных, полученных на популяции пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, с компенсированным циррозом печени или без него.

Таблица 1. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших лечение

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1–6	8 недель	12 недель

Таблица 2. Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном (пег-ИНФ)+рибавирин (совместно с софосбувиром или без него) или софосбувир+рибавирин

Популяция пациентов**	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1, 2, 4–6	8 недель	12 недель
ГТ 3	16 недель	16 недель

Для пациентов, которые не ответили на предшествующую схему терапии, включающую ингибиторы NS5A и/или NS3/4A см информацию в разделе «Особые указания».

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата Мавирет его можно осуществить в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема препарата Мавирет

прошло более 18 часов, **не** следует принимать пропущенную дозу, а следующую дозу следует принять в обычное время по расписанию. Не следует принимать двойную дозу препарата.

Если в течение 3 часов после приема препарата Мавирет произошла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла позднее 3 часов после применения препарата Мавирет, то прием дополнительной дозы не требуется.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекция дозы препарата Мавирет не требуется.

Пациенты с нарушенной функцией почек

У пациентов почечной недостаточности, включая пациентов на диализе, коррекция дозы препарата Мавирет не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Мавирет не требуется. Препарат Мавирет не рекомендуется назначать пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения препарата Мавирет у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Пациенты после трансплантации печени

Пациентам после трансплантации печени препарат Мавирет необходимо применять в течение как минимум 12 недель (см. раздел «Особые указания»).

Следует рассмотреть увеличение продолжительности терапии (в течение 16 недель) у пациентов с генотипом 3, которые ранее получали терапию пег-ИФН + рибавирин (совместно с софосбувиром или без него) или софосбувир + рибавирин.

Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1

Следует выполнять рекомендации, указанные в Таблице 1 и 2. Рекомендации по дозированию препарата Мавирет при совместном применении с препаратами для терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

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 исследований фазы 2 и 3, в

которых участвовали около 2 300 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.

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 определяется следующим образом: очень часто ($> 1/10$), часто (от $>1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $> 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $>1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Мавирет

Частота развития	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота, диарея
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
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 (стадия 4 или стадия 5, включая пациентов на диализе) и хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированной печеночной недостаточностью (с циррозом печени или без него) была оценена на 104 пациентах. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с тяжелым нарушением функции почек были кожный зуд (17 %) и утомляемость (12 %).

Оценка безопасности у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1

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

Повышение уровня билирубина в сыворотке крови

У 1,3 % пациентов наблюдалось повышение уровня общего билирубина как минимум в 2 раза выше верхней границы нормы, что было связано с глекапревир-опосредованным ингибированием белков-переносчиков билирубина и метаболизма билирубина. Повышение уровня билирубина было бессимптомным, временным и обычно возникало на ранней стадии лечения. Повышение уровня билирубина возникало преимущественно за счет непрямой фракции и не было ассоциировано с повышением уровня АЛТ. Прямая гипербилирубинемия наблюдалась у 0,3 % пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Наибольшая задокументированная доза, принятая здоровыми добровольцами, составила 1200 мг один раз в день в течение 7 дней для глекапревира и 600 мг один раз в день в течение 10 дней для пибрентасвира. Бессимптомное повышение АЛТ в сыворотке (>5 раз ВГН) наблюдалось у 1 из 70 здоровых добровольцев после приема нескольких доз глекапревира (700 мг или 800 мг) 1 раз в день в течение ≥ 7 дней. В случае передозировки, необходимо контролировать состояние пациента на наличие признаков токсического поражения (см. раздел «Побочное действие»). Соответствующее симптоматическое лечение должно быть начато немедленно. Гемодиализ в незначительной степени способствует выделению из организма глекапревира и пибрентасвира.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Возможное влияние препарата Мавирет на другие лекарственные препараты

Глекапревир и пибрентасвир — это ингибиторы Р-гликопротеина (P-GP), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органические анионы (OATP) 1B1/3.

Одновременное применение с препаратом Мавирет может привести к повышению концентрации в плазме препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина (дабигатрана этексилат, дигоксин), BCRP (розувастатин) или OATP1B1/3 (аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). См. рекомендации по лекарственному взаимодействию с чувствительными субстратами Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 в

таблице 1. Для других субстратов Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 может потребоваться коррекция дозы.

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

Применение глекапревира и пибрентасвира ингибирует помпу, экспортирующую 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 MATE2K.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

На фоне лечения препаратом Мавирет может наступить изменение функции печени, поэтому рекомендуется тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

Потенциальное влияние других лекарственных препаратов на препарат Мавирет

Совместный прием с сильными индукторами Р-гликопротеина/CYP3A

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

Применение препарата Мавирет одновременно с лекарственными препаратами, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и CYP3A, может вызвать снижение концентрации глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (окскарбазепин, эсикарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Одновременное применение с умеренными индукторами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Глекапревир и пибрентасвир являются субстратами эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и (или) BCRP. Глекапревир также является субстратом транспортеров печеночного захвата OATP1B1/3. Применение препарата Мавирет одновременно с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP

(циклоспорин, кобицистат, дронедазон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир), может замедлить выведение глекапревира и пибрентасвира и может вызвать повышение экспозиции противовирусных препаратов в плазме крови. Лекарственные препараты, являющиеся ингибиторами ОАТР1В1/3 (элвитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир), могут вызвать повышение системной концентрации глекапревира.

Установленные и другие потенциально возможные лекарственные взаимодействия

В таблице 1 приведено влияние отношения средних значений, вычисленных методом наименьших квадратов (90-процентный доверительный интервал) на концентрацию препарата Мавирет и сопутствующих лекарственных препаратов. Направление стрелки указывает направление изменения воздействия (C_{max} и AUC) глекапревира, пибрентасвира и сопутствующего лекарственного препарата (↑ — увеличение более чем на 25 %, ↓ — снижение более чем на 20 %, ↔ — нет изменения (снижение на менее или равно 20 % или увеличение на менее или равно 25 %)).

Таблица 1. Взаимодействия между препаратом Мавирет и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты по терапевтическим областям / возможным механизмам взаимодействия	Влияние на концентрацию лекарственного препарата	C_{max}	AUC	C_{min}	Клинически значимые комментарии
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II					
Лозартан 50 мг однократно	↑ лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	—	Коррекция дозы не требуется.
	↑ лозартан карбоновая кислота	2,18 (1,88, 2,53)	↔	—	
Валсартан 80 мг однократно (ингибирование ОАТР1В1/3)	↑ валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	—	Коррекция дозы не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ					
Дигоксин 0,5 мг однократно (ингибирование Р-гликопротеина)	↑ 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 Р-гликопротеина)	↑ дабигатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	—	Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					

Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки (индукция Р- гликопротеина /CYP3A)	↓ глекапревир	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	—	Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, и поэтому оно противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
	↓ пибрентасвир	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	—	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не изучено. Ожидается: ↓ 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 «Противопоказания»).
	↔ пибрентасвир	↔	↔	—	
Рифампицин 600 мг один раз в сутки ^а (индукция Р- гликопротеина /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 один 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 с содержанием этинилэстрадиола противопоказано из-за риска увеличения уровня АЛТ (см. раздел «Противопоказания»).
	↑ норэргестромин	↔	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 один раз в сутки	↑ ЭЭ	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	При применении ловоноргестрела, норэтиндрона или норгестимата в качестве контрацептивного средства на основе прогестагена коррекция 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 (Hypericum perforatum) (индукция Р- гликопротеина /CYP3A)	Не изучено. Ожидается: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				Одновременное применение может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет, и поэтому оно противопоказано (см раздел Противопоказания).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ					
Атазанавир + ритонавир 300/100 мг один раз в сутки ^б	↑ 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 увеличения уровня АЛТ (см. раздел «Противопоказания»).
	↑ пибрентасвир	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Дарунавир + ритонавир 800/100 мг один 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 /	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Одновременное применение с эфавирензом может

тенофовир дизопроксил-фумарат 600 / 300 / 200 мг один раз в сутки	Влияние эфавиренза/эмтрицитабина/ТДФ на глекапревир и пибрентасвир не оценивалось в данном исследовании, но воздействие глекапревира и пибрентасвира было значительно ниже, чем в других исследованиях подобных доз.				привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет и не рекомендуется. Не ожидается клинически значимого взаимодействия препарата Мавирет с тенофовира дизопроксила фумаратом.	
Элвитегравир / кобицистат / эмтрицитабин / тенофовира алафенамид (Ингибирование Р- гликопротеина, BCRP и ОАТР кобицистатом, ингибирование ОАТР 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 день (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 ВИЧ-ИНФЕКЦИИ						
Софосбувир 400 мг однократно (ингибирование Р- гликопротеина /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 один раз в сутки (ингибирование ОАТР1В1/3, Р- гликопротеина, BCRP, СУР3А)	↑ аторвастатин	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	—	Одновременное применение препарата Мавирет и симвастатина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)	
Симвастатин 5 мг один раз в сутки (ингибирование ОАТР1В1/3, Р- гликопротеина, BCRP)	↑ симвастатин	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	—		
	↑ симвастатиновая кислота	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	—		
Ловастатин 10 мг один раз в сутки (ингибирование ОАТР1В1/3, Р- гликопротеина, BCRP)	↑ ловастатин		↔	1,70 (1,40, 2,06)	Одновременное применение не рекомендуется. При применении ловастатина доза не должна превышать 20 мг в день, а пациенты должны находиться под наблюдением.	
	↑ ловастатиновая кислота	5,73 (4,65, 7,07)		4,10 (3,45, 4,87)		

Правастатин 10 мг один 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 один раз в сутки (ингибирование OATP1B1/3, BCRP)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	—	
Флувастатин, питавастатин	Не изучено. Ожидается: ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастатином, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении. Рекомендуется применение статина в низкой дозе при начале лечения ПППД.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
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 для лечения пациентов, которым требуется прием стабильной дозы циклоспорина > 100 мг в сутки. Если избежать одновременного применения препаратов невозможно, применение допустимо, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски по результатам тщательного клинического наблюдения.
	↑ 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 невозможно, применение допустимо, если польза лечения перевешивает связанные с ним риски по результатам тщательного клинического наблюдения.
	↑ пибрентасвир	↔	1,93 (1,78, 2,09)	—	
Такролимус 1 мг однократно (ингибирование CYP3A4/P- гликопротеина)	↑ такролимус	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	—	Препарат Мавирет в сочетании с такролимусом следует принимать с осторожностью. Возможно увеличение концентрации такролимуса. Следовательно, рекомендуется мониторинг концентрации такролимуса и соответствующая коррекция дозы.
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА					
Омепразол 20 мг один раз в сутки (повышает значение pH в желудке)	↓ глекапревир	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	—	Одновременное применение с омепразолом в дозе 40 мг один раз в сутки может привести к снижению терапевтического эффекта препарата Мавирет и не рекомендовано.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	—	
Омепразол 40 мг один раз в сутки (за час до приема пищи)	↓ глекапревир	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	—	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	—	
Омепразол 40 мг один раз в сутки ежедневно (вечером, отдельно от приема)	↓ глекапревир	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	—	
	↔	↔	↔	—	

пищи)	пибрентасвир			
АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К				
АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К	Не изучено.		Со всеми антагонистами витамина К рекомендуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменениями функции печени во время терапии препаратом Мавирет.	

ПППД — противовирусный препарат прямого действия

- a. Влияние рифампицина на глекапревир и пибрентасвир через 24 часа после приема последней дозы рифампицина.
- b. Указано влияние атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.
- c. Экспозиция глекапревира у инфицированных ВГС пациентов после трансплантации, получавших циклоспорин в дозе 100 мг в сутки или меньше, была в 4 раза выше, чем у тех, кто не получал циклоспорин.

Дополнительные исследования межлекарственного 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 лечения противовирусными препаратами прямого действия сообщалось о реактивации вируса гепатита В, в некоторых случаях со смертельным исходом. Перед началом терапии все пациенты должны проходить обследование на наличие ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому следует проводить их мониторинг и ведение с соблюдением современных рекомендаций.

Пациенты после трансплантации печени

Безопасность и эффективность применения препарата Мавирет у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценивались. Лечение препаратом Мавирет в соответствии с рекомендованным способом применения и дозами (см. раздел «Способ применения и дозы») должно основываться на оценке потенциальной пользы и рисков для каждого конкретного пациента.

Нарушение функции печени

Препарат Мавирет не рекомендуется назначать пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан пациентам с

тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

Пациенты, которые не ответили на предшествующую схему терапии, включающую ингибиторы NS5A и/или NS3/4A

Была изучена вероятность развития устойчивости к глекапревиру/пибрентасвиру у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, и ограниченного количества пациентов, инфицированных вирусом генотипа 4, не ответивших на предшествующую схему терапии. Как и ожидалось, риск неудачи терапии был выше у пациентов с предшествующей терапией включающей оба класса препаратов (ингибиторы NS5A и NS3/4A). Методика для прогнозирования неудачи терапии на основе исходных данных об устойчивости к терапии не определена. Развитие устойчивости к обоим классам препаратов было основной находкой у пациентов, не ответивших на терапию глекапревиром/пибрентасвиром. Данные о повторном лечении пациентов, инфицированных вирусом генотипов 2, 3, 5 и 6, отсутствуют. Применение препарата Мавирет не рекомендуется для повторного лечения пациентов, ранее получавших лечение ингибиторами NS3/4A и/или NS5A.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Подробную информацию см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг.

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

По 7 блистеров в пачке картонной, по 4 пачки картонных вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ЭббВи», Россия

125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

Фурнье Лэбораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland

Эннгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия / Anngrove, Carrigwohill, Co. Cork, Ireland

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Germany

Кноллштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, УПОЛНОМОЧЕННОЙ ПРИНИМАТЬ ПРЕТЕНЗИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ООО «ЭббВи», Россия

125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер по регуляторным вопросам

ООО «ЭббВи», Россия

SmPC 14.12.2017



Ситуха С.Н.