

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА**

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Просьба к работникам системы здравоохранения сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе «Побочное действие».

**Торговое наименование:** МАВИРЕТ (MAVIRET)

**МНН:** Глекапревир / Пибрентасвир

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:** 1 таблетка содержит 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира;

**Вспомогательные вещества:**

**Ядро таблетки:** коповидон (К 28), витамина Е (токоферол) полиэтиленгликоль сукцинат, кремния диоксид безводный, полиэтиленгликоля монокаприлат (тип II), натрия кроскармеллоза, натрия стеарилфумарат.

**Покрытие таблетки:** гипромеллоза 2910 (Е 464), лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол 3350, железа оксид красный (Е 172).

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства прямого действия

**АТС/АТХ код:** J05AP57

**Физико-химические свойства:** МАВИРЕТ 100 мг/40 мг – продолговатые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой, и с тиснением «NXT» на одной стороне.

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

#### Механизм действия

МАВИРЕТ представляет собой комбинацию фиксированных доз двух пангенотипных противовирусных средств прямого действия, глекапревира (ингибитора протеазы NS3/4A) и пибрентасвира (ингибитора белка NS5A), действие которых нацелено на несколько этапов жизненного цикла вируса гепатита С.

#### *Глекапревир*

Глекапревир является пангенотипным ингибитором протеазы ВГС NS3/4A, необходимой для протеолитического расщепления кодированного полипротеина ВГС (в

зрелые формы белков NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) и имеющей важное значение для репликации вируса.

### *Пибрентасвир*

Пибрентасвир является пангенотипным ингибитором белка ВГС NS5A, необходимого для репликации РНК вируса и построения вирионов. Механизм действия пибрентасвира был описан на основании результатов исследований противовирусной активности на клеточных культурах и установления механизма развития устойчивости.

### Противовирусная активность

Полумаксимальная эффективная концентрация (EC<sub>50</sub>) глекапревира и пибрентасвира в отношении полноразмерных или химерных репликонных клеточных культур, кодирующих NS3 или NS5A, из лабораторных штаммов, представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### **Активность глекапревира и пибрентасвира против репликонных клеточных линий ВГС генотипов 1-6**

Подтип ВГС	EC <sub>50</sub> глекапревира, нМ	EC <sub>50</sub> 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	отс.	0,0014
6a	0,86	0,0028

Отс. = отсутствует

Активность глекапревира *in vitro* изучали в рамках биохимического анализа, по данным которого была продемонстрирована приблизительно одинаковая низкая ингибирующая концентрация IC<sub>50</sub> по всем генотипам.

Полумаксимальная эффективная концентрация (EC<sub>50</sub>) глекапревира и пибрентасвира, в отношении химерных репликонных клеточных культур, кодирующих NS3 или NS5A, из клинических изолятов, представлена в таблице 2.

Таблица 2

#### **Активность глекапревира и пибрентасвира против транзиторных репликонных клеточных линий клинических изолятов ВГС генотипов 1-6, содержащих NS3 или NS5A**

Подтип ВГС	Глекапревир		Пибрентасвир	
	Количество клинических изолятов	Медианная EC <sub>50</sub> , нМ (диапазон)	Количество клинических изолятов	Медианная EC <sub>50</sub> , 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	отс.	отс.	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	отс.	отс.	3	0,0007 (0,0006-0,0010)
6e	отс.	отс.	1	0,0008
6p	отс.	отс.	1	0,0005

Отс. = отсутствует

#### *Резистентность в клеточных культурах*

Аминокислотные замены в белке NS3 или NS5A, селекционированные в клеточных культурах или важные для класса ингибиторов, фенотипически были охарактеризованы для репликонов.

Замены в белке NS3, важные для класса ингибиторов протеазы ВГС, в положениях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 или 170 не оказывали влияния на активность глекапревира. Замены в белке NS3 в аминокислотной позиции 168 не оказывали влияния на генотип 2, в то время как некоторые замены в положении 168 снижали восприимчивость к глекапревиру в 55 раз (генотипы 1, 3, 4) или снижали восприимчивость в более чем в 100 раз (генотип 6). Некоторые замены в положении 156 снижали восприимчивость к глекапревиру (генотипы 1-4) более чем в 100 раз. Замена в аминокислотной позиции 80 не снижала восприимчивость к глекапревиру, за исключением Q80R в генотипе 3а, в результате которой восприимчивость к глекапревиру снижалась в 21 раз.

Отдельные замены, важные для класса ингибиторов NS5A, в положениях 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в белке NS5A генотипов 1- 6 не оказывали влияния на активность пибрентасвира. В частности, в генотипе 3а А30К и Y93Н не оказывали влияния на активность пибрентасвира. Некоторые комбинации замен в генотипах 1а и 3а (включая А30К+Y93Н в генотипе 3а) приводили к снижению восприимчивости к пибрентасвиру.

В репликоне генотипа 3b присутствие встречающихся в природе полиморфизмов К30 и М31 в NS5A снижало восприимчивость к пибрентасвиру в 24 раза по сравнению с активностью пибрентасвира в репликоне генотипа 3а.

#### *В клинических исследованиях*

Исследования с участием пациентов с циррозом или без цирроза, ранее не получавших лечения, и пациентов, получавших пегилированный интерферон (пегИНФ), рибавирин (РБВ) и/или софосбувир

У 22 из приблизительно 2300 пациентов, получавших лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 8, 12 или 16 недель в рамках регистрационных клинических исследований второй и

третьей фазы, наблюдалось отсутствие вирусологической эффективности (2 с генотипом 1, 2 с генотипом 2, 18 с генотипом 3).

Среди двух пациентов, инфицированных генотипом 1 с вирусологической неудачей, у одного пациента после начала лечения возникли замены A156V в NS3 и Q30R/L31M/H58D в NS5A, и у еще одного – Q30R/H58D (при этом Y93N присутствовала на исходном уровне и после окончания лечения) в NS5A.

У двух пациентов с генотипом 2 не наблюдалось замен, вызванных лечением, в белках NS3 и NS5A (полиморфизм M31 в NS5A присутствовал на исходном уровне и после окончания лечения у обоих пациентов).

Среди 18 пациентов с генотипом 3, которые получали лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 8, 12 или 16 недель и у которых наблюдалось отсутствие вирусологической эффективности, замены Y56H/N, Q80K/R, A156G или Q168L/R, вызванные лечением, в NS3 были зарегистрированы у 11 пациентов. A166S или Q168R присутствовали на исходном уровне и после окончания лечения у 5 пациентов. Замены M28G, A30G/K, L31F, P58T или Y93H в NS5A, вызванные лечением, наблюдались у 16 пациентов, а у 13 пациентов были зарегистрированы A30K (n=9) или Y93H (n=5) на исходном уровне и после окончания лечения.

#### Исследования с участием пациентов с циррозом или без цирроза, ранее получавших лечение ингибиторами NS3/4A протеазы и/или ингибиторами NS5A

У 10 из 113 пациентов, получавших лекарственное средство МАВИРЕТ в рамках исследования MAGELLAN-1 в течение 12 или 16 недель, наблюдалось отсутствие вирусологической эффективности.

У 1 из 10 пациентов с генотипом 1, у которых отсутствовала вирусологическая эффективность, наблюдались замены в NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V или D168A/T у 7 пациентов, которые были вызваны лечением. У 5 из 10 на исходном уровне и после окончания лечения были комбинации V36M, Y56H, R155K/T или D168A/E в NS3. У всех пациентов с генотипом 1 и вирусологической неудачей исходно присутствовала одна или несколько замен в NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, делеция P32, а также H58C/D или Y93H с дополнительными заменами NS5A, вызванными лечением (M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D или Y93H), наблюдавшимися у 7 из пациентов на момент констатации вирусологической неудачи.

#### Влияние исходного аминокислотного полиморфизма ВГС на исходы лечение (пациенты, которые ранее не получали лечение ингибиторами протеазы NS3/4A и ингибиторами NS5A)

С целью изучения связи между исходным полиморфизмом и исходом лечения, а также с целью описания замен, зарегистрированных при отсутствии вирусологической эффективности, был проведен обобщенный анализ пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов, получавших пегилированный интерферон, рибавирин и/или софосбувир, которые получали лекарственное средство МАВИРЕТ в рамках клинических исследований 2 и 3 фазы. Исходный полиморфизм относительно эталонных последовательностей, специфичных для каждого подтипа, в аминокислотных положениях 155, 156 и 168 в белке NS3 и 24, 28, 30, 31, 58, 92 и 93 в белке NS5A оценивали с 15%-ным пределом обнаружения методом 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

с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6, 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 с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно.

*Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6: Исходный полиморфизм в генотипах 1, 2, 4, 5 и 6 не влиял на результат лечения.*

*Генотип 3: среди 313 пациентов с генотипом 3, получавших лекарственное средство в рекомендуемом режиме, исходные полиморфизмы NS3 не влияли на исход лечения. 100 % пациентов (15/15) с исходными мутациями Y93H в NS5A достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО). Среди пациентов, получавших лекарственное средство в рекомендуемом режиме, 77% (17/22) пациентов с исходными мутациями A30K в NS5A достигли УВО. Среди пациентов, инфицированных генотипом 3 с компенсированным циррозом печени, получавших лекарственное средство в рекомендуемом режиме, 100 % (21/21) с исходным полиморфизмом NS5A достигли УВО.*

### Перекрестная резистентность

Данные *in vitro* указывают на то, что большинство замен, связанных с резистентностью, в NS5A в положениях 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93, по причине которых развивается резистентность к омбитасвиру, даклатасвиру, ледипасвиру, элбасвиру или велпатасвиру, остаются восприимчивыми к пибрентасвиру. Некоторые комбинации замен в NS5A в данных положениях приводили к снижению восприимчивости к пибрентасвиру. Глекапревир оставался полностью активным в отношении замен в NS5A, связанных с резистентностью, а пибрентасвир оставался полностью активным в отношении замен в NS3, связанных с резистентностью. Как глекапревир, так и пибрентасвир были полностью активными в отношении замен, связанных с резистентностью к нуклеотидным и ненуклеотидным ингибиторам NS5B.

### Клиническая эффективность и безопасность

В таблице 3 в обобщенном виде представлены результаты исследований лекарственного средства МАВИРЕТс участием пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Таблица 3

#### **Клинические исследования лекарственного средства МАВИРЕТ с участием пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6**

<b>Генотип (ГТ)</b>	<b>Клиническое исследование</b>	<b>Краткое описание дизайна исследования</b>
<b>Пациенты НПЛ и ПЛ без цирроза</b>		
ГТ 1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=351) или 12 недель (n=352)
	SURVEYOR-1	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=34)

ГТ 2	ENDURANCE-2	МАВИРЕТ (n=202) или плацебо (n=100) в течение 12 недель
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=199) или 12 недель (n=25)
ГТ3	ENDURANCE-3	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=157) или 12 недель (n=233) Софосбувир + даклатасвир в течение 12 недель (n=115)
	SURVEYOR-2	МАВИРЕТ в течение 8 недель (только НПЛ, n=29) или 12 недель (n=76) или 16 недель (только ПЛ, n=22)
ГТ 4, 5, 6	ENDURANCE-4	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=121)
	ENDURANCE-5,6	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=75)
	SURVEYOR-1	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=58)
ГТ1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	МАВИРЕТ в течение 8 недель (ГТ1, 2, 4, 5, и 6 и ГТ3 НПЛ) (n=356) или 16 недель (ГТ3 ПЛ только) (n=6)
<b>Пациенты НПЛ и ПЛ с циррозом</b>		
ГТ 1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=146)
ГТ 3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	МАВИРЕТ в течение 12 недель (только НПЛ, n=64) или 16 недель (только ПЛ, n=51)
ГТ1, 2, 3, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=343) (НПЛ только)
ГТ5, 6	ENDURANCE-5,6	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=9)
ГТ1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	МАВИРЕТ в течение 12 недель (ГТ1, 2, 4, 5, и 6 и ГТ3 НПЛ) (n=157) или 16 недель (ГТ3 ПЛ только) (n=3)
<b>Пациенты с ХБП степени 4 или 5 с циррозом или без цирроза</b>		
ГТ 1-6	EXPEDITION-4	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=104)
<b>Пациенты, получавшие ингибиторы NS5A и/или ИП, с циррозом или без цирроза</b>		
ГТ 1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=66) или 16 недель (n=47)
<b>Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, с циррозом или без цирроза</b>		
ГТ 1-6	EXPEDITION-2	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=137) или 12 недель (n=16)
<b>Пациенты после пересадки печени или почек</b>		
ГТ 1-6	MAGELLAN-2	МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=100)
<b>Подростки (от 12 до 18 лет)</b>		
ГТ 1-6	DORA (часть 1)	МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=44) или 16 недель (n=3)

НПЛ = не получавшие лечение; ПЛ = получавшие лечение (включая предыдущее лечение, включавшее в себя пегИФН (или ИФН) и/или РБВ и/или софосбувир); ИП = ингибитор протеазы; ХБП = хроническая болезнь почек

a Включало в себя 33 пациента с ко-инфекцией ВИЧ-1

b. ГТ 2 из SURVEYOR-2 часть 1 и 2 - МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=54) или 12 недель (n=25); ГТ2 из SURVEYOR-2 часть 4 - МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=145).

c. ГТ 3 без цирроза из SURVEYOR-2 часть 1 и 2 - МАВИРЕТ в течение 8 недель (n=29) или 12 недель (n=54); ГТ 3 без цирроза из SURVEYOR-2 часть 3 - МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=22) или 16 недель (n=22).

d. ГТ 3 с циррозом из SURVEYOR-2 часть 2 - МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=24) или 16 недель (n=4); ГТ 3 с

циррозом в течение SURVEYOR-2 часть 3 – МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=40) или 16 недель (n=47).

e. ГТ 1, 4 из MAGELLAN-1 часть1 - МАВИРЕТ из 12 недель (n=22); ГТ 1, 4 из MAGELLAN-1 часть 2 – МАВИРЕТ в течение 12 недель (n=44) или 16 недель (n=47).

f. VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были региональные исследования в Азии.

В ходе клинических исследований уровень РНК ВГС в сыворотке крови измерялся с помощью теста Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) и нижним пределом количественного определения (НПКО) равным 15 МЕ/мл (за исключением исследований SURVEYOR-1 и SURVEYOR-2, в котором использовался тест Roche COBAS Taqman ПЦР в реальном времени с обратной транскриптазой (ПЦР-ОТ) версия 2.0 с НПКО = 25 МЕ/мл).

С целью установления показателя эффективности лечения ВГС, во всех исследованиях первичной конечной точкой был устойчивый вирусологический ответ (УВО12), определяемый как РНК ВГС ниже НПКО на 12-й неделе после прекращения лечения.

*Клинические исследования с участием взрослых пациентов, ранее не получавших лечения или получавших лечение, с циррозом или без цирроза*

Средний возраст (медиана) у 2409 пациентов с компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без цирроза), принимавших участие в исследованиях, которые ранее не получали лечения или получали лечение комбинациями пегинтерферона, рибавирина и/или софосбувира, составил 53 года (диапазон: от 19 до 88); 73,3% пациентов ранее не получали лечения и 26,7% получали лечение комбинацией, содержащей софосбувир, рибавирин и/или пегинтерферон; 40,3% имели ВГС генотипа 1, 19,8% – генотипа 2, 27,8% – генотипа 3, 8,1% – генотипа 4, 3,4% – генотипов 5-6; 13,1% были в возрасте 65 лет или старше; 56,6% были мужчинами; 6,2% пациентов принадлежали к негроидной расе; у 12,3% имелся цирроз; у 4,3% была тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности; у 20,0% индекс массы тела был не менее 30 кг/м<sup>2</sup>; у 7,7% были ВИЧ ко-инфицированы и средний (медиана) исходный уровень РНК ВГС составлял 6,2 log<sub>10</sub> МЕ/мл.

*Пациенты с генотипом 1, 2, 4, 5 или 6 инфекции*

Эффективность лекарственного средства МАВИРЕТ была продемонстрирована в девяти исследованиях в течение 8 - или 12-недельного лечения в клинических исследованиях: ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (часть 2), SURVEYOR-2 (часть 1, часть 2, часть 4), EXPEDITION -1, EXPEDITION -2 и EXPEDITION -4 и EXPEDITION-8 на взрослых пациентах, которые ранее не получали лечение (НПЛ) или получавших комбинации (пег)интерферона, рибавирина и/или софосбувира (ПРС) с генотипом 1, 2, 4, 5 или 6 хронической инфекции гепатита С.

ENDURANCE-1 было рандомизированным (1: 1) и открытым исследованием, в котором исследовалась эффективность 8 недель лечения лекарственным средством МАВИРЕТ в сравнении с 12 неделями лечения пациентов без цирроза с инфекцией генотипа 1, которые были либо моноинфицированы ВГС, либо ко-инфицированы ВГС/ВИЧ-1. ENDURANCE-2 было рандомизированным (2: 1), плацебо-контролируемым исследованием, в котором исследовалась безопасность лекарственного средства МАВИРЕТ в течение 12 недель лечения в сравнении с плацебо-сопоставимого лечения в течение 12 недель у пациентов без цирроза с инфекцией генотипа 2. ENDURANCE-4 - несравнительное открытое исследование

у пациентов без цирроза с инфекцией генотипа 4, 5 или 6. SURVEYOR-2 (часть 4) было несравнительным, открытым исследованием с участием пациентов без цирроза с инфекцией генотипа 2, 4, 5 или 6, и лечением в течение 8 недель.

EXPEDITION-1 было несравнительным, открытым исследованием с участием не получавших ранее лечения пациентов и пациентов, получавшие лечение (включая предыдущее лечение, включавшее в себя пегИФН (или ИФН) и/или РБВ и/или софосбувир), с компенсированным циррозом и генотипом 1, 2, 4, 5 или 6 инфекций в котором пациенты получали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение 12 недель.

EXPEDITION-8 было несравнительным, открытым исследованием с участием не получавших ранее лечения пациентов с компенсированным циррозом и генотипом 1, 2, 3, 4, 5 или 6 инфекций в котором пациенты получали лечение в течение 8 недель.

EXPEDITION -2 было открытым исследованием с участием ВГС ГТ1-6 / ВИЧ-1 коинфицированных пациентов без цирроза печени, которые получали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение 8 недель, а пациенты с циррозом печени получали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение 12 недель.

EXPEDITION -4 было несравнительным, открытым исследованием с участием пациентов с генотипом 1-6, страдающих хронической почечной недостаточностью, 4 и 5 стадия. Кроме того, во время проведения фазы 2, были включены исследования (SURVEYOR-1 часть 2 и SURVEYOR-2 часть 1-2), которые изучали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ с содержанием глекапревира в дозе 300 мг плюс пибрентасвир в дозе 120 мг один раз в день.

Таблица 4

**УВО12 у пациентов, ранее не получавших и получавших лечение <sup>a</sup> пегинтерфероном, рибавирином и/или софосбувиром (ПРС), с ВГС генотипов 1, 2, 4, 5, 6, которые получали лечение в течение рекомендуемого срока (обобщенные данные исследований ENDURANCE-1<sup>a</sup>, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 и -8)**

	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6
<b>УВО12 у пациентов без цирроза</b>					
8 недель	99.2% (470/474)	98.1% (202/206)	95.2% (59/62)	100% (2/2)	92.3% (12/13)
<b>Результат для пациентов без УВО12</b>					
ВН в процессе терапии	0.2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Рецидив <sup>c</sup>	0% (0/471)	1.0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Другое <sup>d</sup>	0.6% (3/474)	1.0% (2/206)	4.8% (3/62)	0% (0/2)	7.7% (1/13)
<b>УВО12 у пациентов с циррозом</b>					
8 недель	97.8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 недель	96.8% (30/31)	90.0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Результат для пациентов без УВО12</b>					

ВН в процессе терапии	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Рецидив <sup>c</sup>	0.4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Другое <sup>d</sup>	1.9% (5/262)	2.8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

ВН = вирусологическая неэффективность

- Процент пациентов с ранее имевшимся опытом лечения ПРС составил 35%, 14%, 23%, 0% и 18% для генотипов 1, 2, 4, 5 и 6, соответственно. Ни один из пациентов с ГТ5 ранее не получали лечение ПРС, трое пациентов с ГТ6 ранее получали лечение ПРС.
- Включает 132 пациента с ко-инфекцией ВИЧ-1 в исследованиях ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2, которые получали рекомендуемую терапию.
- Рецидив определяется как РНК ВГС  $\geq$  НПКО после достижения ответа в конце терапии среди тех, кто завершил полный курс терапии.
- Включает в себя пациентов, прекративших терапию в связи с развитием нежелательных реакций, пациентов, с которым утерян контакт для наблюдения, и пациентов, выбывших из исследования.

97,8% (91/93) из всех пациентов с генотипами 1, 2, 4, 5 и 6 с терминальной стадией почечной недостаточности, включенных в исследование EXPEDITION-4, достигли УВО12 без случаев вирусологической эффективности.

Пациенты с ВГС генотипа 1, 2, 4, 5 или 6 с циррозом печени, которые получали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение 8 недель

Безопасность и эффективность лекарственного средства МАВИРЕТ, назначаемого в течение 8 недель для пациентов, ранее не получавших лечение, с компенсированным циррозом, с ГТ 1, 2, 4, 5 или 6 оценивались в открытом, несравнительном исследовании (EXPEDITION -8).

Из 280 пациентов с ВГС, получавших лечение, средний возраст составлял 60 лет (диапазон: от 34 до 88); 81,8% были с генотипом 1, 10% имели генотип 2, 4,6% имели генотип 4, 0,4% имели генотип 5; 3,2% были с генотипом 6; 60% были мужчинами; 9,6% были чернокожими.

Общий показатель УВО12 составил 98,2% (275/280). Вирусологических неудач не было.

Исследования на пациентах с ГТ 5 или 6 ВГС

ENDURANCE-5,6 было открытым исследованием у 84 пациентов с ВГС ГТ5 (N = 23) или 6-инфицированных (N = 61) не получавших ранее лечения или получавших лечение (включая предыдущее лечение, включавшее в себя пегИФН (или ИФН) и/или РБВ и/или софосбувир). Пациенты без цирроза получали МАВИРЕТ в течение 8 недель, а пациенты с компенсированным циррозом – получали МАВИРЕТ в течение 12 недель.

Среди 84 пациентов, которые получали лечение, средний возраст составлял 59 лет (диапазон 24-79); 27% имели генотип 5 ВГС, 73% имели генотип 6 ВГС; 54% были женщины; 30% были белыми, 68% были азиатами; 90% не получали ранее лечения от ВГС; 11% имели компенсированный цирроз печени.

Общий показатель УВО12 составил 97,6% (82/84). Частота УВО12 составила 95,7% (22/23) для пациентов, инфицированных ГТ5, и 98,4% (60/61) для пациентов, инфицированных ГТ6. У одного пациента, инфицированного с ГТ5, но не получавшего ранее лечения, без цирроза печени, произошел рецидив, а у одного пациента, инфицированного

ГТ6, и не получавшего ранее лечение, с компенсированным циррозом, произошла вирусологическая неудача.

### *Пациенты с инфекцией генотипа 3*

Эффективность лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов хроническим гепатитом С генотипа 3 была продемонстрирована в ходе клинических исследований ENDURANCE-3 (пациенты, ранее не получавшие лечения, без цирроза), EXPEDITION-8 (пациенты, ранее не получавшие лечения с компенсированным циррозом) и SURVEYOR-2 часть 3 (пациенты с циррозом или без цирроза и/или пациенты, ранее получавшие лечение).

Пациенты с ГТ3 ВГС также были включены в другие исследования, как например 2 региональных исследования в Азии VOYAGE-1 и VOYAGE-2.

### Пациенты с ГТ 3b инфекции

ГТ3b является подтипом, зарегистрированным у относительно небольшого числа пациентов, инфицированных ВГС, в Китае и некоторых странах Южной и Юго-Восточной Азии, но редко за пределами этого региона. Исследования VOYAGE-1 и VOYAGE-2 были проведены в Китае, Сингапуре и Южной Корее на пациентах с генотипом 1-6 ВГС без цирроза печени (VOYAGE-1) или с компенсированным циррозом печени (VOYAGE-2), на пациентах которые были НПЛ или ПЛ. Все пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом печени получали лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 8 или 12 недель соответственно, кроме пациентов с ГТ3 и ПЛ, которые получали лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 16 недель. Общие показатели УВО12 составили 97,2% (352/362) и 99,4% (159/160) в VOYAGE-1 и VOYAGE-2, соответственно.

Среди пациентов с ГТ3b без цирроза печени наблюдалась численно более низкая частота УВО12, которая составляла 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) для пациентов НПЛ и 50% (2/4) для пациентов ПЛ] по сравнению с пациентами ГТ3а без цирроза печени (92,9% (13/14)). У трех пациентов с ГТ3b НПЛ произошел рецидив, а у 2 пациентов с ГТ3b ПЛ произошла вирусологическая неудача при лечении. Среди пациентов с компенсированным циррозом печени общий показатель УВО12 для пациентов, инфицированных ГТ3b, составил 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) для пациентов НПЛ и 100% (1/1) для пациентов ПЛ] и 100% (6/6) для пациентов, инфицированных ГТ3а. У одного пациента ГТ3b НПЛ произошел рецидив.

ENDURANCE-3 было частично рандомизированным открытым исследованием с активным контролем с участием пациентов, инфицированных ВГС ГТ3, ранее не получавших лечения. Пациентов рандомизировали (2:1) в группы получения лекарственного средства МАВИРЕТ в течение 12 недель или комбинации софосбувира и даклатавира в течение 12 недель; в дальнейшем в исследование была включена третья группа (нерандомизированная) с применением лекарственного средства МАВИРЕТ в течение 8 недель. EXPEDITION-8 было несравнительным, открытым исследованием с участием не получавших ранее лечения пациентов с компенсированным циррозом печени и ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, в котором пациенты получали лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение 8 недель. SURVEYOR-2 часть 3 было открытым исследованием, в котором оценивали эффективность лекарственного средства МАВИРЕТ при назначении в течение 16 недель пациентам, инфицированным ВГС генотипа 3, ранее получавшим лечение, без цирроза или с компенсированным циррозом печени. Среди пациентов, ранее получавших лечение, у 46% (42/91) неэффективной была ранее проведенная терапия софосбувир-содержащими схемами.

Таблица 5

**УВО12 у пациентов с генотипом 3 без цирроза,  
ранее не получавших лечения (ENDURANCE-3)**

УВО	МАВИРЕТ 8 недель N=157	МАВИРЕТ 12 недель N=233	СОФ+ДКВ 12 недель N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Различие в лечении -1,2%; 95% доверительный интервал (от -5,6% до 3,1%)		
	Различие в лечении = -0,4%; 97,5% доверительный интервал (от -5,4% до 4,6%)		
Результат для пациентов без УВО12			
ВН в процессе терапии	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Рецидив <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Другое <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

<sup>a</sup> Рецидив определяется как РНК ВГС  $\geq$  НПКО после достижения ответа в конце терапии среди тех, кто завершил полный курс терапии.

<sup>b</sup> Включает в себя пациентов, прекративших терапию в связи с развитием нежелательных явлений, пациентов, с которым утерян контакт для наблюдения, и пациентов, выбывших из исследования.

По данным обобщенного анализа результатов лечения пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения (включая данные из второй и третьей фаз), в рамках которого оценивался УВО12, в зависимости от наличия на исходном уровне А30К, у пациентов с А30К, получавших лечение в течение 8 недель, был достигнут численно более низкий показатель УВО12, чем у пациентов, получавших лечение в течение 12 недель [78% (14/18) по сравнению с 93% (13/14)].

Таблица 6

**УВО12 у пациентов с генотипом 3 с циррозом или без цирроза, получавших лечения  
рекомендуемой продолжительности (SURVEYOR-2 часть 3 и EXPEDITION-8)**

	Пациенты с циррозом, ранее не получавшие лечения	Пациенты с циррозом или без цирроза, ранее получавшие лечение
	МАВИРЕТ 8 недель (N=63)	МАВИРЕТ 16 недель (N=69)
УВО	95,2% (60/63)	95,7% (66/69)
Результат для пациентов без УВО12		
ВН в процессе терапии	0% (0/63)	1,4% (1/69)
Рецидив <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	2,9% (2/68)
Другое <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	0% (0/69)

<b>УВО, в зависимости от наличия цирроза</b>		
Без цирроза	-	95,5% (21/22)
С циррозом	95,2% (60/63)	95,7% (45/47)

- a. Рецидив определяется как РНК ВГС  $\geq$  НПКО после достижения ответа в конце терапии среди тех, кто завершил полный курс терапии.
- b. Включает в себя пациентов, прекративших терапию в связи с развитием нежелательных явлений, пациентов, с которым утерян контакт для наблюдения, и пациентов, выбывших из исследования.

*Общий показатель УВО12 по результатам клинических исследований с участием пациентов, ранее получавших и не получавших лечение, с циррозом и без цирроза*

Независимо от функции почек, стадии цирроза или наличия ко-инфекции ВИЧ-1, пациенты ранее не получавшие лечение (НПЛ) или получавшие комбинации (пег)интерферона, рибавирина и/или софосбувира (ПРС) в течение рекомендованного периода лечения, 97,5% (1395/1431) достигли УВО12 в целом, в то время, как 0,2% (3/1431) продемонстрировали вирусологическую неэффективность в течение лечения и 0,9% (12/1407) - рецидив после окончания лечения.

У пациентов в группах НПЛ без цирроза, получавших препараты в течение 8 рекомендованных недель лечения 97,5% (749/768) достигли УВО12, в то время как 0,1% (1/768) продемонстрировали вирусологическую неэффективность в течение лечения и 0,7% (5/755) - рецидив после окончания лечения.

У пациентов в группе ПРС без цирроза, получавших препараты в течение рекомендованного периода лечения, 98,2% (215/219) достигли УВО12, в то время, как 0,5% (1/219) продемонстрировали вирусологическую неэффективность в течение лечения и 1,4% (3/218) - рецидив после окончания лечения.

У пациентов в группах НПЛ или ПРС с компенсированным циррозом печени, получавших препараты в течение рекомендованного периода лечения, 97,1% (431/444) достигли УВО12 (среди которых 97,7% [335/343] пациентов группы НПЛ достигли УВО12), в то время, как 0,2% (1/444) продемонстрировали вирусологическую неэффективность в течение лечения и 0,9% (4/434) - рецидив после окончания лечения.

Присутствие ассоциированной инфекции ВИЧ-1 не оказывало влияние на результаты эффективности. Показатель УВО12 у субъектов в группах пациентов с ВГС/ВИЧ-1 составил 98% (150/153) с одной вирусологической неудачей в исследовании с ко-инфекцией ВИЧ-1 (EXPEDITION-2). У пациентов в группах без цирроза, получавших МАВИРЕТ в течение рекомендованного 8 недельного периода лечения, УВО12 составил 99,3% (136/137) (99,1% (110/111) для НПЛ и 100% (26/26) для ПРС).

У пациентов в группах НПЛ или ПРС и ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, получавших препараты в течение рекомендованного периода лечения, УВО12 составил 98,2% (165/168) в рамках исследований ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2.

Один пациент продемонстрировал вирусологическую неэффективность в процессе лечения.

Исследования у взрослых пациентов с циррозом или без него, ранее получавших ингибиторы протеазы NS3/4A и/или ингибиторы NS5A

MAGELLAN-1 - рандомизированное состоящее из нескольких частей открытое

исследовани с участием 141 пациента с генотипом 1 или 4, которые ранее потерпели вирусологическую неудачу после лечения ингибиторами белка NS5A и/или ингибиторами протеазы NS3/4A.

Часть 1 (n=50) представляла собой рандомизированное исследование, изучавшее применение в течение 12 недель 200 мг глекапревира и 80 мг пибрентасвира, 300 мг глекапревира и 120 мг пибрентасвира, с или без рибавирина (в этот анализ включены данные только из схемы 300 мг глекапревира и 120 мг пибрентасвира без рибавирина). В части 2 данного исследования (n=91) рандомизировались пациенты с генотипом 1 или 4 без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени и длительностью лечения лекарственным средством МАВИРЕТ 12 или 16 недель.

У 42 пациентов с генотипом 1, которые получали лечение в частях 1 и 2 и имели опыт лечения или только ингибиторами белка NS5A (и получали лечение 16 недель), или ингибиторами протеазы NS3/4A (и получали лечение 12 недель), средний возраст составлял 58 лет (в диапазоне от 34 до 70 лет); 40% пациентов имели опыт терапии только ингибиторами белка NS5A и 60% - только ингибиторами протеазы NS3/4A, 24% имели цирроз; 19% были от 65 лет и старше, 69% были мужчинами; 26% были чернокожими; 43% имели индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; 67% имели исходный уровень РНК ВГС по меньшей мере 1 000 000 МЕ/мл; 79% имели генотип 1a, 17% имели генотип 1b и 5% не 1a/1b инфекцию.

Вследствие высокой частоты вирусологической неудачи и развития резистентности к лекарственному средству, возникавшей после начала лечения, полученные данные не поддерживают лечение инфицированных пациентов с ВГС генотипа 1 ранее лечившихся и ингибиторами белка NS5A, и ингибиторами протеазы NS3/4A.

Таблица 7

**MAGELLAN-1: Эффективность у взрослых пациентов с генотипом 1 с компенсированным циррозом или без него, ранее получавших ингибиторы протеазы NS3/4A или ингибиторы белка NS5A**

	Пациенты, ранее получавшие лечение ингибиторами протеазы NS3/4A <sup>1</sup> (но не получавшие ингибиторы белка NS5A)	Пациенты, ранее получавшие лечение ингибиторами белка NS5A <sup>2</sup> (но не получавшие ингибиторы протеазы NS3/4A)
	МАВИРЕТ 12 недель (N=25)	МАВИРЕТ 16 недель (N=17)
<b>УВО12</b>	92% (23/25)	94% (16/17)
<b>Результат для пациентов без УВО</b>		
Вирусологическая неудача в процессе терапии	0/25	6% (1/17)
Рецидив	0/25	0/16
Другое <sup>3</sup>	8% (2/25)	0/17
1- Включает пациентов, которые ранее получали лечение ингибиторами протеазы NS3/4A (симепревив с софосбувиром или симепревив, боцепревив или телапревив с пег-интерфероном и рибавирином), и не получали ранее лечение ингибиторами белка NS5A 2- Включает пациентов, которые ранее получали лечение ингибиторами белка NS5A (ледипасвир с		

софосбувиром или даклатасвиром с пег-интерфероном и рибавирином), и не получали ранее лечение ингибиторами протеазы NS3/4A

- 3- Включает в себя пациентов, прекративших терапию в связи с развитием нежелательных реакций, пациентов, с которым утерян контакт для наблюдения, и пациентов, выбывших из исследования.

### *Клиническое исследование с участием реципиентов трансплантата печени или почки*

MAGELLAN-2 было открытым исследованием в одной группе с участием 100 пациентов с ВГС ГТ 1-6 без цирроза, перенесших трансплантацию печени или почки и получавших МАВИРЕТ в течение 12 недель. В исследование были включены субъекты, ранее не получавшие лечение или получавшие комбинации (пег)интерферона, рибавирина и/или софосбувира, за исключением пациентов с инфекцией ГТ 3, все из которых ранее не получали лечение.

Из 100 субъектов, получивших лечение, медиана возраста составила 60 лет (диапазон от 39 до 78); у 57% был ВГС генотипа 1, у 13% - ВГС генотипа 2, у 24% - ВГС генотипа 3, у 4% - ВГС генотипа 4, у 2% - ВГС генотипа 6; 75% были мужского пола; 8% были темнокожими; 66% ранее не получали лечение, связанное с ВГС; ни у одного из субъектов не было цирроза и у 80% отмечался исходный фиброз степени F0 или F1; 80% субъектов перенесли трансплантацию печени, 20% субъектов перенесли трансплантацию почки. Иммуносупрессоры, сопутствующий прием которых допускался в рамках исследования: циклоспорин  $\leq 100$  мг/день, такролимус, сиролимус, эверолимус, азатиоприн, микофеноловая кислота, преднизон и преднизолон.

Общий показатель УВО12 у субъектов после трансплантации составил 98,0% (98/100). Наблюдался один случай рецидива, случаи вирусологической неэффективности в процессе лечения отсутствовали.

### *Пациенты пожилого возраста*

В клинические исследования лекарственного средства МАВИРЕТ были включены 328 пациентов в возрасте 65 лет и старше (13,8% от общего числа участников в фазе 2 и 3 клинических исследований). Ответ на терапию, наблюдавшийся среди пациентов в возрасте 65 лет и старше (97,9%), был сопоставим с ответом у пациентов младше 65 лет (97,3%) во всех группах лечения.

### *Клинические исследования с участием пациентов подросткового возраста*

DORA (часть 1) было открытым исследованием по изучению эффективности и безопасности в группе пациентов подросткового возраста от 12 до 18 лет, которые получали МАВИРЕТ в течение 8, 12 или 16 недель.

В исследование DORA (часть 1) были включены 47 пациентов. Медиана возраста пациентов была 14 лет (в диапазоне от 12 до 17 лет); 79% пациентов имели ВГС генотипа 1, у 6% пациентов был 2 генотип ВГС, у 9% пациентов 3 генотип, у 6% был 4 генотип; 55% были женского пола; 11% были чернокожими; 77% ранее не получали лечение ВГС; 23% ранее получали лечение интерфероном; 4% были ВИЧ ко-инфицированными; не было случаев с циррозом печени; средний вес был 59 кг ( в диапазоне от 32 до 109 кг).

Общий показатель УВО12 был 100% (47/47). Ни один пациент не потерпел вирусологическую неудачу.

## Влияние на электрокардиограмму

Влияние глекапревира (до 600 мг) с пибрентасвиром (до 240 мг) на скорректированный интервал QT оценивали в исследовании, контролируемом активным препаратом сравнения (моксифлоксацин 400 мг). При 20-кратных терапевтических концентрациях глекапревира и в 5-кратных терапевтических концентрациях пибрентасвира комбинация глекапревира и пибрентасвира не продлевает скорректированный интервал QT.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства компонентов лекарственного средства МАВИРЕТ у здоровых добровольцев представлены в таблице 8. На основании данных, полученных в популяционном фармакокинетическом анализе, медианные фармакокинетические параметры глекапревира и пибрентасвира в стационарном состоянии у пациентов, инфицированных ВГС, без цирроза печени, представлены в таблице 9.

Таблица 8

### **Фармакокинетические свойства активных компонентов лекарственного средства МАВИРЕТ у здоровых добровольцев**

	<b>Глекапревир</b>	<b>Пибрентасвир</b>
<b>Всасывание</b>		
$T_{\max}$ (ч) <sup>a</sup> (время достижения максимальной концентрации)	5,0	5,0
Влияние пищи (относительно голодания) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑40-53%
<b>Распределение</b>		
% связывание с белками плазмы	97,5	> 99,9
Соотношение кровь-плазма	0,57	0,62
<b>Метаболизм</b>		
Метаболизм	вторичный, СУРЗА	отсутствует
<b>Выведение</b>		
Основной путь выведения	выводится с желчью	выводится с желчью
$t_{1/2}$ (ч) (период полувыведения)	6	13
% дозы, выводимый с мочой <sup>c</sup>	0,7	0
% дозы, выводимый с калом <sup>c</sup>	92,1	96,6
а. Медиана времени $T_{\max}$ после приема однократных доз глекапревира и пибрентасвира у здоровых добровольцев. б. Средняя системная экспозиция при приеме пищи с умеренным и высоким содержанием жира. в. Однократное введение [ <sup>14</sup> C] глекапревира или [ <sup>14</sup> C] пибрентасвира в исследованиях баланса масс.		

Таблица 9

### **Фармакокинетические параметры в равновесном состоянии глекапревира и пибрентасвира после применения лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов с ВГС без цирроза печени**

<b>Фармакокинетический параметр</b>	<b>Глекапревир</b>	<b>Пибрентасвир</b>
-------------------------------------	--------------------	---------------------

$C_{\text{макс}}$ (нг/мл) <sup>a</sup> (средняя максимальная концентрация)	597(150)	110(49)
$AUC_{24,ss}$ (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) (нг*ч/мл)	4800 (198)	1430 (63)
а. Геометрическое среднее (% CV) индивидуальных оценочных значений $C_{\text{макс}}$ и $AUC_{24,ss}$		

По сравнению со здоровыми пациентами (N = 230), средняя максимальная концентрация  $C_{\text{макс}}$  глекапревира была на 51% ниже, а площадь под кривой зависимости концентрации от времени  $AUC_{24,ss}$  была схожей (разница 10%) у пациентов с ВГС без цирроза печени; средняя максимальная концентрация  $C_{\text{макс}}$  и площадь под кривой зависимости концентрации от времени  $AUC_{24,ss}$  пибрентасвира были на 63% и на 34% ниже, соответственно.

### **Линейность/нелинейность**

$AUC$  глекапревира повышалась в большей степени, чем пропорционально дозе (при приеме 1200 мг один раз в сутки концентрация была в 516 раз выше, чем при приеме 200 мг один раз в сутки), что может быть связано с насыщением транспортеров захвата и эффлюкса.

$AUC$  пибрентасвира повышалась в большей степени, чем пропорционально дозе при введении доз до 120 мг (увеличение более чем в 10 раз при приеме 120 мг один раз в сутки, по сравнению с 30 мг один раз в сутки), однако демонстрировала линейную фармакокинетику при введении доз  $\geq 120$  мг. Нелинейное повышение концентрации доз  $<120$  мг может быть связано с насыщением транспортеров эффлюкса.

Биодоступность пибрентасвира при одновременном применении с глекапревиром в три раза выше, чем при приеме только пибрентасвира. На глекапревир в меньшей степени оказывает влияние одновременный прием с пибрентасвиром.

### Особые группы пациентов

#### *Расовая/этническая принадлежность*

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ, в зависимости от расовой или этнической принадлежности, не требуется.

#### *Пол/вес*

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ, в зависимости от пола или веса тела, не требуется.

#### *Пациенты детского возраста*

Не требуется коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ для пациентов в возрасте 12 лет и старше. Воздействие глекапревира и пибрентасвира у подростков было сопоставимо с данными, полученными на взрослых пациентах в фазе 2/3 клинических исследований. Фармакокинетика глекапревира и пибрентасвира не изучалась у детей младше 12 лет.

### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов пожилого возраста не требуется. Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с ВГС, показал, что в рассматриваемой возрастной группе (от 12 до 88 лет), возраст не оказал клинически значимого эффекта на экспозицию глекапревира или пибрентасвира.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

AUC глекапревира и пибрентасвира были увеличены на  $\leq 56\%$  у пациентов, не инфицированных ВГС, с почечной недостаточностью легкой, умеренной, тяжелой степени или её терминальной стадией, не находящихся на диализе, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. AUC глекапревира и пибрентасвира были схожими на диализе или без него (разница  $\leq 18\%$ ) у пациентов без ВГС, требующих диализа. В популяционном фармакокинетическом анализе пациентов с ВГС, AUC была больше на 86% в случае глекапревира и на 54% в случае пибрентасвира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе или без него, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

В целом, изменения в экспозиции лекарственного средства МАВИРЕТ у зараженных ВГС пациентов с почечной недостаточностью на диализе или без него не были клинически значимыми.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

В клинической дозировке, по сравнению с пациентами не инфицированными ВГС с нормальной функцией печени, AUC глекапревира была на 33% выше у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлда-Пью, на 100% выше у пациентов класса В по классификации Чайлда-Пью и увеличивалась в 11 раз у пациентов класса С по классификации Чайлда-Пью. AUC пибрентасвира была схожей у пациентов класса А по классификации Чайлда-Пью, на 26% выше у пациентов класса В по классификации Чайлда-Пью и на 114% выше у пациентов класса С по классификации Чайлда-Пью.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что после применения лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов с ВГС и компенсированным циррозом печени экспозиция глекапревира была примерно в 2 раза выше, а экспозиция пибрентасвира была схожей с таковой у пациентов с ВГС без цирроза.

### *Данные доклинических исследований по безопасности*

Глекапревир и пибрентасвир не проявили генотоксичности по результатам серии анализов *in vitro* и *in vivo*, включая бактериальную мутагенность, хромосомные aberrации при помощи лимфоцитов периферической крови человека и анализ *in vivo* микроядер у грызунов. Исследования канцерогенности глекапревира и пибрентасвира не проводились.

Не было выявлено влияния на спаривание, фертильность женских и мужских особей и раннее эмбриональное развитие у грызунов при максимальных проанализированных дозах. Системное воздействие (AUC) глекапревира и пибрентасвира было приблизительно в 63 и

102 раза выше, соответственно, чем воздействие у человека при введении в рекомендуемой дозе.

По данным исследований репродуктивности не было выявлено неблагоприятного влияния на внутриутробное развитие потомства при введении компонентов лекарственного средства МАВИРЕТ по отдельности в период органогенеза в концентрациях в 53 раза (крысы; глекапревир) или 51 и 1,5 раза (мыши и кролики, соответственно; пибрентасвир) выше, чем концентрации у человека при введении в рекомендуемой дозе лекарственного средства МАВИРЕТ. Токсичность на организм матери (анорексия, сниженная масса тела и пониженная скорость набора массы тела) с некоторыми видами эмбриофетотоксичности (увеличение числа постимплантационных потерь и количества резорбций, снижение средней массы тела плода) делали невозможной оценку глекапревира у кроликов при клинических концентрациях.

Ни один из компонентов не оказывал влияния на развитие потомства в пери-/постнатальных исследованиях, в рамках которых системное воздействие (AUC) глекапревира и пибрентасвира на организм матери было приблизительно в 47 и 74 раза выше, соответственно, чем воздействие у человека при рекомендуемой дозе. Неизменный глекапревир был основным компонентом, обнаруженным в молоке кормящих крыс, без влияния на вскармливаемых крысят. Пибрентасвир был единственным компонентом, обнаруженным в молоке кормящих крыс, без влияния на вскармливаемых крысят.

## **Показания**

МАВИРЕТ показан для лечения взрослых пациентов и подростков от 12 лет и старше с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени (класса А по классификации Чайлда-Пью). МАВИРЕТ также показан для лечения взрослых пациентов с ВГС генотип 1, которые ранее получали терапию ингибиторами NS5A или ингибиторами протеазы NS3/4A, но не двумя одновременно (см. раздел Способ применения и дозы).

## **Способ применения и дозы**

*Перед началом лечения необходимо провести скрининг всех пациентов на ВГВ. Пациенты с ВГВ/ВГС ко-инфекцией, а также пациенты с ВГВ в анамнезе подвержены риску реактивации ВГВ и поэтому подлежат тщательному наблюдению, в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.*

МАВИРЕТ представляет собой таблетки с комбинацией фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира.

### Рекомендованная доза для взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше.

Рекомендуемая дозировка лекарственного средства МАВИРЕТ для приема внутрь составляет 300 мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг) один раз в день, в одно и то же время, во время еды (см. раздел **Фармакологические свойства**). Таблетки МАВИРЕТ следует проглатывать целиком или по половине, но не разжевывать, не раздавливать и не разламывать на мелкие части.

В таблицах 10 и 11 приведена рекомендуемая продолжительность лечения лекарственным средством МАВИРЕТ у пациентов, инфицированных только ВГС, у пациентов с ВГС/ВИЧ-1 ко-инфекцией с компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без него) и с почечной недостаточностью или без нее, а также пациентов на диализе.

Таблица 10

**Рекомендуемая продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших противовирусного лечения**

Категория пациентов	Рекомендуемая продолжительность лечения	
	Без цирроза	С компенсированным циррозом (класса А по классификации Чайлда-Пью)
Генотип 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 недель	8 недель

Таблица 11

**Рекомендуемая продолжительность лечения для пациентов, ранее получавших противовирусное лечение**

Генотип ВГС	Категория пациентов	Рекомендуемая продолжительность лечения	
		Без цирроза	С компенсированным циррозом (класса А по классификации Чайлда-Пью)
1	Ранее получавшие ингибиторы белка NS5A <sup>1</sup> , но не получавшие ингибиторы протеазы NS3/4A	16 недель	16 недель
	Ранее получавшие ингибиторы протеазы NS3/4A <sup>2</sup> , но не получавшие ингибиторы белка NS5A	12 недель	12 недель
1, 2, 4, 5 или 6	Ранее получавшие интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, но не ингибиторы протеазы NS3/4A или ингибиторы белка NS5A	8 недель	12 недель
3	Ранее получавшие интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, но не ингибиторы протеазы NS3/4A или ингибиторы белка NS5A	16 недель	16 недель

<sup>1.</sup> В клинических исследованиях пациенты ранее получали ледипасвир и софосбувир или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином.

<sup>2.</sup> В клинических исследованиях пациенты ранее получали симепревир и софосбувир или симепревир, боцепревир или телапревир с пегилированным интерфероном и рибавирином.

### ***Пропущенная доза***

В случае если доза пропущена и прошло:

- менее 18 часов с момента, когда должно было быть принято лекарственное средство МАВИРЕТ, следует порекомендовать пациенту принять дозу как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время;
- более 18 часов с момента, когда должно было быть принято лекарственное средство МАВИРЕТ, следует порекомендовать пациенту не принимать пропущенную дозу и принять следующую дозу в обычное время.

Пациенты должны быть проинструктированы не принимать двойную дозу.

Если в течение 3 часов возникла рвота после приема дозы, то следует принять дополнительную дозу лекарственного средства МАВИРЕТ. Если прошло более 3-х часов после приема дозы и возникла рвота, то дополнительная доза не требуется.

### ***Пожилой возраст***

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ не требуется.

В клинических исследованиях лекарственного средства МАВИРЕТ 328 пациентов были старше 65 лет и 47 были старше 75 лет. Общих различий в показателях безопасности и эффективности данного лекарственного средства между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось. Иной клинический опыт также не показал различий в ответах на терапию между этими возрастными группами.

### ***Почечная недостаточность***

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ не требуется для пациентов с любой степенью тяжести почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе (см. раздел **Фармакологические свойства**).

### ***Печеночная недостаточность***

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ не требуется для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класса А по классификации Чайлда-Пью). Лекарственное средство МАВИРЕТ не рекомендуется принимать пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (класса В по классификации Чайлда-Пью). Лекарственное средство МАВИРЕТ противопоказано пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класса С по классификации Чайлда-Пью) (см. разделы **Противопоказания** и **Фармакологические свойства**).

### ***Пациенты с трансплантированной печенью или почками***

У пациентов с трансплантированными почками или печенью лекарственное средство МАВИРЕТ может применяться в течение 12 недель. Продолжительность лечения в течение 16 недель для пациентов с трансплантированными почками или печенью может быть рассмотрена для тех категорий пациентов, которым в настоящее время показана длительная терапия, как для пациентов без трансплантации.

## **Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ-1**

Следует следовать рекомендациям в таблицах 10 и 11. Для подбора дозы противовирусных препаратов см. раздел **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

## **Детский возраст**

Коррекция дозы лекарственного средства МАВИРЕТ для подростков 12 лет и старше не требуется (см. раздел Фармакологические свойства).

Безопасность и эффективность лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов моложе 12 лет не установлены.

## **Побочное действие**

Оценка безопасности применения лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов с компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без него) была проведена в регистрационных исследованиях фазы 2 и 3 с участием приблизительно 2300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6, которые получали лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 8, 12 или 16 недель.

Общая доля пациентов, получавших лекарственное средство МАВИРЕТ, которые полностью прекратили лечение, в связи с нежелательными реакциями, составила 0,1%.

## **Нежелательные реакции в виде таблицы**

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение лекарственным средством МАВИРЕТ. Перечисленные ниже нежелательные реакции сгруппированы по классам систем органов и частоте возникновения. Частота определялась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

Таблица 12

### **Нежелательные реакции, зарегистрированные при терапии лекарственным средством МАВИРЕТ**

<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	диарея, тошнота
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	усталость
Часто	астения

В плацебо-контролируемых исследованиях эти нежелательные реакции наблюдались

с одинаковой частотой у пациентов, получавших плацебо, и у пациентов, получавших лекарственное средство МАВИРЕТ. В контролируемом исследовании с активным препаратом сравнения нежелательные реакции наблюдались с одинаковой частотой у пациентов, получавших софосбувир и даклатавир, и у пациентов, получавших лекарственное средство МАВИРЕТ.

Никаких различий в общей безопасности для пациентов, принимавших лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 8, 12 или 16 недель, отмечено не было. Тип и тяжесть нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с циррозом печени, были сопоставимы с таковыми у пациентов без цирроза печени.

### ***Нежелательные реакции у взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов, находящихся на диализе***

Безопасность лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов с хроническим заболеванием почек (стадия 4 или стадия 5, включая пациентов на диализе) и с хронической инфекцией ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и компенсированным заболеванием печени (с циррозом или без него) оценивали в исследовании с участием 104 пациентов (EXPEDITION-4). Наиболее частыми нежелательными реакциями были зуд (17%) и усталость (12%) у пациентов, принимавших лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 12 недель.

### ***Нежелательные реакции у взрослых пациентов с трансплантацией почек или печени***

Безопасность лекарственного средства МАВИРЕТ оценивалась в исследовании MAGELLAN-2 у 100 пациентов после трансплантации почек или печени и с хронической инфекцией ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6 без цирроза. Общий профиль безопасности у реципиентов трансплантантов был сопоставим с профилем безопасности у пациентов в исследованиях фазы 2 и 3. Нежелательными реакциями, наблюдавшихся у не менее чем 5% пациентов, принимавших лекарственное средство МАВИРЕТ в течение 12 недель, были головная боль (17%), усталость (16%), тошнота (8%) и зуд (7%).

Нежелательные реакции умеренной тяжести были отмечены у 81% пациентов, которые принимали лекарственное средство МАВИРЕТ.

Серьезные нежелательные реакции наблюдались и 2% пациентов. Ни один пациент не прекратил лечение полностью по причине нежелательных реакций.

### ***Профиль безопасности у ВГС/ВИЧ-1 ко-инфицированных взрослых пациентов***

Общий профиль безопасности у ВГС/ВИЧ-1 ко-инфицированных пациентов (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) был сопоставим с профилем безопасности, который наблюдался у ВГС моно-инфицированных пациентов.

### ***Повышение уровня билирубина в сыворотке крови***

Повышение уровня общего билирубина не менее чем в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) отмечалось у 1,3% пациентов, что обусловлено ингибированием переносчиков билирубина и его метаболизма глекапревиром. Повышение уровня билирубина было асимптоматическим, преходящим и, как правило, возникало в начале лечения. Отмечались

повышения в основном непрямого билирубина без связи с повышением АЛТ. Развитие прямой гипербилирубинемии было зарегистрировано у 0,3% пациентов.

### ***Нежелательные реакции у пациентов подросткового возраста***

Безопасность лекарственного средства МАВИРЕТ у пациентов подросткового возраста с ВГС генотипа 6 основывалась на данных, полученных во время фазы 2/3 открытого исследования на 47 пациентах в возрасте от 12 до 18 лет, получавших лечение лекарственным средством МАВИРЕТ в течение от 8 до 16 недель (DORA-часть 1). Наблюдаемые нежелательные реакции были сопоставимы с такими, которые наблюдались в клинических исследованиях лекарственного средства МАВИРЕТ с участием взрослых пациентов.

### ***Нежелательные реакции при пострегистрационном применении***

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы при пострегистрационном использовании глекапревир/пибрентасвира. Поскольку эти реакции сообщались добровольно группами пациентов, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственных средств.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отёк (болезнь Квинке).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

## **Противопоказания**

Лекарственное средство МАВИРЕТ противопоказано:

- Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класса С по классификации Чайлда-Пью) (см. раздел **Фармакологические свойства**).
- При одновременном приеме с атазанавиром, аторвастатином, симвастатином, дабигатрана этексилатом, препаратами, содержащими этинил-эстрадиол, сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A (такими как рифампицин, карбамазепин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон) (см. раздел **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**).

- Пациентам с повышенной чувствительностью к активным компонентам или вспомогательным веществам.

## **Меры предосторожности**

### ***Риск реактивации вируса гепатита В***

При приеме противовирусных препаратов прямого действия для лечения ВГС у пациентов, ко-инфицированных ВГВ и ВГС, были зарегистрированы случаи реактивации вируса гепатита В (ВГВ), некоторые из которых привели к развитию печеночной недостаточности или наступлению летального исхода. Реактивация ВГВ характеризуется резким увеличением репликации ВГВ, проявляющимся в подъеме сывороточного уровня ВГВ ДНК. У пациентов с разрешившейся ВГВ-инфекцией (HBsAg – отрицательно и anti-HBc – положительно) может вновь обнаруживаться HBsAg. Реактивация ВГВ часто сопровождается изменёнными биохимическими показателями функции печени, например, увеличением уровня аминотрансфераз и/или билирубина.

***Перед началом лечения необходимо провести скрининг всех пациентов на ВГВ. Пациенты, с ВГВ/ВГС ко-инфекцией, а также пациенты с ВГВ в анамнезе, подвержены риску реактивации ВГВ и поэтому подлежат тщательному наблюдению, в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.***

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Применение лекарственного средства МАВИРЕТ не рекомендуется у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлда-Пью) и противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью) (см. разделы Способ применения и дозы, Противопоказания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

### ***Потенциальные эффекты выведения ВГС противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) (терапевтический эффект класса препаратов)***

Пациенты могут испытывать улучшение функции печени при лечении ВГС что приводит к улучшению метаболизма глюкозы в печени. У пациентов с диабетом это может привести к улучшению контроля глюкозы. Редкие случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы при использовании ПППД для лечения ВГС. Поэтому, у пациентов с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови, чтобы определить, требуется ли корректировка дозы препарата для лечения диабета.

### ***Лактоза***

Лекарственное средство МАВИРЕТ содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны применять это лекарственное средство.

## Передозировка

Самые высокие зарегистрированные дозы, вводимые здоровым добровольцам, составляют 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.

Асимптоматическое повышение уровня АЛТ (в 5 раз выше ВГН) наблюдалось у 1 здорового добровольца из 70 после многократного введения глекапревира (700 мг или 800 мг) один раз в сутки  $\geq 7$  дней.

В случае передозировки следует осуществлять тщательный мониторинг любых признаков и симптомов токсичности. Следует незамедлительно назначить соответствующее симптоматическое лечение. Глекапревир и пибрентасвир существенно не удаляются при гемодиализе.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

### ***Возможное воздействие лекарственного средства МАВИРЕТ на действие других лекарственных средств***

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1/3. Совместное применение с лекарственным средством МАВИРЕТ может увеличивать плазменную концентрацию лекарственных средств, которые являются субстратами Р-гликопротеина (такими как dabigatran etexilate, digoxin – дабигатрана этаксилат, дигоксин), BCRP (такими как розувастатин), OATP1B1 или OATP1B3 (такими как аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). Глекапревир и пибрентасвир являются слабыми ингибиторами цитохрома Р450 (CYP) 3A, CYP1A2 и уридин-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1.

Не было отмечено клинически значимого увеличения экспозиции препаратов, чувствительных к CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир) при совместном применении с лекарственным средством МАВИРЕТ.

Глекапревир и пибрентасвир ингибируют экспортирующую помпу желчных кислот (BSEP) в исследованиях *in vitro*.

Значимых взаимодействий не ожидается при совместном применении лекарственного средства МАВИРЕТ с субстратами CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT1A4.

### **Пациенты, принимающие антагонисты витамина К**

Поскольку возможно изменение функций печени во время лечения лекарственным средством МАВИРЕТ, то рекомендуется вести тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

### ***Возможное воздействие других лекарственных средств с лекарственным средством МАВИРЕТ***

#### ***Применение мощных индукторов Р-гликопротеина/CYP3A***

Применение препаратов, являющихся мощными индукторами Р-гликопротеина и изофермента CYP3A (рифампицин, карбамазепин, зверобой продырявленный (Hypericum

perforatum), фенобарбитал, фенитоин и примидон) могут значительно снижать концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме крови, а также приводить к снижению терапевтического эффекта лекарственного средства МАВИРЕТ или потере вирусологического ответа. Противопоказано принимать данные лекарственные средства одновременно с лекарственным средством МАВИРЕТ.

Одновременный прием лекарственных средств, являющихся умеренными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A, с препаратом МАВИРЕТ может снизить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (окскарбазепин, эсикарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Одновременный прием с умеренными индукторами не рекомендуется.

Глекапревир и пибрентасвир являются субстратами эффлюксных транспортеров Р-гликопротеина и/или белка устойчивости рака молочной железы (BCRP). Глекапревир также является субстратом транспортера печеночного захвата OATP1B1/3. Одновременное применение лекарственного средства МАВИРЕТ с лекарственными средствами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или белок устойчивости рака молочной железы (циклоспорин, кобицистат, дронедазон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир), может замедлить элиминацию глекапревира и пибрентасвира и таким образом повысить концентрацию в плазме крови противовирусных препаратов. Лекарственные средства, ингибирующие OATP1B1/3 (эливитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир) повышают системную концентрацию глекапревира.

Таблица 13

**Установленные и другие возможные межлекарственные взаимодействия**

	<b>Эффект на уровень ЛС</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
<b>БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ II, такие как</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Лозартан, в однократной дозе 50 мг</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ лозартан	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	-
	↑ лозартана карбоновая кислота	2.18 (1.88, 2.53)	↔	-
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>Название ЛС</b>	<i>Валсартан, в однократной дозе 80 мг (ингибитор OATP1B1/3)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ валсартан	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Дигоксин, в разовой дозе 0,5 мг (ингибитор P-gp)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ дигоксин	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	-
<b>Клинические</b>	Рекомендован контроль над терапевтическими концентрациями дигоксина			

<b>комментарии</b>				
<b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Дабигатран этексилат, в разовой дозе 150 мг</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ дабигатран	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан			
<b>ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Карбамазепин, 200 мг дважды в день (индуктор Р-gp/СУР3А)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↓ глекапревир	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	-
	↓ пибрентасвир	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан, т.к. может привести к уменьшению терапевтического эффекта лекарственного средства МАВИРЕТ			
<b>Название ЛС</b>	<i>Фенитоин, фенобарбитал, примидон</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	Не изучено. Ожидается ↓ глекапревира и ↓ пибрентасвира			
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан, т.к. может привести к уменьшению терапевтического эффекта лекарственного средства МАВИРЕТ			
<b>ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Рифампицин, в одноразовой дозе 600 мг (ингибитор OATP1B1/3)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	-
	↔ пибрентасвир	↔	↔	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан			
<b>Название ЛС</b>	<i>Рифампицин, один раз в сутки 600 мг<sup>a</sup> (индукция BCRP/СУР3А)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↓ 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)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан			
<b>ЭТИНИЛ-ЭСТРАДИОЛ СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Этинилэстрадиол (ЭЭ)/Норгестимат 35 мкг/250мкг один раз в день</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ ЭЭ	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
	↑ норэлгестромин	↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)
	↑ норгестрел	1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием этинилэстрадиол содержащих препаратов с лекарственным средством МАВИРЕТ противопоказан в связи с риском повышения АЛТ. Коррекция дозы не требуется при совместном приеме с левоноргестрелом, норэтидроном или норгестиматом в качестве прогестагенов для контрацепции.			
<b>Название ЛС</b>	<i>ЭЭ/Левоноргестрел 20мкг/100 мкг один раз в день</i>			
<b>Влияние на</b>	↑ ЭЭ	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)

<b>концентрацию</b>	↑ норгестрел	1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием этинилэстрадиол содержащих препаратов с лекарственным средством МАВИРЕТ противопоказан в связи с риском повышения АЛТ. Коррекция дозы не требуется при совместном приеме с левоноргестрелом, норэтидроном или норгестиматом в качестве прогестагенов для контрацепции.			
<b>РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)</i> (индуктор Р-gp/СУРЗА)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	Не изучено. Ожидается ↓ глекапревира и ↓ пибрентасвира			
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием противопоказан, т.к. может привести к уменьшению терапевтического эффекта лекарственного средства МАВИРЕТ			
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВИЧ) СРЕДСТВА</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Атазанавир + ритонавир 300/100 мг один раз в день<sup>6</sup></i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
	↑ пибрентасвир	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием с лекарственным средством МАВИРЕТ противопоказан в связи с риском повышения АЛТ			
<b>Название ЛС</b>	<i>Дарунавир + ритонавир 800/100мг один раз в день</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
	↔ пибрентасвир	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием с дарунавиром не рекомендован			
<b>Название ЛС</b>	<i>Эфавиренц/ эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат 600/200/300 мг один раз в день</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ тенофовир	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)
	Эффект эфавиренц/ эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарата на глекапревир и пибрентасвир в клиническом исследовании не рассчитывался в количественном выражении, но экспозиции глекапревира и пибрентасвира были значительно ниже, чем в историческом контроле.			
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием с эфавиренцом не рекомендован, т.к. может привести к уменьшению терапевтического эффекта лекарственного средства МАВИРЕТ. Не ожидается клинически значимого взаимодействия с тенофовир дизопроксила фумаратом.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Элвитегравир/кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир алафенамид</i> (Р-gp, ВСРР, и ОАТР ингибируются кобицистатом, ОАТР ингибируется элтегравиром)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↔ тенофовир	↔	↔	↔
	↑ 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)
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>Название ЛС</b>	<i>Лопинавир/ритонавир 400/100 мг два раза в день</i>			

<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
	↑ пибрентасвир	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием не рекомендован.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Ралтегравир 400 мг дважды в день</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ ралтегравир	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ (ВГС) СРЕДСТВА</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Софосбувир 400 мг один раз в день</i> (P-gp/BCRP ингибитор)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ софосбувир	1.66 (1.23, 2.22)	2.25 (1.86, 2.72)	-
	↑ GS-331007	↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)
	↔ глекапревир	↔	↔	↔
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>ИНГИБИТОРЫ HMG-COA-РЕДУКТАЗЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Аторвастатин 10 мг один раз в сутки</i> (ингибитор OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ аторвастатин	22.0 (16.4, 29.5)	8.28 (6.06, 11.3)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием с аторвастатином и симвастатином противопоказан			
<b>Название ЛС</b>	<i>Симвастатин 5 мг один раз в день</i> (ингибитор OATP1B1/3, P-gp, BCRP)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ симвастатин	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	-
	↑ кислота симвастатина	10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием с аторвастатином и симвастатином противопоказан			
<b>Название ЛС</b>	<i>Ловастатин, 10 мг один раз в день</i> (ингибитор OATP1B1/3, P-gp, BCRP)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ lovastatin	↔	1.70 (1.40, 2.06)	-
	↑ кислота ловастатина	5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Совместный прием не рекомендован. В случае необходимости суточная доза ловастатина не должна превышать 20 мг и пациент должен находиться под наблюдением.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Правастатин, 10 мг один раз в день</i> (ингибитор OATP1B1/3)			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ правастатин	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Рекомендовано использовать с осторожностью. Доза правастатина не должна превышать 20 мг в сутки.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Розувастатин, 5 мг один раз в день</i> (ингибитор OATP1B1/3, BCRP)			

<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ розувастатин	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	-
<b>Клинические комментарии</b>	Рекомендовано использовать с осторожностью. Доза розувастатина не должна превышать 5 мг в сутки.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Флувастатин, Питавастин</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	Не изучено. Ожидается ↑ флувастатин и ↑ питавастин			
<b>Клинические комментарии</b>	Возможно взаимодействие с флувастатином и питавастином, в связи с чем совместный прием рекомендован с осторожностью. Низкие дозы статинов рекомендованы в начале противовирусной терапии лекарственными средствами прямого действия			
<b>ИММУНОСУПРЕССАНТЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Циклоспорин, в разовой дозе 100 мг<sup>c</sup></i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
	↑ пибрентасвир	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
<b>Клинические комментарии</b>	МАВИРЕТ не рекомендован для применения пациентам, которые нуждаются в стабильной дозе циклоспорина > 100 мг в день.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Циклоспорин, в разовой дозе 400 мг</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ глекапревир	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	-
	↑ пибрентасвир	↔	1.93 (1.78, 2.09)	-
<b>Клинические комментарии</b>	МАВИРЕТ не рекомендован для применения пациентам, которые нуждаются в стабильной дозе циклоспорина > 100 мг в день.			
<b>Название ЛС</b>	<i>Такролимус, в разовой дозе 1 мг (CYP3A4 and P-gp ингибитор)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↑ такролимус	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	-
	↔ глекапревир	↔	↔	↔
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔
<b>Клинические комментарии</b>	Следует с осторожностью совместно принимать МАВИРЕТ и такролимус. Ожидается повышение концентрации такролимуса. В любом случае, рекомендован терапевтический мониторинг за уровнем такролимуса и соответствующая коррекция дозы.			
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Омепразол, в дозе 20 мг один раз в день (уменьшает pH желудочного сока)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↓ глекапревир	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	-
	↔ пибрентасвир	↔	↔	-
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>Название ЛС</b>	<i>Омепразол, в дозе 40 мг один раз в день (за 1 час до завтрака)</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	↓ глекапревир	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	-
	↔ пибрентасвир	↔	↔	-
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>Название ЛС</b>	<i>Омепразол, в дозе 40 мг один раз в день (прием вечером без еды)</i>			
<b>Влияние на</b>	↓ глекапревир	0.54 (0.44, 0.65)	0.51 (0.45, 0.59)	-

<b>концентрацию</b>	↔ пибрентасвир	↔	↔	-
<b>Клинические комментарии</b>	Коррекция дозы не требуется			
<b>АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К</b>				
<b>Название ЛС</b>	<i>Антагонисты витамина К</i>			
<b>Влияние на концентрацию</b>	Не изучено			
<b>Клинические комментарии</b>	Рекомендуется вести тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) со всеми антагонистами витамина К. Данная рекомендация связана с изменения функций печени во время лечения лекарственным средством МАВИРЕТ.			

а. Эффект рифампицина на глекапревир и пибрентасвир после 24 ч после финальной дозы рифампицина.

в. Отмеченный эффект атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.

с. У ВИЧ-инфицированных реципиентов, которые получали среднюю дозу 100 мг циклоспорина в день, концентрация глекапревира увеличивалась в 2,4 кратном размере по сравнению с теми пациентами, которые не получали циклоспорин.

### ***Лекарственные средства без клинически значимых взаимодействий с лекарственным средством МАВИРЕТ***

Коррекция дозы не требуется при совместном применении лекарственного средства МАВИРЕТ со следующими лекарственными средствами: абакавир, амлодипин, бупренорфин, кофеин, декстрометорфан, долутегравир, элвитрегравир/кобицистат, эмтрицитабин, фелодипин, ламивудин, ламотриджин, лозартан, метадон, мидазолам, налоксон, норэтиндрон или другие контрацептивы, содержащие только прогестины, омепразол, ралтегравир, рилпивирин, софосбувир, такролимус, тенофовир алафенамид, тенофовира дизопроксил фумарат, толбутамид и валсартан.

### **Применение в период беременности и кормления грудью, влияние на фертильность**

#### ***Беременность***

Данные об использовании глекапревира или пибрентасвира у беременных женщин отсутствуют или ограничены (на основании менее чем 300 исходов беременности).

Исследования глекапревира или пибрентасвира на крысах/мышьях не показали прямого негативного воздействия, в отношении репродуктивной токсичности. Токсическое действие на материнский организм у кролика не позволило провести оценку клинических экспозиций глекапревира. В качестве меры предосторожности, применение лекарственного средства МАВИРЕТ при беременности не рекомендуется.

#### ***Кормление грудью / Лактация***

Неизвестно, выводится ли глекапревир или пибрентасвир через материнское молоко у человека. Имеющиеся фармакокинетические данные, полученные в исследованиях на животных, указали на факт экскреции глекапревира или пибрентасвира с молоком. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Необходимо принять решение или о прекращении грудного вскармливания, или о прекращении/воздержании от лечения

лекарственным средством МАВИРЕТ, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

### **Фертильность**

Данные о влиянии глекапревира и/или пибрентасвира на фертильность у людей отсутствуют. Исследования на животных не показали вредного воздействия глекапревира или пибрентасвира на фертильность при более высоких экспозициях, чем экспозиции, возникающие у людей при приеме в рекомендуемой дозировке.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

МАВИРЕТ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

### **Срок годности**

36 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

Не требует особых условий хранения.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Специальные меры предосторожности по утилизации.**

Неиспользованное лекарственное средство или отходы следует утилизировать в соответствии с местными нормами законодательства.

### **Упаковка**

По 3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере из фольги.

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

### **Условия отпуска:**

По рецепту.

### **Информация о производителе**

*Выпуск серии*

Эббви Дойчленд ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия

Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany.

Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

**Владелец регистрационного удостоверения**

Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ, Швейцарская Конфедерация  
Альте Штайнхаузерштрассе, 14, 6330 Хам

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH (Switzerland)  
Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham

В Республике Беларусь претензии потребителей (включая сообщения о нежелательных реакциях) могут быть направлены по указанному ниже адресу, сообщены по телефону или на почту:

1-й Загородный переулок 20, 10 этаж, офис 30 (1007)  
Минск, Республика Беларусь, 220073  
Тел.: + 375 17 256 97 37, Факс: +375 17 256 97 47  
E-mail: [pv.russia.cis@abbvie.com](mailto:pv.russia.cis@abbvie.com)

В Республике Армения Вы можете сообщить о возникшей нежелательной реакции на почту:  
[pv.russia.cis@abbvie.com](mailto:pv.russia.cis@abbvie.com)