

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ 1910 від 19.08.2020
Реєстраційне посвідчення
UA/18231/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
2732 від 09.12.2021
1710 Big 29.09.23

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МАВІРЕТ

Склад:

діюча речовина: глекапревір/пібрентасвір;
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг;
допоміжні речовини: коповідон (тип К 28), вітамін Е (токоферол) поліетиленгліколю сукцинат, кремній, колоїдний безводний, пропіленгліколю монокаприлат (тип II), кроскармелоза натрію, натрію стеарил фумарат, гіпромелоза 2910 (Е464), лактози моногідрат, титану діоксид, макрогол 3350, оксид заліза червоний (Е172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті двоопуклі таблетки рожевого кольору з тисненням «NXT» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати для системного застосування, противірусні препарати прямої дії.
Код АТХ J05A P57.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Мавірет являє собою комбінований препарат, що містить фіксовану дозу двох пангенотипних, противірусних препаратів прямої дії – глекапревір (інгібітор протеази NS3/4A) та пібрентасвір (інгібітор NS5A), мішенню яких є декілька етапів у життєвому циклі вірусу гепатиту С (ВГС).

Глекапревір

Глекапревір – це пангенотипний інгібітор протеази NS3/4A ВГС, яка необхідна для протеолітичного розщеплення поліпротеїну, що кодується вірусом гепатиту С, у зрілі форми білків NS3, NS4A, NS4B, NS5A та NS5B та є життєво важливою для реплікації вірусу.

Пібрентасвір

Пібрентасвір – це пангенотипний інгібітор NS5A ВГС, що є необхідним для реплікації вірусної РНК та збирання віріонів. Механізм дії пібрентасвіру було охарактеризовано на основі досліджень антивірусної активності у культурі клітин та досліджень з картуванням резистентності до цієї лікарської речовини.

Фармакодинамічні ефекти

Противірусна активність

У Таблиці 1 наведено значення EC₅₀ для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їх активності проти повнорозмірних або химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з лабораторних штамів.

Таблиця 1

Активність глекапревіру та пібрентасвіру проти клітинних ліній з репліконами генотипів 1 – 6 ВГС

Підтип ВГС	Значення EC ₅₀ , глекапревіру, нмоль/л	Значення EC ₅₀ пібрентасвіру, нмоль/л
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = Не застосовується

Активність глекапревіру в умовах *in vitro* досліджували методом кількісного біохімічного аналізу. При цьому спостерігали аналогічні низькі значення IC₅₀ для різних генотипів.

У Таблиці 2 представлено значення EC₅₀ для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їх активності проти химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з клінічних ізолятів.

Таблиця 2

Активність глекапревіру та пібрентасвіру проти транзиторних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з клінічних ізолятів ВГС генотипів 1 – 6

Підтип ВГС	Глекапревір		Пібрентасвір	
	Кількість клінічних ізолятів	Середні значення EC ₅₀ , нмоль/л (діапазон)	Кількість клінічних ізолятів	Середні значення EC ₅₀ , нмоль/л (діапазон)
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	NA	NA	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	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = Не застосовується

Резистентність

У культурі клітин

Амінокислотні заміни в NS3 або NS5A, відібрані у культурі клітин або важливі для відповідного класу інгібіторів, були охарактеризовані в репліконах за фенотипами.

Заміни, важливі для класу інгібіторів протеази ВГС в положеннях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 або 170 в NS3, не впливали на активність глекапревіру. Заміни в амінокислотному положенні 168 в NS3 не впливали на генотип 2, тоді як деякі заміни в положенні 168 зменшували чутливість до глекапревіру майже у 55 разів (генотипи 1, 3, 4) або знижували чутливість у більше ніж 100 разів (генотип 6). Деякі заміни в положенні 156 зменшували чутливість до глекапревіру (генотипи 1–4) у > 100 разів. Заміна амінокислоти в положенні 80 не зменшувала чутливість до глекапревіру, за винятком Q80R в генотипі 3a, що зменшувала чутливість до глекапревіру в 21 рази.

Поодинокі заміни, важливі для класу інгібіторів NS5A в положеннях 24, 28, 30, 31, 58, 92 або 93 в NS5A в генотипах 1 – 6, не впливали на активність пібрентасвіру. Зокрема, в генотипі 3a, A30K або Y93H не впливали на активність пібрентасвіру. Деякі комбінації замін у генотипах 1a та 3a (включаючи A30K + Y93H в генотипі 3a) продемонстрували зниження чутливості до пібрентасвіру. У репліконі генотипу 3b присутність природних форм поліморфізму K30 та M31 в NS5A знижували чутливість до пібрентасвіру в 24 рази відносно активності пібрентасвіру в репліконі генотипу 3a.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет наведено в Таблиці 3.

Таблиця 3

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет у здорових дорослих осіб

	Глекапревір	Пібрентасвір
Абсорбція		
T_{max} (h) ^a	5,0	5,0
Вплив їжі (відносно стану натщесерце) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Розподіл		
% лікарської речовини, зв'язаної з білками плазми	97,5	>99,9
Відношення вмісту лікарської речовини в цільній крові та плазмі	0,57	0,62
Біотрансформація		
Метаболізм	вторинний	немає
Виведення		
Основний спосіб виведення	Екскреція з жовчю	Екскреція з жовчю
$t_{1/2}$ (год) в стабільному стані	6 - 9	23 - 29
% дози, виведеної з сечею ^c	0,7	0
% дози, виведеної з калом ^c	92,1 ^d	96,6
Транспорт		
Субстрат транспортера	P-gp, BCRP та OATP1B1/3	P-gp і не виключено BCRP

a. Медіана T_{max} після однократних доз глекапревіру та пібрентасвіру у здорових добровольців.

b. Середня системна експозиція після їжі з помірним або високим вмістом жирів.

c. Застосування однократної дози [¹⁴C]глекапревіру або [¹⁴C]пібрентасвіру у дослідженнях балансу мас.

d. Окислювальні метаболіти або їх побічні продукти становили 26% від радіоактивно міченої дози. Метаболітів глекапревіру в плазмі крові не виявлено.

Через 3 дні монотерапії або глекапревіром у дозі 300 мг на добу (N=6), або пібрентасвіром у дозі 120 мг на добу (N=8), у пацієнтів з ХВГС без цирозу середні геометричні значення AUC₂₄ становили 13600 нг·год/мл для глекапревіру та 459 нг·год/мл для пібрентасвіру. Оцінка фармакокінетичних параметрів в популяційних фармакокінетичних моделях має внутрішню невизначеність через нелінійність дози та перехресну взаємодію глекапревіру та

пібрентасвіру. На основі популяційних фармакокінетичних моделей лікарського засобу Мавірет у хворих на хронічну форму гепатиту С, встановлено, що значення AUC₂₄ при досягненні стабільних концентрацій глекапревіру та пібрентасвіру становили 4800 та 1430 нг·год/мл у пацієнтів без цирозу (N=1804) та 10500 та 1530 нг·год/мл у пацієнтів із цирозом (N=280), відповідно. Щодо здорових пацієнтів (N=230), результати популяційної оцінки AUC_{24,ss} були схожими (з різницею на 10%) для глекапревіру та на 34% нижче для пібрентасвіру у хворих на ВГС без цирозу.

Лінійність/нелінійність

Площа AUC глекапревіру збільшувалася у більше, ніж дозопропорційний спосіб (застосування 1200 мг один раз на добу призводило до 516-разового підвищення експозиції порівняно з застосуванням дози 200 мг один раз на добу), що може бути пов'язаним з насиченням транспортерів захоплення та ефлюкських транспортерів.

Площа AUC пібрентасвіру збільшувалася у більш, ніж дозопропорційний спосіб при застосуванні доз до 120 мг (10-разове підвищення експозиції після застосуванні дози 120 мг один раз на добу порівняно з 30 мг один раз на добу), однак при цьому спостерігалася лінійна фармакокінетика в дозах ≥ 120 мг. Нелінійне збільшення експозиції при застосуванні дози < 120 мг може бути пов'язане з насиченням ефлюкських транспортерів.

Біодоступність пібрентасвіру при одночасному застосуванні з глекапревіром у 3 рази вища ніж при його застосуванні в якості моноагента. Глекапревір зазнає меншого впливу при застосуванні разом з пібрентасвіром.

Фармакокінетика в особливих популяціях пацієнтів

Раса/етнічне походження

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на расу чи етнічне походження.

Стать/вага

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на стать або вагу тіла ≥ 45 кг.

Пацієнти похилого віку

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет у пацієнтів похилого віку. Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів з ВГС продемонстрував, що у вивченому віковому діапазоні (від 12 до 88 років) вік не мав клінічно значущого впливу на експозицію глекапревіру чи пібрентасвіру.

Діти

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет у дітей віком 12 років і старше або з масою тіла щонайменше 45 кг. Експозиція глекапревіру та пібрентасвіру у підлітків віком від 12 до 18 років була порівнювана з показниками у дорослих під час досліджень фази 2/3. Мавірет доступний у формі гранул для дітей віком від 3 до 12 років і масою тіла від 12 до 45 кг, доза визначається відповідно до маси тіла. Дітям з масою тіла 45 кг і більше слід використовувати таблетовану форму препарату. Оскільки лікарські форми мають різні фармакокінетичні профілі, таблетки та гранули, вкриті оболонкою не є взаємозамінними. Фармакокінетику глекапревіру та пібрентасвіру не було встановлено у дітей молодше 3 років або з масою тіла менше 12 кг.

Порушення функції нирок

Площі AUC глекапревіру та пібрентасвіру збільшувалася на $\leq 56\%$ у пацієнтів, неінфікованих ВГС, які мали порушення функції нирок легкого, середнього, важкого ступеня або термінальної стадії і не перебували на діалізі, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Площі AUC глекапревіру та пібрентасвіру були подібними у пацієнтів на діалізі чи без діалізу (різниця $\leq 18\%$) серед пацієнтів, неінфікованих ВГС, які проходять

діаліз. У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю пацієнтів, інфікованих ВГС, площа АUC глекапревіру була на 86% вище (а пібрентасвіру – на 54%) у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (з діалізом або без нього) порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Вищі значення можна очікувати, якщо враховувати незв'язану фракцію препарату.

Загалом зміни експозиції лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з ХВГС та порушеннями функції нирок (з діалізом або без нього) не були клінічно значущими.

Порушення функції печінки

При застосуванні клінічної дози і в порівнянні з суб'єктами, які не інфіковані ВГС та мають нормальну функцію печінки, площа АUC глекапревіру була вище на 33% у пацієнтів з порушенням функції печінки класу А за Чайлдом-П'ю, на 100% у пацієнтів з порушенням функції печінки класу В та в 11 разів при порушенні функції печінки класу С за Чайлдом-П'ю. Площа АUC пібрентасвіру була подібною у пацієнтів з порушення функції печінки класу А, вище на 26% при порушенні функції печінки класу В та на 114% вище при порушенні функції печінки класу С за Чайлдом-П'ю. При врахуванні концентрацій незв'язаної форми препарату в плазмі можливі більш високі значення.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що після застосування лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з ХВГС та компенсованим цирозом експозиція глекапревіру була приблизно вдвічі більша, а експозиція пібрентасвіру була аналогічна рівням, які спостерігали у пацієнтів з ХВГС без ознак цирозу. Механізм відмінностей між експозицією глекапревіру у хворих на ХВГС з цирозом або без нього невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Мавірет показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дорослих і дітей віком від 3 років і старше.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

Супутне застосування з препаратами, що містять атазанавір, аторвастатин, симвастатин, дабігатран етексилат, з препаратами, що містять етинілоестрадіол, з сильними індукторами Р-гр та СYP3A (більш детальна інформація наведена у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційна здатність лікарського засобу Мавірет впливати на інші лікарські засоби

Глекапревір і пібрентасвір є інгібіторами Р-глікопротеїну (Р-гр), білка резистентності раку молочної залози (BCRP), а також поліпептиду, що транспортує органічні аніони (OATP) 1B1/3. Одночасне застосування з лікарським засобом Мавірет може збільшувати плазмові концентрації лікарських препаратів, які є субстратами Р-гр (наприклад, дабігатрану етексилат, дигоксин), BCRP (наприклад, розувастатин) або OATP1B1/3 (наприклад, аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). У Таблиці 4 наведено детальні рекомендації стосовно взаємодії з чутливими субстратами Р-гр, BCRP та OATP1B1/3. Для інших субстратів Р-гр, BCRP або OATP1B1/3 може потребуватися коригування дози.

Глекапревір і пібрентасвір є слабкими інгібіторами цитохрому P450 (CYP) 3A й уридин-глюкуронозилтрансферази (UGT) 1A1 в умовах *in vivo*. Клінічно значущого збільшення експозиції чутливих субстратів CYP3A (мідазоламу, фелодипіну) або UGT1A1 (ралтегравіру) при їх застосуванні разом з лікарським засобом Мавірет не спостерігали.

В умовах *in vitro* і глекапревір, і пібрентасвір інгібують помпу виведення солей жовчних кислот (BSEP).

Значного інгібування CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OAT1, OAT2, OAT3, MATE1 або MATE2K не очікується.

Пацієнти, які проходять лікування антагоністами вітаміну К

Оскільки функція печінки може змінюватися під час лікування лікарським засобом Мавірет, рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на Мавірет

Застосування разом із сильними індукторами P-gp/CYP3A

Лікарські засоби, які є сильними індукторами P-gp та CYP3A (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, фенітоїн та примідон), можуть суттєво знижувати концентрації глекапревіру або пібрентасвіру в плазмі крові та призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет або до втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування таких лікарських засобів з препаратом Мавірет протипоказане.

Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які є помірними індукторами P-gp/CYP3A, може знижувати плазмові концентрації глекапревіру та пібрентасвіру (наприклад, окскарбазепін, еслікарбазепін, лумакафтор, кризотиніб). Супутнє застосування помірних індукторів не рекомендовано.

Глекапревір і пібрентасвір є субстратами ефлюкських транспортерів P-gp та/або BCRP. Глекапревір також є субстратом транспортерів печінкового захоплення OATP1B1/3. Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які інгібують P-gp та BCRP (наприклад, циклоспорин, кобіцистат, дронедарон, ітраконазол, кетоконазол, ритонавір), може уповільнювати елімінацію глекапревіру та пібрентасвіру, а отже збільшувати плазмову експозицію протівірусних препаратів. Лікарські засоби, що інгібують OATP1B1/3 (наприклад, елвітегравір, циклоспорин, дарунавір, лопінавір), підвищують системні концентрації глекапревіру.

Встановлені та інші потенційні взаємодії з лікарськими засобами.

Всі взаємодії були визначені для дорослих.

Блокатори рецепторів ангіотензину-II

Лозартан 50 мг, однократна доза. Корегування дози не потрібне.

Валсартан 80 мг, однократна доза (інгібування OATP1B1/3). Корегування дози не потрібне.

Протиаритмічні засоби

Дигоксин 0,5 мг, однократна доза (інгібування P-gp). Рекомендовано призначати з обережністю та контролювати терапевтичні концентрації дигоксину.

Антикоагулянти

Дабігатрану етексилат 150 мг, однократна доза (інгібування P-gp). Супутнє застосування протипоказане.

Протисудомні

Карбамазепін 200 мг двічі на добу (індукція P-gp/CYP3A). Супутнє застосування може призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним.

Фенітоїн, фенобарбітал, примідон. Супутнє застосування може призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним.

Протимікобактеріальні засоби.

Рифампіцин 600 мг, однократна доза (інгібування OATP1B1/3). Супутнє застосування протипоказане.

Рифампіцин 600 мг один раз на добу (індукція P-gp/BCRP/CYP3A). Супутнє застосування протипоказане.

Засоби, що містять етинілестрадіол

Етинілестрадіол (ЕЕ)/норгестимат 35 мкг/250 мкг один раз на добу або *ЕЕ/левоноргестрел*

20 мкг/100 мкг один раз на добу. Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення АЛТ. Не потрібно коригувати дозу при супутньому застосуванні левоноргестрелу, норетидрону або норгестимату в якості контрацептивного прогестагену.

Рослинні препарати

Пеперати звіробою (Hypericum perforatum) (індукція P-gp/CYP3A). Супутнє застосування може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним.

Противірусні препарати для лікування ВІЛ

Атазанавір + ритонавір 300/100 мг один раз на добу. Супутнє застосування з атазанавіром протипоказане через ризик підвищення АЛТ.

Дарунавір + ритонавір 800/100 мг один раз на добу. Супутнє застосування з дарунавіром не рекомендовано.

Ефавіренс/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксил фумарат 600/200/300 мг один раз на добу. Супутнє застосування з ефавіренцем не рекомендується, оскільки може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет. Не очікується клінічно значущої взаємодії з тенофовіром дизопроксил фумаратом.

Елвітегравір / кобіцистат / емтрицитабін / тенофовір алафенамід (інгібування P-gp, BCRP та OATP кобіцистатом, інгібування OATP елвітегравіром). Корегування дози не потрібне.

Лопінавір/ ритонавір 400/100 мг двічі на добу. Супутнє застосування не рекомендовано.

Ралтегравір 400 мг двічі на добу (інгібування UGT1A1). Корегування дози не потрібне.

Противірусні засоби, які застосовуються для лікування ВГС

Софосбувір 400 мг, однократна доза (інгібування P-gp/BCRP). Корегування дози не потрібне.

Інгібітори редуктази HMG-СОА

Аторвастатин 10 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A). Супутнє застосування аторвастатину протипоказане.

Симвастатин 5 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-gp, BCRP). Супутнє застосування симвастатину протипоказане.

Ловастатин 10 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-gp, BCRP). Супутнє застосування не рекомендоване. У випадку застосування доза ловастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу, а пацієнти мають перебувати під наглядом.

Правастатин 10 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3). Рекомендовано призначати з обережністю. Доза правастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу.

Розувастатин 5 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, BCRP). Рекомендовано призначати з обережністю. Доза розувастатину не повинна перевищувати 5 мг на добу.

Флувастатин, пітавастатин. Взаємодія з флувастатином та пітавастатином ймовірна, а тому рекомендовано з обережністю призначати цю комбінацію. На початку лікування ПППД статини рекомендовано застосовувати у низьких дозах.

Імунодепресанти

Циклоспорин 100 мг, однократна доза або циклоспорин 400 мг, однократна доза. Мавірет не рекомендовано застосовувати пацієнтам, яким потрібні стабільні дози циклоспорину > 100 мг на добу. Якщо неможливо уникнути такої комбінації, її застосування можна розглядати за умови, що користь переважає ризик і забезпечено ретельний клінічний контроль.

Такролімус 1 мг, однократна доза (інгібування CYP3A4 та P-gp). Мавірет з обережністю призначають з такролімусом. Очікується підвищення концентрації такролімусу. Тому рекомендовано контролювати концентрацію такролімусу і відповідно скорегувати його дозу.

Інгібітори протонної помпи

Омепразол 20 мг один раз на добу (підвищення рівня рН у шлунку). Корегування дози не потрібне.

Омепразол 40 мг один раз на добу (1 година до сніданку). Корегування дози не потрібне.

Омепразол 40 мг один раз на добу (ввечері під час їжі). Корегування дози не потрібне.

Антагоністи вітаміну К

Антагоністи вітаміну К. Рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг МНВ у випадку застосування всіх антагоністів вітаміну К. Це пов'язано зі зміною функціонування печінки під час лікування лікарським засобом Мавірет.

Особливості застосування.

Реактивація вірусу гепатиту В

Під час або після лікування протівірусними препаратами прямої дії повідомлялося про випадки реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ), деякі з них були летальними. Скринінгові тести на ВГВ слід проводити у всіх пацієнтів до початку лікування. Пацієнти з коінфекцією ВГВ/ВГС зазнають ризику реактивації ВГВ, а відтак мають перебувати під контролем і потребують лікування згідно з діючими клінічними протоколами.

Порушення функції печінки

Мавірет не рекомендовано призначати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю), препарат є протипоказаним при тяжкому порушенні функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю).

Пацієнти з невдачею попереднього лікування інгібіторами NS5A та/або NS3/4A

У дослідженні MAGELLAN-1 брали участь пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 1, і дуже обмежена кількість пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4, які мали в анамнезі невдачу лікування схемами, що можуть викликати резистентність до глекапревіру/пібрентасвіру. Як і очікувалося, ризик невдачі лікування був вищим у тих пацієнтів, які вже проходили курс лікування препаратами обох класів. Алгоритм, який дозволив би спрогнозувати ризик невдачі лікування, ґрунтуючись на даних про резистентність перед початком лікування, не було встановлено. Кумуляція резистентності до препаратів обох класів була загальною рисою для пацієнтів, які зазнали невдачі повторного лікування глекапревіром/пібрентасвіром у дослідженні MAGELLAN-1. Даних про повторне лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипів 2, 3, 5 або 6, немає. Мавірет не рекомендовано призначати з метою повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітори NS3/4A- та/або NS5A.

Взаємодія з лікарськими засобами

Не рекомендовано застосовувати одночасно з деякими лікарськими засобами, які докладно описано в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування у хворих на діабет

У діабетиків може спостерігатися покращення контролю рівня глюкози, що потенційно може призвести до симптоматичної гіпоглікемії після початку лікування ХВГС протівірусними препаратами прямої дії. Рівень глюкози у пацієнтів з діабетом, які розпочинають терапію протівірусними препаратами прямої дії, слід ретельно контролювати, особливо у перші 3 місяці, а за потреби – переглянути призначені їм протидіабетичні засоби. Лікаря, який відповідає за лікування діабету у пацієнта, необхідно проінформувати про початок терапії протівірусними препаратами прямої дії.

Лактоза

Мавірет містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних про застосування глекапревіру або пібрентасвіру у вагітних немає або ці дані є обмеженими (менше 300 вагітних).

Дослідження глекапревіру або пібрентасвіру на щурах/мишах не вказують на пряму чи опосередковану репродуктивну токсичність. На тлі застосування глекапревіру у кроликів спостерігали токсичність для материнського організму, зокрема внутрішньоутробну загибель потомства, що унеможливило оцінювання глекапревіру у цього виду тварин у концентраціях, призначених для застосування в клінічній практиці. В якості запобіжного заходу Мавірет не рекомендовано застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується глекапревір або пібрентасвір у молоко людини. Наявні фармакокінетичні дані у тварин свідчать про екскрецію глекапревіру та пібрентасвіру в молоко. Не можна виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Потрібно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення терапії лікарським засобом Мавірет, враховуючи переваги грудного вигодовування для дитини та переваги терапії для матері.

Фертильність

Немає даних про вплив глекапревіру та/або пібрентасвіру на фертильність. Під час дослідження на тваринах не було встановлено шкідливого впливу глекапревіру чи пібрентасвіру на фертильність при рівнях експозиції, які були вищими за експозицію, яку спостерігають у людини при застосуванні рекомендованої дози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Мавірет не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами або чинить незначний вплив.

Спосіб застосування та дози.

Лікування лікарським засобом Мавірет має розпочинати та контролювати лікар з досвідом ведення пацієнтів з ХВГС.

Дози

Дорослі та підлітки віком від 12 років і старше, або діти з масою тіла не менше 45 кг.

Рекомендована доза лікарського засобу Мавірет становить 300 мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг), які приймають перорально, один раз на день під час їжі.

Дані про рекомендовану тривалість лікування лікарським засобом Мавірет у пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6 та компенсованою печінковою недостатністю (з цирозом або без нього) наведені в Таблиці 4 та Таблиці 5.

Таблиця 4

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів, які раніше не отримували терапії ХВГС

Генотип	Рекомендована тривалість лікування	
	Без цирозу	З цирозом
Генотип 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 тижнів	8 тижнів

Таблиця 5

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів без відповіді на попереднє лікування режимом пегільований інтерферон + рибавірин ± софосбувір або режимом софосбувір + рибавірин.

Генотип	Рекомендована тривалість лікування	
	Без цирозу	З цирозом

Генотип 1, 2, 4, 5, 6	8 тижнів	12 тижнів
Генотип 3	16 тижнів	16 тижнів

Пропущена доза

У разі пропуску дози, призначену дозу лікарського засобу Мавірет можна прийняти протягом 18 годин після планового часу прийому. Якщо з моменту, коли пацієнт мав зазвичай прийняти Мавірет, минуло понад 18 годин, пацієнту не можна приймати пропущену дозу, а слід застосувати наступну дозу за звичайним графіком. Пацієнтів слід проінструктувати не приймати подвійну дозу препарату.

Якщо протягом 3-х годин після прийому препарату виникло блювання, слід прийняти додаткову дозу лікарського засобу Мавірет. Якщо блювання має місце через 3 години після застосування препарату, приймати додаткову дозу лікарського засобу Мавірет не потрібно.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет.

Порушення функції нирок

Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам з порушенням функції нирок будь-якого ступеня, у тому числі пацієнтам на діалізі.

Порушення функції печінки

Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за Чайлдом-П'ю). Мавірет не рекомендований пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) і є протипоказаним при тяжкому порушенні функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю).

Пацієнти, яким трансплантовано печінку або нирку

Проведено оцінку курсу лікування тривалістю 12 тижнів, який рекомендований пацієнтам з цирозом чи без нього, яким трансплантовано печінку або нирку. Можливість призначення лікування курсом у 16 тижнів слід розглянути для пацієнтів з ВГС генотипу 3, які отримували лікування режимом пегільований інтерферон + рибавірин ± софосбувір або режимом софосбувір + рибавірин.

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-1

При призначенні дози для цієї категорії пацієнтів дотримуйтесь рекомендацій, наведених в Таблицях 4 та 5. Рекомендації щодо дозування при одночасному застосуванні з противірусними препаратами для лікування ВІЛ інфекції наведено в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність ковтати таблетки цілими під час їжі. Таблетки не можна жувати, подрібнювати чи розламувати, оскільки це може змінити біодоступність лікарських речовин.

Діти.

Безпека та ефективність Мавірету у дітей віком до 3 років та вагою менше 12 кг не встановлювали, дані відсутні.

Мавірет у гранулах, вкритих оболонкою, призначений для лікування дітей віком від 3 до 12 років з масою тіла від 12 кг до 45 кг. Зверніться до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мавірет в гранулах, вкритих оболонкою в саше, де наведено дозування відповідно до маси тіла. Оскільки лікарські форми мають різний фармакокінетичний

профіль, таблетки та гранули, вкриті оболонкою не є взаємозамінними. Необхідно проходити повний курс лікування однією лікарською формою.

Передозування

Найвищі задокументовані дози, які застосовували у здорових добровольців, становлять 1200 мг один раз на добу протягом 7 днів у випадку глекапревіру та 600 мг один раз на добу протягом 10 днів у випадку пібрентасвіру. Безсимптомне підвищення рівнів АЛТ у сироватці крові (> 5 разів за ВМН) спостерігали в 1 з 70 здорових добровольців після застосування багатократних доз глекапревіру (700 мг або 800 мг) один раз на добу упродовж ≥ 7 днів. У разі передозування слід контролювати стан пацієнта на предмет появи ознак і симптомів токсичності. Необхідно негайно розпочати відповідне симптоматичне лікування. Глекапревір і пібрентасвір у значному обсязі гемодіалізом не видаляються.

Побічні реакції

Зведення профілю безпеки

У об'єднаних клінічних дослідженнях фази 2 і 3 за участю дорослих пацієнтів з інфекцією ВГС 1, 2, 3, 4, 5 або 6, які отримували Мавірет, найчастішими побічними реакціями (частота $\geq 10\%$) були головний біль та втомлюваність. Менше 0,1% осіб, які отримували Мавірет, мали серйозні побічні реакції (транзиторна ішемічна атака). Частка пацієнтів, які отримували Мавірет і остаточно припинили лікування через побічні реакції, становила 0,1%.

Побічні реакції у формі таблиці

Наступні побічні реакції були виявлені під час реєстраційних досліджень фази 2 і 3 у ВГС-інфікованих дорослих пацієнтів з цирозом або без нього, які отримували Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів або під час постмаркетингового дослідження. Ці побічні реакції представлені нижче за класом систем органів та частотою їх виникнення. Частота проявів побічних реакцій встановлена за такими критеріями: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10\ 000$) або частота невідома (не можна визначити на підставі наявних даних).

Таблиця 6

Побічні реакції, виявлені при застосуванні лікарського засобу Мавірет

Частота	Побічні реакції
Порушення з боку імунної системи	
Нечасті	ангіоневротичний набряк
Порушення з боку нервової системи	
Дуже часто	головний біль
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	діарея, нудота
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	
Невідомо	свербіж
Загальні розлади і порушення в місці введення препарату	
Дуже часто	втомлюваність
Часто	астенія

Опис деяких побічних реакцій

Побічні реакції у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, у тому числі у пацієнтів на діалізі

Безпеку лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (включаючи пацієнтів на діалізі) та ХВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6 з компенсованою функцією печінки

(з цирозом або без нього) оцінювали у дослідженнях за участю дорослих пацієнтів EXPEDITION-4 (n=104) та EXPEDITION-5 (n=101). Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок у дослідженні EXPEDITION-4 були свербіж (17%) і втомлюваність (12%), а у дослідженні EXPEDITION-5 – свербіж (14,9%).

Побічні реакції у пацієнтів, яким трансплантовано печінку або нирку

Безпеку лікарського засобу Мавірет оцінювали у 100 дорослих реципієнтів печінки або нирки з ХВГС генотипів 1, 2, 3, 4 або 6 без цирозу (дослідження MAGELLAN-2). Загальний профіль безпеки у реципієнтів трансплантатів був порівнюваним з профілем безпеки у дослідженнях фази 2 та 3. Побічні реакції, які спостерігалися у більше 5% пацієнтів, які отримували Мавірет протягом 12 тижнів, включали головний біль (17%), втомлюваність (16%), нудоту (8%) та свербіж (7%).

Безпека у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1

Загальний профіль безпеки у дорослих пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 (дослідження ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2) був порівнюваним з профілем безпеки у дорослих пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

Діти

Безпеку лікарського засобу Мавірет у підлітків з ВГС генотипів 1 – 6 оцінювали за даними відкритого дослідження фази 2/3 за участю 47 пацієнтів віком від 12 до 18 років, які отримували Мавірет протягом 8 – 16 тижнів (частина 1 дослідження DORA). Побічні реакції, які спостерігалися у цьому дослідженні, були порівнюваними з реакціями, які спостерігали у клінічних дослідженнях лікарського засобу Мавірет за участю дорослих осіб.

Підвищення рівнів білірубину у сироватці

Підвищення загального білірубину, щонайменше, вдвічі від верхньої межі норми (ВМН) спостерігали у 1,3% пацієнтів у зв'язку з глекапревір-опосередкованим інгібуванням переносників білірубину та його метаболізму. Підвищення рівнів білірубину було безсимптомним, транзиторним і, зазвичай, спостерігалось на початку лікування. Підвищення білірубину переважно відбувалось за рахунок непрямой фракції не було пов'язане з підвищенням рівнів АЛТ. Підвищення прямого білірубину мало місце у 0,3% пацієнтів.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

№84: по 3 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Випуск серії.

Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
менеджер з реєстрації
Талановий Т. А.

07.09.23 

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
1910 від 19.08.2020
Ресстраційне посвідчення
UA/18231/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
2732 від 09.12.2021

1710 від 29.09.2023

Коротка характеристика лікарського засобу

1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.

Мавірет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг.

2. Якісний і кількісний склад.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру.

3. Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Продовгуваті двоопуклі таблетки рожевого кольору з тисненням «NXT» з одного боку.

4. Клінічна інформація:

4.1. Терапевтичні показання.

Лікарський засіб Мавірет показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дорослих і дітей віком від 3 років і старше (див.розділ 4.2., 4.5. та 5.1).

4.2. Дози та спосіб застосування.

Лікування лікарським засобом Мавірет має розпочинати та контролювати лікар з досвідом ведення пацієнтів з ХВГС.

Дози

Дорослі та підлітки віком від 12 років і старше, або діти з масою тіла не менше 45 кг.

Рекомендована доза лікарського засобу Мавірет становить 300 мг/120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг), які приймають перорально, один раз на день під час їжі (див. розділ 5.2).

Дані про рекомендовану тривалість лікування лікарським засобом Мавірет у пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6 та компенсованою печінковою недостатністю (з цирозом або без нього) наведені в Таблиці 1 та Таблиці 2.

Таблиця 1

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів, які раніше не отримували терапії ХВГС

Генотип	Рекомендована тривалість лікування	
	Без цирозу	З цирозом
Генотип 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 тижнів	8 тижнів

Таблиця 2

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів без відповіді на попереднє лікування режимом пегільований інтерферон + рибавірин ± софосбувір або режимом софосбувір + рибавірин

Генотип	Рекомендована тривалість лікування
---------	------------------------------------

	Без цирозу	З цирозом
Генотип 1, 2, 4, 5, 6	8 тижнів	12 тижнів
Генотип 3	16 тижнів	16 тижнів

При лікуванні пацієнтів з невдачею попередньої терапії інгібіторами NS3/4A та/або NS5A, див. розділ 4.5.

Пропущена доза

У разі пропуску дози, призначену дозу лікарського засобу Мавірет можна прийняти протягом 18 годин після планового часу прийому. Якщо з моменту, коли пацієнт мав зазвичай прийняти Мавірет, минуло понад 18 годин, пацієнту **не** можна приймати пропущену дозу, а слід застосувати наступну дозу за звичайним графіком. Пацієнтів слід проінструктувати не приймати подвійну дозу препарату.

Якщо протягом 3-х годин після прийому препарату виникло блювання, слід прийняти додаткову дозу лікарського засобу Мавірет. Якщо блювання має місце через 3 години після застосування препарату, приймати додаткову дозу лікарського засобу Мавірет не потрібно.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет (див. розділи 5.1 та 5.2).

Порушення функції нирок

Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам з порушенням функції нирок будь-якого ступеня, у т.ч. пацієнтам на діалізі (див. розділи 5.1 та 5.2).

Порушення функції печінки

Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за Чайлдом-П'ю). Мавірет не рекомендований пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) і є протипоказаним при тяжкому порушенні функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) (див. розділи 4.4, 4.5 та 5.2).

Пацієнти, яким трансплантовано печінку або нирку

Проведено оцінку курсу лікування тривалістю 12 тижнів, який рекомендований пацієнтам з цирозом чи без нього, яким трансплантовано печінку або нирку (див. розділ 5.1). Можливість призначення лікування курсом у 16 тижнів слід розглянути для пацієнтів з ВГС генотипу 3, які отримували лікування режимом пегільований інтерферон + рибавірин ± софосбувір або режимом софосбувір + рибавірин.

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-1

При призначенні дози для цієї категорії пацієнтів дотримуйтесь рекомендацій, наведених в Таблицях 1 та 2. Рекомендації щодо дозування при одночасному застосуванні з противірусними препаратами для лікування ВІЛ інфекції наведено в розділі 4.6.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність ковтати таблетки цілими під час їжі. Таблетки не можна жувати, подрібнювати чи розламувати, оскільки це може змінити біодоступність лікарських речовин (див. розділ 5.2).

4.3. Діти.

Безпека та ефективність Мавірету у дітей віком до 3 років та вагою менше 12 кг не встановлювали, дані відсутні.

Мавірет у гранулах, вкритих оболонкою, призначений для лікування дітей віком від 3 до 12 років з масою тіла від 12 кг до 45 кг. Зверніться до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мавірет в гранулах, вкритих оболонкою в саше, де наведено дозування

відповідно до маси тіла. Оскільки лікарські форми мають різний фармакокінетичний профіль, таблетки та гранули, вкриті оболонкою не є взаємозамінними. Необхідно проходити повний курс лікування однією лікарською формою (див. розділ 5.2.).

4.4. Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) (див. розділи 4.2, 4.5 та 5.2).

Супутнє застосування з препаратами, що містять атазанавір, аторвастатин, симвастатин, дабігатран етексилат, з препаратами, що містять етинілоестрадіол, з сильними індукторами Р-gp та СYP3A (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробією продірявленого (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, фенітоїн та примідон) (див. розділ 4.6).

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Реактивація вірусу гепатиту В

Під час або після лікування противірусними препаратами прямої дії повідомлялося про випадки реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ), деякі з них були летальними. Скринінгові тести на ВГВ слід проводити у всіх пацієнтів до початку лікування. Пацієнти з коінфекцією ВГВ/ВГС зазнають ризику реактивації ВГВ, а відтак мають перебувати під контролем і потребують лікування згідно з діючими клінічними протоколами.

Порушення функції печінки

Мавірет не рекомендовано призначати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю), препарат є протипоказаним при тяжкому порушенні функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.2).

Пацієнти з невдачею попереднього лікування інгібіторами NS5A та/або NS3/4A

У дослідженні MAGELLAN-1 брали участь пацієнти, інфіковані ВГС генотипу 1, і дуже обмежена кількість пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4, які мали в анамнезі невдале лікування схемами, що можуть викликати резистентність до глекапревіру/пібрентасвіру (розділ 5.1). Як і очікувалося, ризик невдачі лікування був вищим у тих пацієнтів, які вже проходили курс лікування препаратами обох класів. Алгоритм, який дозволив би спрогнозувати ризик невдачі лікування, ґрунтуючись на даних про резистентність перед початком лікування, не було встановлено. Кумуляція резистентності до препаратів обох класів була загальною рисою для пацієнтів, які зазнали невдачі повторного лікування глекапревіром/пібрентасвіром у дослідженні MAGELLAN-1. Даних про повторне лікування пацієнтів, інфікованих ВГС генотипів 2, 3, 5 або 6, немає. Мавірет не рекомендовано призначати з метою повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітори NS3/4A- та/або NS5A.

Взаємодія з лікарськими засобами

Не рекомендовано застосовувати одночасно з деякими лікарськими засобами, які докладно описано в розділі 4.6.

Застосування у хворих на діабет

У діабетиків може спостерігатися покращення контролю рівня глюкози, що потенційно може призвести до симптоматичної гіпоглікемії після початку лікування ХВГС противірусними препаратами прямої дії. Рівень глюкози у пацієнтів з діабетом, які розпочинають терапію противірусними препаратами прямої дії, слід ретельно контролювати, особливо у перші 3 місяці, а за потреби – переглянути призначені їм протидіабетичні засоби. Лікаря, який відповідає за лікування діабету у пацієнта, необхідно проінформувати про початок терапії противірусними препаратами прямої дії.

Лактоза

Мавірет містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційна здатність лікарського засобу Мавірет впливати на інші лікарські засоби

Глекапревір і пібрентасвір є інгібіторами Р-глікопротеїну (Р-рр), білка резистентності раку молочної залози (BCRP), а також поліпептиду, що транспортує органічні аніони (ОАТР) 1В1/3. Одночасне застосування з лікарським засобом Мавірет може збільшувати плазмові концентрації лікарських препаратів, які є субстратами Р-рр (наприклад, дабігатрану етексилат, дигоксин), BCRP (наприклад, розувастатин) або ОАТР1В1/3 (наприклад, аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). У Таблиці 3 наведено детальні рекомендації стосовно взаємодії з чутливими субстратами Р-рр, BCRP та ОАТР1В1/3. Для інших субстратів Р-рр, BCRP або ОАТР1В1/3 може потребуватися коригування дози.

Глекапревір і пібрентасвір є слабкими інгібіторами цитохрому Р450 (СYP) 3А й уридин-глюкуронозилтрансферази (UGT) 1А1 в умовах *in vivo*. Клінічно значущого збільшення експозиції чутливих субстратів СYP3А (мідазоламу, фелодипіну) або UGT1А1 (ралтегравіру) при їх застосуванні разом з лікарським засобом Мавірет не спостерігали.

В умовах *in vitro* і глекапревір, і пібрентасвір інгібують помпу виведення солей жовчних кислот (BSEP).

Значного інгібування СYP1А2, СYP2С9, СYP2С19, СYP2D6, UGT1А6, UGT1А9, UGT1А4, UGT2В7, ОСТ1, ОСТ2, ОАТ1, ОАТ3, МАТЕ1 або МАТЕ2К не очікується.

Пацієнти, які проходять лікування антагоністами вітаміну К

Оскільки функція печінки може змінюватися під час лікування лікарським засобом Мавірет, рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на Мавірет

Застосування разом із сильними індукторами Р-рр/СYP3А

Лікарські засоби, які є сильними індукторами Р-рр та СYP3А (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, фенітоїн та примідон), можуть суттєво знижувати концентрації глекапревіру або пібрентасвіру в плазмі крові та призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет або до втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування таких лікарських засобів з препаратом Мавірет протипоказане (див. розділ 4.4). Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які є помірними індукторами Р-рр/СYP3А, може знижувати плазмові концентрації глекапревіру та пібрентасвіру (наприклад, окскарбазепін, ескарибазепін, лумакафтор, кризотиніб). Супутнє застосування помірних індукторів не рекомендовано (див. розділ 4.5).

Глекапревір і пібрентасвір є субстратами ефлюкських транспортерів Р-рр та/або BCRP. Глекапревір також є субстратом транспортерів печінкового захоплення ОАТР1В1/3. Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які інгібують Р-рр та BCRP (наприклад, циклоспорин, кобіцистат, дронедазон, ітраконазол, кетоназол, ритонавір), може уповільнювати елімінацію глекапревіру та пібрентасвіру, а отже збільшувати плазмову експозицію противірусних препаратів. Лікарські засоби, що інгібують ОАТР1В1/3 (наприклад, елвітегравір, циклоспорин, дарунавір, лопінавір), підвищують системні концентрації глекапревіру.

Встановлені та інші потенційні взаємодії з лікарськими засобами

У Таблиці 3 наведено дані про середній (за методом найменших квадратів з 90% довірчим інтервалом) вплив на концентрації Мавірету та деяких поширених лікарських препаратів у випадку їх одночасного застосування. Напрямок стрілки відповідає напрямку зміни експозиції (C_{max} , AUC та C_{min}) глекапревіру, пібрентасвіру та супутнього лікарського засобу ($\uparrow =$

збільшення (понад 25%), ↓ = зменшення (понад 20%), ↔ = без змін (дорівнює або менше 20% зменшення або 25% збільшення). Перелік лікарських засобів не є вичерпним. Всі взаємодії були визначені для дорослих.

Таблиця 3

Взаємодія лікарського засобу Мавірет з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичним напрямом / механізмом взаємодії	Вплив на рівні лікарського засобу	C _{max}	AUC	C _{min}	Клінічні зауваження
БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ-II					
Лозартан 50 мг, однократна доза	↑ лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Корегування дози не потрібне.
	↑ лозартану карбонова кислоти	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Валсартан 80 мг, однократна доза (інгібування ОАТР1В1/3)	↑ валсартан	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Корегування дози не потрібне.
ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ					
Дигоксин 0,5 мг, однократна доза (інгібування Р-гр)	↑ дигоксин	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Рекомендовано призначати з обережністю та контролювати терапевтичні концентрації дигоксину.
АНТИКОАГУЛЯНТИ					
Дабігатрану етексилат 150 мг, однократна доза (інгібування Р-гр)	↑ дабігатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Супутнє застосування протипоказане (див. розділ 4.4).
ПРОТИСУДОМНІ					
Карбамазепін 200 мг двічі на добу (індукція Р-гр/СYP3A)	↓ глекапреві р	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Супутнє застосування може призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним (див. розділ 4.4).
	↓ пібрентасві р	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Фенітоїн, фенобарбітал, примідон	Не вивчали. Очікується: ↓ глекапревір та ↓ пібрентасвір				
ПРОТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ					
Рифампіцин 600 мг, однократна доза (інгібування ОАТР1В1/3)	↑ глекапреві р	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Супутнє застосування протипоказане (див. розділ 4.4).
	↔ пібрентасві р	↔	↔	--	
Рифампіцин	↓ глекапреві р	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	

600 мг один раз на добу ^a (індукція P-gr/BCRP/CYP3A)	↓ пібрентасві р	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ЕТИНІЛЕСТРАДІОЛ					
Етинілестрадіол (ЕЕ)/норгестимат 35 мкг/250 мкг один раз на добу	↑ ЕЕ	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення АЛТ (див. розділ 4.4). Не потрібно коригувати дозу при супутньому застосуванні левоноргестрелу, норетидрону або норгестимату в якості контрацептивного прогестагену.
	↑ норелгестромін	↔	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)	
ЕЕ/левоноргестрел 20 мкг/100 мкг один раз на добу	↑ ЕЕ	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Супутнє застосування може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним (див. розділ 4.4).
	↑ норгестрел	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ					
Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>) (індукція P-gr/CYP3A)	Не вивчали. Очікується: ↓ глекапревір та ↓ пібрентасвір			Супутнє застосування може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним (див. розділ 4.4).	
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ					
Атазанавір + ритонавір 300/100 мг один раз на добу ^b	↑ глекапревір	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Супутнє застосування з атазанавіром протипоказане через ризик підвищення АЛТ (див. розділ 4.4).
	↑ пібрентасвір	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Дарунавір + ритонавір 800/100 мг один раз на добу	↑ глекапревір	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Супутнє застосування з дарунавіром не рекомендовано
	↔ пібрентасвір	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Ефавіренц/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил фумарат 600/200/300 мг один раз на добу	↑ тенофовір	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Супутнє застосування з ефавіренцем не рекомендується, оскільки може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет. Не очікується клінічно значущої взаємодії з тенофовіром дизопроксил фумаратом.
	Вплив ефавіренцу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксил фумарату на глекапревір і пібрентасвір кількісно не визначали в цьому дослідженні напряму, проте експозиція глекапревіру та пібрентасвіру була значно нижчою, ніж в історичній контрольній групі				
	↔ тенофовір	↔	↔	↔	Корегування дози не потрібне.

Елвітегравір/ кобіцистат/ емтрицитабін / тенофовір алафенамід (інгібування P-гр, BCRP та OATP кобіцистатом, інгібування OATP елвітегравіром)	↑ глекапреві р	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ пібрентасві р	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Лопінавір/ ритонавір 400/100 мг двічі на добу	↑ глекапреві р	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Супутнє застосування не рекомендовано.
	↑ пібрентасві р	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Ралтегравір 400 мг двічі на добу (інгібування UGT1A1)	↑ ралтегравір	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Корегування дози не потрібне.
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС					
Софосбувір 400 мг, однократна доза (інгібування P- гр/BCRP)	↑ софосбувір	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Корегування дози не потрібне.
	↑ GS- 331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ глекапреві р	↔	↔	↔	
	↔ пібрентасві р	↔	↔	↔	
ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ HMG-COA					
Аторвастатин 10 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-гр, BCRP, CYP3A)	↑ аторвастат ин	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Супутнє застосування аторвастатину та симвастатину протипоказане (див. розділ 4.4).
Симвастатин 5 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-гр, BCRP)	↑ симвастати н	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ симвастати н-ова кислота	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Ловастатин 10 мг один раз на добу (інгібування OATP1B1/3, P-гр, BCRP)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Супутнє застосування не рекомендоване. У випадку застосування доза ловастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу, а пацієнти мають перебувати під наглядом.
	↑ ловастатин о-ва кислота	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	

Правастатин 10 мг один раз на добу (інгібування ОАТР1В1/3)	↑ правастатин	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Рекомендовано призначати з обережністю. Доза правастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу, а розувастатину – 5 мг на добу.
Розувастатин 5 мг один раз на добу (інгібування ОАТР1В1/3, ВСРР)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Флувастатин, Пітавастатин	Не вивчали. Очікується: ↑ флувастатин та ↑ пітавастатин				Взаємодія з флувастатином та пітавастатином ймовірна, а тому рекомендовано з обережністю призначати цю комбінацію. На початку лікування ППІД статини рекомендовано застосовувати у низьких дозах.
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ					
Циклоспорин 100 мг, одноразова доза	↑ глекапреві р ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Мавірет не рекомендовано застосовувати пацієнтам, яким потрібні стабільні дози циклоспорину > 100 мг на добу. Якщо неможливо уникнути такої комбінації, її застосування можна розглядати за умови, що користь переважає ризик і забезпечено ретельний клінічний контроль.
	↑ пібрентасві р	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Циклоспорин 400 мг, одноразова доза	↑ глекапреві р	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Мавірет з обережністю призначають з такролімусом. Очікується підвищення концентрації такролімусу. Тому рекомендовано контролювати концентрацію такролімусу і відповідно скорегувати його дозу.
	↑ пібрентасві р	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Такролімус 1 мг, одноразова доза (інгібування СУР3А4 та Р-гр)	↑ такролімус	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	
	↔ глекапреві р	↔	↔	↔	
	↔ пібрентасві р	↔	↔	↔	
ІНГІБИТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ					
Омепразол 20 мг один раз на добу (підвищення рівня рН у шлунку)	↓ глекапреві р	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Корегування дози не потрібне.
	↔ пібрентасві р	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг один раз на добу (1 година до сніданку)	↓ глекапреві р	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	

	↔ пібрентасві р	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг один раз на добу (ввечері під час їжі)	↓ глекапреві р	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ пібрентасві р	↔	↔	--	
АНТАГОНІСТИ ВІТАМІНУ К					
Антагоністи вітаміну К	Не вивчали.			Рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг МНВ у випадку застосування всіх антагоністів вітаміну К. Це пов'язано зі зміною функціонування печінки під час лікування лікарським засобом Мавірет.	

ПППД = протівірусний препарат прямої дії

a. Вплив рифампіцину на глекапревір і пібрентасвір через 24 години після останньої дози рифампіцину.

b. Повідомлялося про вплив атазанавіру та ритонавіру на першу дозу глекапревіру та пібрентасвіру.

c. У пацієнтів з ВГС, яким проведено трансплантацію і які отримували середню дозу циклоспорину 100 мг на добу, спостерігали підвищення експозиції глекапревіру у 2,4 рази порівняно з рівнями експозиції, які спостерігали у пацієнтів, які не отримували циклоспорин.

Додаткові дослідження взаємодії лікарських засобів було проведено з застосуванням наступних засобів: абакавір, амлодипін, бупренорфін, кофеїн, декстрометорфан, долутегравір, емтрицитабін, фелодипін, ламівудин, ламотриджин, метадон, мідазолам, налоксон, норетиндрон або інші контрацептиви, які містять лише прогестин, рилпівірін, тенофовіру алафенамід та толбутамід. Клінічно значущої взаємодії цих препаратів з лікарським засобом Мавірет не виявлено.

4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.

Вагітність

Даних про застосування глекапревіру або пібрентасвіру у вагітних немає або ці дані є обмеженими (менше 300 вагітних).

Дослідження глекапревіру або пібрентасвіру на щурах/мишах не вказують на пряму чи опосередковану репродуктивну токсичність. На тлі застосування глекапревіру у кроликів спостерігали токсичність для материнського організму, зокрема внутрішньоутробну загибель потомства, що унеможливило оцінювання глекапревіру у цього виду тварин у концентраціях, призначених для застосування в клінічній практиці (див. розділ 5.3). В якості запобіжного заходу Мавірет не рекомендовано застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться глекапревір або пібрентасвір у молоко людини. Наявні фармакокінетичні дані у тварин свідчать про екскрецію глекапревіру та пібрентасвіру в молоко (детальніше див. розділ 5.3). Не можна виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Потрібно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення терапії лікарським засобом Мавірет, враховуючи переваги грудного вигодовування для дитини та переваги терапії для матері.

Фертильність

Немає даних про вплив глекапревіру та/або пібрентасвіру на фертильність. Під час дослідження на тваринах не було встановлено шкідливого впливу глекапревіру чи пібрентасвіру на фертильність при рівнях експозиції, які були вищими за експозицію, яку спостерігають у людини при застосуванні рекомендованої дози (див. розділ 5.3).

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Мавірет не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами або чинить незначний вплив.

4.9. Побічні реакції.

Зведення профілю безпеки

У об'єднаних клінічних дослідженнях фази 2 і 3 за участю дорослих пацієнтів з інфекцією ВГС 1, 2, 3, 4, 5 або 6, які отримували Мавірет, найчастішими побічними реакціями (частота $\geq 10\%$) були головний біль та втомлюваність. Менше 0,1% осіб, які отримували Мавірет, мали серйозні побічні реакції (транзиторна ішемічна атака). Частка пацієнтів, які отримували Мавірет і остаточно припинили лікування через побічні реакції, становила 0,1%.

Побічні реакції у формі таблиці

Наступні побічні реакції були виявлені під час реєстраційних досліджень фази 2 і 3 у ВГС-інфікованих дорослих пацієнтів з цирозом або без нього, які отримували Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів або під час постмаркетингового дослідження. Ці побічні реакції представлені нижче за класом систем органів та частотою їх виникнення. Частота проявів побічних реакцій встановлена за такими критеріями: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), руже рідкісні ($< 1/10\ 000$) або частота невідома (не можна визначити на підставі наявних даних).

Таблиця 4: Побічні реакції, виявлені при застосуванні лікарського засобу Мавірет

Частота	Побічні реакції
Порушення з боку імунної системи	
Нечасті	ангіоневротичний набряк
Порушення з боку нервової системи	
Дуже часто	головний біль
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	діарея, нудота
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	
Невідомо	свербіж
Загальні розлади і порушення в місці введення препарату	
Дуже часто	втомлюваність
Часто	астенія

Опис деяких побічних реакцій

Побічні реакції у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, у т.ч. у пацієнтів на діалізі

Безпеку лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (включаючи пацієнтів на діалізі) та ХВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6 з компенсованою функцією печінки (з цирозом або без нього) оцінювали у дослідженнях за участю дорослих пацієнтів EXPEDITION-4 (n=104) та EXPEDITION-5 (n=101). Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок у дослідженні EXPEDITION-4 були свербіж (17%) і втомлюваність (12%), а у дослідженні EXPEDITION-5 – свербіж (14,9%).

Побічні реакції у пацієнтів, яким трансплантовано печінку або нирку

Безпеку лікарського засобу Мавірет оцінювали у 100 дорослих реципієнтів печінки або нирки з ХВГС генотипів 1, 2, 3, 4 або 6 без цирозу (дослідження MAGELLAN-2). Загальний профіль безпеки у реципієнтів трансплантатів був порівнюваним з профілем безпеки у дослідженнях фази 2 та 3. Побічні реакції, які спостерігалися у більше 5% пацієнтів, які отримували Мавірет протягом 12 тижнів, включали головний біль (17%), втомлюваність (16%), нудоту (8%) та свербіж (7%).

Безпека у пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІІ-1

Загальний профіль безпеки у дорослих пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 (дослідження ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2) був порівнюваним з профілем безпеки у дорослих пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

Діти

Безпеку лікарського засобу Мавірет у підлітків з ВГС генотипів 1 – 6 оцінювали за даними відкритого дослідження фази 2/3 за участю 47 пацієнтів віком від 12 до 18 років, які отримували Мавірет протягом 8 – 16 тижнів (Частина 1 дослідження DORA). Побічні реакції, які спостерігалися у цьому дослідженні, були порівнюваними з реакціями, які спостерігали у клінічних дослідженнях лікарського засобу Мавірет за участю дорослих осіб.

Підвищення рівнів білірубину у сироватці

Підвищення загального білірубину, щонайменше, вдвічі від верхньої межі норми (ВМН) спостерігали у 1,3% пацієнтів у зв'язку з глекапревір-опосередкованим інгібуванням переносників білірубину та його метаболізму. Підвищення рівнів білірубину було безсимптомним, транзиторним і, зазвичай, спостерігалось на початку лікування. Підвищення білірубину переважно відбувалось за рахунок непрямой фракції не було пов'язане з підвищенням рівнів АЛТ. Підвищення прямого білірубину мало місце у 0,3% пацієнтів.

4.10. Передозування.

Найвищі задокументовані дози, які застосовували у здорових добровольців, становлять 1200 мг один раз на добу протягом 7 днів у випадку глекапревіру та 600 мг один раз на добу протягом 10 днів у випадку пібрентасвіру. Безсимптомне підвищення рівнів АЛТ у сироватці крові (> 5 разів за ВМН) спостерігали в 1 з 70 здорових добровольців після застосування багатократних доз глекапревіру (700 мг або 800 мг) один раз на добу упродовж ≥ 7 днів. У разі передозування слід контролювати стан пацієнта на предмет появи ознак і симптомів токсичності (див. розділ 4.9). Необхідно негайно розпочати відповідне симптоматичне лікування. Глекапревір і пібрентасвір у значному обсязі гемодіалізом не видаляються.

5. Фармакологічні властивості.

Фармакотерапевтична група: Противірусні препарати для системного застосування, противірусні препарати прямої дії
Код АТХ: J05A P57

5.1. Фармакодинамічні властивості.

Механізм дії.

Мавірет являє собою комбінований препарат, що містить фіксовану дозу двох пангенотипних, противірусних препаратів прямої дії – глекапревір (інгібітор протеази NS3/4A) та пібрентасвір (інгібітор NS5A), мішенню яких є декілька етапів у життєвому циклі вірусу ВГС.

Глекапревір

Глекапревір – це пангенотипний інгібітор протеази NS3/4A ВГС, яка необхідна для протеолітичного розщеплення поліпротеїну, що кодується вірусом гепатиту С, (у зрілі форми білків NS3, NS4A, NS4B, NS5A та NS5B) та є життєво важливою для реплікації вірусу.

Пібрентасвір

Пібрентасвір – це пангенотипний інгібітор NS5A ВГС, що є необхідним для реплікації вірусної РНК та збирання віріонів. Механізм дії пібрентасвіру було охарактеризовано на основі досліджень антивірусної активності у культурі клітин та досліджень з картуванням резистентності до цієї лікарської речовини.

Фармакодинамічні ефекти.

Противірусна активність

У Таблиці 5 наведено значення EC₅₀ для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їх активності проти повнорозмірних або химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з лабораторних штамів.

Таблиця 5

Активність глекапревіру та пібрентасвіру проти клітинних ліній з репліконами генотипів 1 – 6 ВГС

Підтип ВГС	Значення EC ₅₀ , глекапревіру, нмоль/л	Значення EC ₅₀ пібрентасвіру, нмоль/л
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = Не застосовується

Активність глекапревіру в умовах *in vitro* досліджували методом кількісного біохімічного аналізу. При цьому спостерігали аналогічні низькі значення IC₅₀ для різних генотипів.

У Таблиці 6 представлено значення EC₅₀ для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їх активності проти химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з клінічних ізолятів.

Таблиця 6

Активність глекапревіру та пібрентасвіру проти транзиторних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з клінічних ізолятів ВГС генотипів 1 – 6

Підтип ВГС	Глекапревір		Пібрентасвір	
	Кількість клінічних ізолятів	Середні значення EC ₅₀ , нмоль/л (діапазон)	Кількість клінічних ізолятів	Середні значення EC ₅₀ , нмоль/л (діапазон)
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	NA	NA	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	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = Не застосовується

Резистентність

У культурі клітин

Амінокислотні заміни в NS3 або NS5A, відібрані у культурі клітин або важливі для відповідного класу інгібіторів, були охарактеризовані в репліконах за фенотипами.

Заміни, важливі для класу інгібіторів протеази ВГС в положеннях 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 або 170 в NS3, не впливали на активність глекапревіру. Заміни в амінокислотному положенні 168 в NS3 не впливали на генотип 2, тоді як деякі заміни в положенні 168 зменшували чутливість до глекапревіру майже у 55 разів (генотипи 1, 3, 4) або знижували чутливість у

більше ніж 100 разів (генотип 6). Деякі заміни в положенні 156 зменшували чутливість до глекапревіру (генотипи 1–4) у > 100 разів. Заміна амінокислоти в положенні 80 не зменшувала чутливість до глекапревіру, за винятком Q80R в генотипі 3а, що зменшувала чутливість до глекапревіру в 21 рази.

Поодинокі заміни, важливі для класу інгібіторів NS5A в положеннях 24, 28, 30, 31, 58, 92 або 93 в NS5A в генотипах 1 – 6, не впливали на активність пібрентасвіру. Зокрема, в генотипі 3а, A30K або Y93H не впливали на активність пібрентасвіру. Деякі комбінації замін у генотипах 1а та 3а (включаючи A30K + Y93H в генотипі 3а) продемонстрували зниження чутливості до пібрентасвіру. У репліконі генотипу 3b присутність природних форм поліморфізму K30 та M31 в NS5A знижували чутливість до пібрентасвіру в 24 рази відносно активності пібрентасвіру в репліконі генотипу 3а.

Клінічна ефективність і безпека.

У клінічних дослідженнях

Дослідження за участю дорослих пацієнтів з цирозом чи без нього, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які отримували пегільований інтерферон (pegIFN), рибавірин (RBV) та/або софосбувір

У 22 з близько 2300 пацієнтів, які отримували Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів у реєстраційних клінічних дослідженнях фаз 2 та 3, спостерігали вірусологічну невдачу (2 пацієнти з генотипом 1, 2 – з генотипом 2, 18 – з генотипом 3).

З 2-х пацієнтів з ВГС генотипу 1, в яких спостерігали вірусологічну невдачу, в одного виявили пов'язані з лікуванням заміни A156V в NS3 та Q30R/L31M/H58D в NS5A, а в іншого – Q30R/H58D у NS5A (тоді як Y93N була присутня на момент початкової оцінки стану пацієнта та після лікування).

У 2-х пацієнтів з ВГС генотипу 2 не виявлено пов'язаних із лікуванням амінокислотних замін у NS3 або NS5A (поліморфізм M31 у NS5A був присутній на момент початкової оцінки стану пацієнта та після лікування в обох пацієнтів).

У 11 з 18 пацієнтів, які були інфіковані генотипом 3 та отримували Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів і у яких спостерігали вірусологічну невдачу, виявили заміни Y56H/N, Q80K/R, A156G або Q168L/R в NS3 під час лікування. У 5 пацієнтів A166S або Q168R було виявлено на момент початкової оцінки пацієнтів і після лікування. Заміни M28G, A30G/K, L31F, P58T або Y93H в NS28A було виявлено у 16 пацієнтів, при цьому 13 з них мали A30K (n=9) або Y93H (n=5) на момент початкової оцінки стану пацієнта та після лікування.

Дослідження за участю дорослих пацієнтів з компенсованим цирозом чи без нього, які вже отримували лікування інгібіторами протеази NS3/4A та/або NS5A

У десяти зі 113 пацієнтів, які отримували Мавірет у дослідженні MAGELLAN-1 протягом 12 або 16 тижнів, спостерігали вірусологічну невдачу.

У 7 з 10 пацієнтів з генотипом 1, в яких виявили вірусологічну невдачу, спостерігали амінокислотні заміни V36A/M, R155K/T, A156G/T/V або D168A/T, які виникли на тлі лікування. П'ять з 10 мали комбінації амінокислотних замін V36M, Y56H, R155K/T або D168A/E в NS3 на момент початкової оцінки та після лікування. Всі суб'єкти з ВГС генотипу 1, в яких спостерігали вірусологічну невдачу, мали одну або декілька замін в NS5A – L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, делецію P32, H58C/D або Y93H на момент початкової оцінки, при цьому додаткові заміни в NS5A – M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, або Y93H, які з'явилися на тлі лікування, спостерігали у 7 пацієнтів у момент встановлення вірусологічної невдачі.

Вплив базового поліморфізму амінокислотної послідовності ВГС, на результат лікування

Було проведено аналіз на основі об'єднаного масиву даних дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та пацієнтів, які отримували пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір, а потім проходили лікування лікарським засобом Мавірет у клінічних дослідженнях фази 2 та фази 3, з метою вивчення взаємозв'язку між поліморфізмом, встановленим на момент початкової оцінки стану пацієнта, та результатами лікування, а також

визначення амінокислотних замін, наявних у пацієнтів з вірусологічною невдачею. Поліморфізм, визначений на момент початкової оцінки стану пацієнта відносно специфічної для підтипу вірусу еталонної послідовності в амінокислотних положеннях 155, 156 та 168 в NS3, а також 24, 28, 30, 31, 58, 92 та 93 в NS5A, оцінювали при 15% порозі чутливості методом секвенування нового покоління. Базовий поліморфізм в NS3 було виявлено у 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) та 2,9% (1/34) пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 та 6, відповідно. Базовий поліморфізм в NS5A спостерігали у 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) та 54,1% (20/37) пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 та 6, відповідно.

Генотипи 1, 2, 4, 5 та 6: Базовий поліморфізм у генотипах 1, 2, 4, 5 та 6 не впливав на результати лікування.

Генотип 3: Для пацієнтів, які отримали рекомендований режим (n=313), початковий поліморфізм в NS5A (включаючи Y93H) або NS3 не мав помітного впливу на результати лікування. Всі суб'єкти (15/15) з Y93H та у 77% (17/22) з A30K в NS5A на момент оцінки початкового стану пацієнта досягли СВВ12. Загальна поширеність A30K та Y93H на момент оцінки початкового стану становила 7,0% та 4,8%, відповідно. Можливість оцінювати вплив початкового поліморфізму в NS5A була обмеженою серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування та страждали на цироз, а також серед пацієнтів, які вже отримували лікування, через низьку поширеність A30K (3,0%, 4/132) або Y93H (3,8%, 5/132).

Перехресна резистентність

Дані *in vitro* вказують на те, що більшість пов'язаних з резистентністю замін в NS5A в амінокислотних положеннях 24, 28, 30, 31, 58, 92 або 93, які обумовлюють резистентність до омбітасвіру, даклтасвіру, ледіпасвіру, елбасвіру або велпатасвіру, залишаються чутливими до пібрентасвіру. Деякі комбінації амінокислотних замін у NS5A в цих положеннях призводили до зниження чутливості до пібрентасвіру. Глекапревір виявляв повну активність незважаючи на амінокислотні заміни в NS5A, пов'язані з розвитком резистентності, тоді як пібрентасвір зберігав повну активність за наявності амінокислотних замін в NS3, пов'язаних з резистентністю. І глекапревір, і пібрентасвір демонстрували повну активність при наявності амінокислотних замін, які пов'язують з розвитком резистентності до нуклеотидних і нуклеотидних інгібіторів NS5B.

Клінічна ефективність і безпека

У Таблиці 7 стисло представлено клінічні дослідження, проведені з лікарським засобом Мавірет за участю пацієнтів дорослих пацієнтів та підлітків з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Таблиця 7

Клінічні дослідження, проведені з застосуванням лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6

Генотип (ГТ)	Клінічне дослідження	Резюме дизайну дослідження
Пацієнти TN та PRS-TE без цирозу		
ГТ-1	ENDURANCE-1 ^a	Мавірет протягом 8 тижнів (n=351) або 12 тижнів (n=352)
	SURVEYOR-1	Мавірет протягом 8 тижнів (n=34)
ГТ-2	ENDURANCE-2	Мавірет (n=202) або плацебо (n=100) 12 тижнів
	SURVEYOR-2 ^b	Мавірет протягом 8 тижнів (n=199) 12 тижнів (n=25)
ГТ-3	ENDURANCE-3	Мавірет протягом 8 тижнів (n=157) 12 тижнів (n=233) Софосбувір + даклтасвір протягом 12 тижнів (n=115)
	SURVEYOR-2	Мавірет протягом 8 тижнів (лише TN, n=29) або 12 тижнів (n=76) або 16 тижнів (лише TE, n=22)
ГТ-4, 5, 6	ENDURANCE-4	Мавірет протягом 12 тижнів (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Мавірет протягом 8 тижнів (n=75)
	SURVEYOR-1	Мавірет протягом 12 тижнів (n=32)

	SURVEYOR-2 ^c	Мавірет протягом 8 тижнів (n=58)
ГТ-1 – 6	VOYAGE-1 ^f	Мавірет протягом 8 тижнів (ГТ-1, 2, 4, 5 та 6 та ГТ-3 TN) (n=356) або 16 тижнів (ГТ-3, лише ТЕ) (n=6)
Пацієнти TN та PRS-ТЕ з цирозом		
ГТ-1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Мавірет протягом 12 тижнів (n=146)
ГТ-3	SURVEYOR-2 ^d	Мавірет протягом 12 тижнів (лише TN, n=64) або 16 тижнів (лише ТЕ, n=51)
ГТ-5 – 6	ENDURANCE-5,6	Мавірет протягом 12 тижнів (n=9)
ГТ-1 – 6	VOYAGE-2 ^f	Мавірет протягом 12 тижнів (ГТ-1, 2, 4, 5 та 6 і ГТ-3 TN) (n=157) або 16 тижнів (ГТ-3, лише ТЕ) (n=3)
ГТ-1, 6	EXPEDITION-8	Мавірет протягом 8 тижнів (n=343) (лише TN)
Пацієнти з ХХН стадії 3b, 4 та 5 з цирозом або без нього		
ГТ-1 – 6	EXPEDITION-4	Мавірет протягом 12 тижнів (n=104)
ГТ-1 – 6	EXPEDITION-5	Мавірет протягом 8 тижнів (n=84) або 12 тижнів (n=13) або 16 тижнів (n=4)
Пацієнти, які раніше отримували інгібітор NS5A та/або PI, з цирозом або без нього		
ГТ-1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Мавірет протягом 12 тижнів (n=66) або 16 тижнів (n=47)
Пацієнти, з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1, з цирозом або без нього		
ГТ-1 – 6	EXPEDITION-2	Мавірет протягом 8 тижнів (n=137) або 12 тижнів (n=16)
Пацієнти, яким трансплантовано печінку або нирку		
ГТ-1 – 6	MAGELLAN-2	Мавірет протягом 12 тижнів (n=100)
Підлітки (віком від 12 до 18 років)		
ГТ-1 – 6	DORA ^a (Частина 1)	Мавірет протягом 8 тижнів (n=44) або 16 тижнів (n=3)

TN = пацієнти, які раніше не отримували лікування, PRS-ТЕ = пацієнти, які раніше отримували пегільований інтерферон (або інтерферон) та/або рибавірин та/або софосбувір, PI = інгібітор протеази, ХХН = хронічна хвороба нирок.

А У дослідження ENDURANCE-1 було включено 33 суб'єкти, з коінфекцією ВІЛ-1. У дослідження DORA було включено 2 суб'єкти, з коінфекцією ВІЛ-1.

б. ГТ-2 з Частини 1 і 2 дослідження SURVEYOR-2 – Мавірет протягом 8 тижнів (n=54) або 12 тижнів (n=25); ГТ-2 з Частини 4 дослідження SURVEYOR-2 – Мавірет протягом 8 тижнів (n=145).

с. ГТ-3 без цирозу з Частини 1 і 2 дослідження SURVEYOR-2 – Мавірет протягом 8 тижнів (n=29) або 12 тижнів (n=54); ГТ-3 без цирозу з Частини 3 дослідження SURVEYOR-2 – Мавірет протягом 12 тижнів (n=22) або 16 тижнів (n=22).

д. ГТ-3 з цирозом з Частини 2 дослідження SURVEYOR-2 – Мавірет протягом 12 тижнів (n=24) або 16 тижнів (n=4); ГТ-3 з цирозом з Частини 3 дослідження SURVEYOR-2 Мавірет протягом 12 тижнів (n=40) або 16 тижнів (n=47).

е. ГТ-1, 4 з Частини 1 дослідження MAGELLAN-1 – Мавірет протягом 12 тижнів (n=22); ГТ-1, 4 з Частини 2 дослідження MAGELLAN-1 – Мавірет протягом 12 тижнів (n=44) або 16 тижнів (n=47).

ф. VOYAGE-1 та VOYAGE-2 – це регіональні дослідження, проведені в Азії.

Значення РНК ВГС у сироватці крові вимірювали під час клінічних досліджень за допомогою тесту Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan на ВГС (версія 2.0) з нижньою межею кількісного визначення (LLOQ) на рівні 15 МО/мл (за винятком досліджень SURVEYOR-1 та SURVEYOR-2, при проведенні яких аналіз проводили методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою в режимі реального часу (RT-PCR) – Roche COBAS TaqMan, версія 2.0, з LLOQ на рівні 25 МО/мл). Стійка вірусологічна відповідь (СВВ12), визначена як РНК ВГС нижче LLOQ через 12 тижнів після припинення лікування, була первинною кінцевою точкою у всіх дослідженнях з метою встановлення частотивилікування від ВГС-інфекції.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів з цирозом або без нього, які раніше не отримували лікування, або пацієнтів, які вже отримували лікування

Серед 2409 пролікованих дорослих пацієнтів з компенсованою хворобою печінки (з цирозом або без нього), які раніше не отримували лікування або отримували комбіновані режими лікування, що включали пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір, середній вік становив 53 роки (діапазон: від 19 до 88 років); 73,3% раніше не отримували лікування, 26,7% вже проходили терапію комбінованими режимами, що містили софосбувір, рибавірин та/або

пегільований інтерферон; 40,3% мали ВГС генотипу 1; 19,8% – генотип 2; 27,8% – генотип 3; 8,1% – генотип 4; 3,4% – генотип 5 – 6; 13,1% пацієнтів були ≥ 65 років; чоловіки становили 56,6%; 6,2% були представниками негроїдної раси; 12,3% мали цироз; 4,3% мали серйозне порушення функції нирок або термінальну стадію хвороби нирок; 20,0% мали індекс маси тіла щонайменше 30 кг на м²; 7,7% були коінфіковані ВІЛ-1, а середній рівень (медіана) РНК ВГС на момент оцінки початкового стану становив 6,2 log₁₀ МО/мл.

Таблиця 8

СВВ12 у дорослих пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 і 6, які раніше не отримували лікування або отримували^a пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір (PRs) і пройшли курс лікування рекомендованої тривалості (об'єднаний аналіз досліджень ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, а також EXPEDITION-1, 2^b, -4 та 8)

	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6
СВВ12 у пацієнтів з цирозом					
8 тижнів	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Результати у пацієнтів без СВВ12					
Вірусологічна невдача під час лікування	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Рецидив ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Інше ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
СВВ12 у пацієнтів з цирозом					
8 тижнів	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 тижнів	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Результат для пацієнтів без СВВ12					
Вірусологічна невдача під час лікування	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Рецидив ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Інше ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

a. Відсоток пацієнтів, які раніше отримували PRs, становить 26%, 14%, 24%, 0%, та 13% при лікуванні ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 та 6, відповідно. Жоден з пацієнтів з ГТ5 не отримував раніше PRs; три пацієнти з ГТ6 раніше отримували PRs.

b. Включаючи загалом 154 пацієнти, коінфікованих ВІЛ-1 у дослідженнях ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2, які отримували курс лікування рекомендованої тривалості.

c. Рецидив визначається як виявлення РНК ВГС у кількості \geq LLOQ у пацієнтів, що закінчили курс лікування та мали відповідь наприкінці лікування.

d. Включаючи пацієнтів, які припинили лікування через побічну реакцію, з якими втрачено контакт для здійснення подальшого спостереження або які відкликали згоду на участь у дослідженні.

Серед пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 або 6 з термінальною стадією хвороби нирок, які були включені у дослідження EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) досягли СВВ12 без вірусологічної невдачі.

Клінічні дослідження серед пацієнтів, інфікованих генотипами 5 або 6.

У відкритому клінічному дослідженні ENDURANCE-5,6 брали участь 84 дорослих особи з ВГС генотипу 5 (N=23) або 6 (N=61), що раніше не лікувались, або отримували пегінтерферон з рибавірином та/або софосбувіром. Пацієнти без цирозу печінки отримували Мавірет протягом 8 тижнів, а пацієнти з компенсованим цирозом протягом 12 тижнів. Серед 84 осіб,

які проходили лікування, середній вік становив 59 років (від 29 до 79); 27% були інфіковані ВГС генотипу 5; 73% були інфіковані ВГС генотипу 6; 54% були жіночої статі, 30% були європеїдної раси; 68% були азіатами; 90% лікувалися вперше; 11% мали компенсований цироз.

Загалом рівень СВВ12 становив 97,6% (82/82). СВВ12 становила 95,7% (22/23) для ГТ5-інфікованих осіб та 98,4% (60/61) для ГТ6-інфікованих пацієнтів. У одного ГТ5-інфікованого пацієнта без цирозу, який проходив лікування вперше, відбувся рецидив, а у одного ГТ6-інфікованого пацієнта з компенсованим цирозом, який проходив лікування вперше, не сталася вірусологічна невдача під час лікування.

Пацієнти з генотипом 1, 2, 4, 5 або 6 з цирозом, які отримували Мавірет протягом 8 тижнів

Безпеку й ефективність лікарського засобу Мавірет, який застосовували протягом 8 тижнів у дорослих пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 4, 5 або 6, які раніше не отримували лікування і які мали компенсований цироз, оцінювали у відкритому дослідженні в одній групі (дослідження EXPEDITION-8).

Серед 280 пролікованих пацієнтів середній вік становив 60 років (діапазон: від 34 до 88 років); 81,8% мали ВГС генотипу 1, 10% – генотип 2, 4,6% – генотип 4, 0,4% – генотип 5; 3,2% – генотип 6; 60% були чоловіками; 9,6% були представниками негроїдної раси. Загальний показник СВВ12 становив 98,2% (275/280). Випадків вірусологічної невдачі не було.

Пацієнти з ВГС генотипу 3

Ефективність лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з хронічною формою ВГС генотипу 3, які раніше не отримували лікування або отримували комбіновану терапію пегільованим інтерфероном, рибавірином та/або софосбувіром, було продемонстровано в клінічному дослідженні ENDURANCE-3 (дорослі пацієнти без цирозу, які раніше не отримували лікування), EXPEDITION-8 (дорослі пацієнти з цирозом, які раніше не отримували лікування) та в Частині 3 клінічного дослідження SURVEYOR-2 (дорослі пацієнти з цирозом та без нього та/або пацієнти, які отримували раніше лікування).

Дослідження ENDURANCE-3 було проведене як частково рандомізоване, відкрите, активно контрольоване дослідження за участю пацієнтів інфікованих генотипом 3, які раніше не отримували лікування. Пацієнти були рандомізовані (2:1) до застосування або лікарського засобу Мавірет протягом 12 тижнів, або комбінованого режиму софосбувіру та даклатасвіру протягом 12 тижнів; згодом у цьому дослідженні сформували третю групу (без рандомізації), в якій пацієнти отримували Мавірет протягом 8 тижнів. EXPEDITION-8 було відкритим дослідженням, проведеним на одній групі попередньо нелікованих пацієнтів з компенсованим цирозом, інфікованих генотипами 1,2,3,4,5 або 6, які отримували Мавірет протягом 8 тижнів.

Частина 3 дослідження SURVEYOR-2 – це відкрите дослідження, в якому оцінювали ефективність препарату Мавірет у пацієнтів інфікованих генотипом 3 без цирозу та з компенсованим цирозом протягом 16 тижнів. Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування, 46% (42/91) мали невдачу після лікування схемами, що містили софосбувір.



Таблиця 9

**СВВ12 у пацієнтів з ВГС генотипу 3 без цирозу, які раніше не отримували лікування
(дослідження ENDURANCE-3)**

СВВ	Мавірет, 8 тижнів N=157	Мавірет, 12 тижнів N=233	SOE+DCV, 12 тижнів N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Різниця між режимами лікування -1,2%; 95% довірчий інтервал (-5,6% - 3,1%)	
	Різниця між режимами лікування -0,4%; 97,5% довірчий інтервал (-5,4% - 4,6%)		
Результати у пацієнтів без СВВ12			
Вірусологічна невдача під час лікування	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Рецидив ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Інше ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Рецидив визначається як рівень РНК ВГС \geq LLOQ після відповіді на терапію на момент закінчення курсу лікування серед пацієнтів, які пройшли лікування.

b. Включаючи пацієнтів, які припинили лікування через побічну реакцію, з якими втрачено контакт для здійснення подальшого спостереження або які відкликали згоду на участь у дослідженні.

За результатами об'єднаного масиву даних дорослих пацієнтів без цирозу, які раніше не отримували лікування (включаючи дані фази 2 та 3), у яких СВВ12 оцінювали відповідно до присутності А30К на момент оцінки початкового стану, кількісно нижчий показник СВВ12 спостерігали у пацієнтів з А30К, які отримували лікування протягом 8 тижнів, порівняно з пацієнтами, терапія яких тривала 12 тижнів [78% (14/18) порівняно з 93% (13/14)].

Таблиця 10

**СВВ12 у пацієнтів з ВГС генотипу 3 з цирозом або без нього, які пройшли
рекомендований курс лікування (Частина 3 дослідження SURVEYOR-2 та
EXPEDITION-8)**

	Пацієнти, які раніше не отримували лікування і мають цироз	Пацієнти, які раніше не отримували лікування і мають цироз	Пацієнти, які раніше отримували лікування і які мають / не мають цироз
	Мавірет 8 тижнів (N=63)	Мавірет 12 тижнів (N=40)	Мавірет 16 тижнів (N=69)
СВВ	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Результат для пацієнтів без СВВ12			
VF під час лікування	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Рецидив ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Інше ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
СВВ за статусом цирозу			
Цирозу немає	NA	NA	95,5% (21/22)
Цироз	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Рецидив визначається як виявлення РНК ВГС у кількості \geq LLOQ у пацієнтів, що закінчили курс лікування та мали відповідь наприкінці лікування.

b. Включаючи пацієнтів, які припинили лікування через побічну реакцію, з якими втрачено контакт для здійснення подальшого спостереження або які відкликали згоду на участь у дослідженні.

Серед пацієнтів з ВГС генотипу 3 та термінальною стадією хвороби нирок, які були включені у дослідження EXPEDITION-4, 100% (11/11) досягли СБВ12.

Суб'єкти з ВГС генотипу 3b

Генотип 3b є підтипом, який виявляють у відносно невеликій кількості хворих на ХВГС у Китаї та кількох країнах Південної та Південно-Східної Азії, але рідко спостерігають поза межами цього регіону. Дослідження VOYAGE-1 та VOYAGE-2 було проведено в Китаї, Сінгапурі та Південній Кореї за участю дорослих пацієнтів з ВГС генотипів 1 – 6 без цирозу (VOYAGE-1) або з компенсованим цирозом (VOYAGE-2), які раніше не отримували лікування (ТН) або які вже проходили комбіновану терапію: інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір (ТЕ-PRS). Усі суб'єкти без цирозу або з компенсованим цирозом отримували Мавірет упродовж 8 або 12 тижнів, відповідно, крім пацієнтів категорії ТЕ-PRS з ВГС генотипу 3, які отримували Мавірет протягом 16 тижнів. Загальний показник СБВ12 становив 97,2% (352/362) та 99,4% (159/160) у дослідженнях VOYAGE-1 та VOYAGE-2, відповідно.

Серед пацієнтів з генотипом 3b без цирозу спостерігали кількісно нижчий показник СБВ12: 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) у пацієнтів категорії ТН та 50% (2/4) у пацієнтів категорії ТЕ-PRS] порівняно з пацієнтами, які мали ВГС генотипу 3a і не мали цирозу (92,9% (13/14)). У трьох пацієнтів категорії ТН з генотипом 3b мав місце рецидив, а у двох пацієнтів категорії ТЕ-PRS з генотипом 3b – вірусологічна невдача під час лікування. Серед учасників з компенсованим цирозом загальний показник СБВ12 у пацієнтів з генотипом 3b становив 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) у пацієнтів категорії ТН та 100% (1/1) у пацієнтів категорії ТЕ-PRS] та 100% (6/6) у хворих з генотипом 3a. У одного суб'єкта категорії ТН з генотипом 3b мав місце рецидив.

Загальний показник СБВ12 за даними клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів з цирозом або без нього, які раніше не отримували лікування, або пацієнтів, які вже проходили лікування

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування (ТН) або проходили комбіновану терапію: інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір (ТЕ-PRS) і які отримали досліджуваний препарат рекомендованим курсом, 97,5% (1395/1431) досягли показника СБВ12 загалом, тоді як у 0,2% (1/1431) спостерігали вірусологічну невдачу під час лікування, а у 0,9% (12/1407) – рецидив після лікування.

Серед пацієнтів категорій ТН або ТЕ-PRS з компенсованою формою цирозу, які пройшли рекомендований курс лікування, 97,1% (431/444) досягли СБВ12 (серед яких 97,7% [335/343] пацієнтів ТН досягли СБВ12), тоді як 0,2% (1/444) мали вірусологічну невдачу під час лікування, а 0,9% (4/434) – рецидив після лікування.

Серед пацієнтів категорії ТН без цирозу, які пройшли рекомендований 8-тижневий курс лікування, 97,5% (749/768) досягли СБВ12, в 0,1% (1/768) спостерігали вірусологічну невдачу під час лікування, а в 0,7% (5/755) – рецидив після лікування.

Серед пацієнтів категорії ТЕ-PRS без цирозу, які пройшли рекомендований курс лікування, 98,2% (215/219) досягли СБВ12, у 0,5% (1/219) спостерігали вірусологічну невдачу під час лікування, а в 1,4% (3/218) – рецидив після лікування.

Наявність коінфекції ВІЛ-1 не впливала на ефективність лікування. Показник СБВ12 у пацієнтів категорії ТН або ТЕ-PRS з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1, які отримували лікування протягом 8 або 12 тижнів (без цирозу та з компенсованим цирозом, відповідно) становив 98,2% (165/168) за даними досліджень ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2. В одного суб'єкта виявили вірусологічну невдачу під час лікування (0,6%, 1/168), при цьому у жодного учасника не виявлено рецидиву (0%, 0/166).

Клінічне дослідження за участю реципієнтів трансплантованої печінки або нирки

Дослідження MAGELLAN-2 проведено як відкрите дослідження в одній групі за участю 100 дорослих пацієнтів з ВГС генотипу 6, яким трансплантовано печінку чи нирку і які не мають цирозу. Пацієнти отримували Мавірет протягом 12 тижнів. У дослідження були включені суб'єкти, які раніше не отримували лікування ХВГС або одержували комбінований режим:

(пегільований) інтерферон, рибавірин та/або софосбувір, за винятком пацієнтів з генотипом 3, усі з яких раніше не отримували лікування.

З-поміж 100 пролікованих пацієнтів, середній вік становив 60 років (діапазон: від 39 до 78 років); 57% мали ВГС генотипу 1, 13% – генотип 2, 24% – генотип 3, 4% – генотип 4, 2% – генотип 6; чоловіки склали 75%; 8% були представниками негроїдної раси; 66% раніше не отримували терапії ВГС; жоден не мав цирозу і 80% на момент початкової оцінки свого стану мали фіброз стадії F0 або F1; 80% пацієнтів мали трансплантацію печінки в анамнезі, а 20% – трансплантацію нирок. Імунодепресанти, дозволені в якості супутньої терапії, включали: циклоспорин у дозі ≤ 100 мг/добу, такролімус, сиролімус, еверолімус, азатіоприн, мікофенолову кислоту, преднізон і преднізолон.

Загальний показник СВВ12 у пацієнтів, яким проводили трансплантацію, становив 98,0% (98/100). Зафіксовано один рецидив; випадків вірусологічної невдачі під час лікування не виявлено.

Клінічне дослідження за участю пацієнтів з нирковою недостатністю

Дослідження EXPEDITION-5 було проведене як відкрите дослідження за участю 101 дорослого пацієнта з ВГС генотипів 1 – 6 без цирозу або з компенсованим цирозом та хронічною хворобою нирок (ХХН) стадії 3b, 4 або 5. Учасники дослідження або раніше не отримували терапії з приводу ХВГС, або отримували комбінований режим (пегільований) інтерферон з рибавірином та/або софосбувіром, і пройшли лікування лікарським засобом Мавірет тривалістю 8, 12 або 16 тижнів, відповідно до діючої інструкції до застосування.

Серед 101 пролікованого пацієнта середній вік (медіана) становив 58 років (діапазон 32 – 87 років); 53% мали ВГС генотипу 1; 27% – генотип 2; 15% – генотип 3; 4% – генотип 4; чоловіки склали 59%; 73% були представниками європеїдної раси; 80% раніше не отримували лікування ВГС; 13% мали цироз, а 65% на момент оцінки початкового стану мали фіброз стадії F0 або F1; 7% мали ХНН стадії 3b; 17% – ХНН стадії 4, а 76% – ХНН стадії 5 (усі перебували на діалізі); 84 пацієнти пройшли 8-тижневий курс лікування, 13 пацієнтів – 12-тижневий курс лікування, а 4 – 16-тижневий курс.

Загальний показник СВВ12 становив 97% (98/101). Випадків вірусологічної невдачі не було.

Тривалість стійкої вірусологічної відповіді

У дослідженні довготривалого спостереження (M13-576) у 99,5% (374/376) дорослих пацієнтів, які досягли СВВ12 у попередніх клінічних дослідженнях препарату Мавірет, зберігалась СВВ до останнього контрольного візиту (медіана тривалості спостереження: 35,5 місяців): 100%, 99,6% та 95,8% пацієнтів, які проходили 8, 12 та 16 тижневе лікування препаратом Мавірет відповідно. Серед 2 пацієнтів, в яких не зберіглась СВВ, у 1 стався пізній рецидив через 390 днів після лікування препаратом Мавірет, а в іншого – реінфекція іншим генотипом ВГС.

Пацієнти похилого віку

Клінічні дослідження лікарського засобу Мавірет включали 328 пацієнтів віком 65 років і старше (13,8% від загальної кількості учасників досліджень). Показники відповіді на лікування у пацієнтів віком ≥ 65 років були аналогічними показникам, які спостерігали у пацієнтів віком < 65 років у різних групах лікування.

Діти

Дослідження DORA (Частина 1) – це відкрите дослідження з оцінки безпеки й ефективності у підлітків віком від 12 років до 18 років, які отримували Мавірет в дозі 300 мг/120 мг (три таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг/40 мг) упродовж 8 або 16 тижнів. 47 пацієнтів були включені у дослідження DORA (Частина 1). Середній вік учасників становив 14 років (діапазон: від 12 до 17 років); 79% мали ВГС генотипу 1, 6% – генотип 2, 9% – генотип 3, 6% – генотип 4; дівчата склали 55%; 11% були представниками негроїдної раси; 77% раніше не отримували терапії з приводу ВГС; 23% отримували лікування інтерфероном; 4% мали коінфекцію ВІЛ; жоден пацієнт не мав цирозу; середня вага становила 59 кг (діапазон: від 32

до 109). Загальний показник СВВ12 становив 100% (47/47). У жодного пацієнта не було вірусологічної невдачі.

Зверніться до Короткої характеристики лікарського засобу Мавірет у гранулах для ознайомлення з даними клінічних досліджень DORA, частина 2, де оцінювали безпеку та ефективність дозування гранул Мавірет відповідно до маси тіла пацієнта протягом 8, 12 або 16 тижнів у 80 дітей віком від 3 до 12 років.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет наведено в Таблиці 11.

Таблиця 11

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет у здорових дорослих осіб

	Глекапревір	Пібрентасвір
Абсорбція		
T_{max} (h) ^a	5,0	5,0
Вплив їжі (відносно стану натщесерце) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Розподіл		
% лікарської речовини, зв'язаної з білками плазми	97,5	>99,9
Відношення вмісту лікарської речовини в цільній крові та плазмі	0,57	0,62
Біотрансформація		
Метаболізм	вторинний	немає
Виведення		
Основний спосіб виведення	Екскреція з жовчю	Екскреція з жовчю
$t_{1/2}$ (год) в стабільному стані	6 - 9	23 - 29
% дози, виведеної з сечею ^c	0,7	0
% дози, виведеної з калом ^c	92,1 ^d	96,6
Транспорт		
Субстрат транспортера	P-gp, BCRP та OATP1B1/3	P-gp і не виключено BCRP

a. Медіана T_{max} після однократних доз глекапревіру та пібрентасвіру у здорових добровольців.

b. Середня системна експозиція після їжі з помірним або високим вмістом жирів.

c. Застосування однократної дози [¹⁴C]глекапревіру або [¹⁴C]пібрентасвіру у дослідженнях балансу мас.

d. Окислювальні метаболіти або їх побічні продукти становили 26% від радіоактивно міченої дози. Метаболітів глекапревіру в плазмі крові не виявлено.

Через 3 дні монотерапії або глекапревіром у дозі 300 мг на добу (N=6), або пібрентасвіром у дозі 120 мг на добу (N=8), у пацієнтів з ХВГС без цирозу середні геометричні значення AUC_{24} становили 13600 нг·год/мл для глекапревіру та 459 нг·год/мл для пібрентасвіру. Оцінка фармакокінетичних параметрів в популяційних фармакокінетичних моделях має внутрішню невизначеність через нелінійність дози та перехресну взаємодію глекапревіру та пібрентасвіру. На основі популяційних фармакокінетичних моделей лікарського засобу Мавірет у хворих на хронічну форму гепатиту С, встановлено, що значення AUC_{24} при досягненні стабільних концентрацій глекапревіру та пібрентасвіру становили 4800 та 1430 нг·год/мл у пацієнтів без цирозу (N=1804) та 10500 та 1530 нг·год/мл у пацієнтів із цирозом (N=280), відповідно. Щодо здорових пацієнтів (N=230), результати популяційної оцінки $AUC_{24,ss}$ були схожими (з різницею на 10%) для глекапревіру та на 34% нижче для пібрентасвіру у хворих на ВГС без цирозу.

Лінійність/нелінійність

Площа AUC глекапревіру збільшувалася у більш, ніж дозопропорційний спосіб (застосування 1200 мг один раз на добу призводило до 516-разового підвищення експозиції порівняно з застосуванням дози 200 мг один раз на добу), що може бути пов'язаним з насиченням транспортерів захоплення та ефлюкських транспортерів.

Площа AUC пібрентасвіру збільшувалася у більш, ніж дозопропорційний спосіб при застосуванні доз до 120 мг (10-разове підвищення експозиції після застосуванні дози 120 мг один раз на добу порівняно з 30 мг один раз на добу), однак при цьому спостерігалася лінійна фармакокінетика в дозах ≥ 120 мг. Нелінійне збільшення експозиції при застосуванні дози < 120 мг може бути пов'язане з насиченням ефлюкських транспортерів.

Біодоступність пібрентасвіру при одночасному застосуванні з глекапревіром у 3 рази вища ніж при його застосуванні в якості моноагента. Глекапревір знає меншого впливу при застосуванні разом з пібрентасвіром.

Фармакокінетика в особливих популяціях пацієнтів

Раса/етнічне походження

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на расу чи етнічне походження.

Стать/вага

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на стать або вагу тіла ≥ 45 кг.

Пацієнти похилого віку

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет у пацієнтів похилого віку. Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів з ВГС продемонстрував, що у вивченому віковому діапазоні (від 12 до 88 років) вік не мав клінічно значущого впливу на експозицію глекапревіру чи пібрентасвіру.

Діти

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет у дітей віком 12 років і старше або з масою тіла щонайменше 45 кг. Експозиція глекапревіру та пібрентасвіру у підлітків віком від 12 до 18 років була порівнювана з показниками у дорослих під час досліджень фази 2/3.

Мавірет доступний у формі гранул для дітей віком від 3 до 12 років і масою тіла від 12 до 45 кг, доза визначається відповідно до маси тіла. Дітям з масою тіла 45 кг і більше слід використовувати таблетовану форму препарату. Оскільки лікарські форми мають різні фармакокінетичні профілі, таблетки та гранули, вкриті оболонкою не є взаємозамінними. Фармакокінетику глекапревіру та пібрентасвіру не було встановлено у дітей молодше 3 років або з масою тіла менше 12 кг.

Порушення функції нирок

Площі AUC глекапревіру та пібрентасвіру збільшувалася на $\leq 56\%$ у пацієнтів, неінфікованих ВГС, які мали порушення функції нирок легкого, середнього, важкого ступеня або термінальної стадії і не перебували на діалізі, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Площі AUC глекапревіру та пібрентасвіру були подібними у пацієнтів на діалізі чи без діалізу (різниця $\leq 18\%$) серед пацієнтів, неінфікованих ВГС, які проходять діаліз. У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю пацієнтів, інфікованих ВГС, площа AUC глекапревіру була на 86% вище (а пібрентасвіру – на 54%) у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (з діалізом або без нього) порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Вищі значення можна очікувати, якщо враховувати незв'язану фракцію препарату.

Загалом зміни експозиції лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з ХВГС та порушеннями функції нирок (з діалізом або без нього) не були клінічно значущими.

Порушення функції печінки

При застосуванні клінічної дози і в порівнянні з суб'єктами, які не інфіковані ВГС та мають нормальну функцію печінки, площа AUC глекапревіру була вище на 33% у пацієнтів з порушенням функції печінки класу А за Чайлдом-П'ю, на 100% у пацієнтів з порушенням функції печінки класу В та в 11 разів при порушенні функції печінки класу С за Чайлдом-П'ю. Площа AUC пібрентасвіру була подібною у пацієнтів з порушення функції печінки класу А, вище на 26% при порушенні функції печінки класу В та на 114% вище при порушенні функції печінки класу С за Чайлдом-П'ю. При врахуванні концентрацій незв'язаної форми препарату в плазмі можливі більш високі значення.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що після застосування лікарського засобу Мавірет у пацієнтів з ХВГС та компенсованим цирозом експозиція глекапревіру була приблизно вдвічі більша, а експозиція пібрентасвіру була аналогічна рівням, які спостерігали у пацієнтів з ХВГС без ознак цирозу. Механізм відмінностей між експозицією глекапревіру у хворих на ХВГС з цирозом або без нього невідомий.

5.3. Доклінічні дані з безпеки.

Глекапревір та пібрентасвір не проявляли генотоксичності в серії тестів *in vitro* або *in vivo*, включаючи тести на мутагенність з використанням бактерій, аналіз хромосомних аберацій з використанням лімфоцитів периферичної крові людини та аналіз мікроядер клітин гризунів в умовах *in vivo*. Дослідження канцерогенності глекапревіру та пібрентасвіру не проводили.

При застосуванні препарату до найвищої досліджуваної дози у гризунів не спостерігали жодних ефектів на спаровування, фертильність самок чи самців або на ранній ембріональний розвиток. Системна експозиція (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру була, відповідно, приблизно в 63 та 102 рази вище за експозицію у людини при застосуванні препарату в рекомендованій дозі.

У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах не спостерігали негативного впливу на розвиток в період органогенезу при окремому застосуванні компонентів лікарського засобу Мавірет при рівнях експозиції, які були до 53 разів (щури; глекапревір) або 51 та 1,5 рази (миші та кролики, відповідно; пібрентасвір) вищими за рівень експозиції у людини при застосуванні лікарського засобу Мавірет в рекомендованій дозі. Токсичність для материнського організму (анорексія, зниження маси тіла та зменшення темпів набору маси тіла) з певними проявами ембріофетальної токсичності (збільшення показника постімплантанційної загибелі плодів та випадків резорбції та зменшення середньої маси плоду) унеможливила оцінювання глекапревіру у кроликів на рівні експозиції, яку очікують при застосуванні препарату в клінічній практиці. У дослідженнях пері- та постнатального розвитку на гризунах, в яких системна експозиція для материнського організму глекапревіру та пібрентасвіру перевищила приблизно в 47 та 74 рази (відповідно) експозиції у людини при застосуванні рекомендованої дози, не спостерігали впливу на розвиток з боку будь-якого з двох компонентів лікарського засобу Мавірет. Глекапревір у незміненому стані був основним компонентом, який спостерігали в молоці щурів у період лактації, при цьому впливу на потомство, яке отримувало це молоко, не виявлено. Пібрентасвір був єдиним компонентом, який спостерігали в молоці щурів в період лактації, при цьому впливу на потомство не виявили.

6. Фармацевтична інформація:

6.1. Допоміжні речовини.

Ядро таблетки

Коповідон (тип К 28)
Вітамін Е (токоферол) поліетиленгліколю сукцинат
Кремній, колоїдний безводний
Пропіленгліколю монокаприлат (тип II)
Кроскармелоза натрію
Натрію стеарил фумарат

Плівкове покриття

Гіпромелоза 2910 (E464)
Лактози моногідрат
Титану діоксид
Макрогол 3350
Оксид заліза червоний (E172)

6.2. Основні випадки несумісності

Не стосується.

6.3. Термін придатності.

5 років.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

№84: по 3 таблетки у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці; 4 картонні коробки у груповій упаковці.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

7. Власник реєстраційного посвідчення.

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Альте Штайнхаузерштрассе 14, 6330 Хам, Швейцарія
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Switzerland

Виробник лікарського засобу.

Виробник (випуск серії):
ЕббВі Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany
Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/ Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

8. Номер реєстраційного посвідчення.

UA/18231/01/01

9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.

19.08.2020

10. Дата останнього перегляду.

Олексій узгоджено
Менеджер з реєстрації
Тамарой Т. А. 07.09.23

