

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**№ 2732 від 09.12.2021**  
**Ресстраційне посвідчення**  
**UA/18231/02/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**№ 170 від 29.09.2023**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МАВІРЕТ**

**Склад:**

*діюча речовина:* глекапревір/пібрентасвір;  
гранули, вкриті оболонкою у саше, по 50 мг/20 мг;  
*допоміжні речовини:* коповідон (тип К 28), вітамін Е (токоферол) поліетиленгліколю сукцинат, кремній колоїдний безводний, пропіленгліколю монокаприлат, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, гіпромелоза 2910 (Е 464), лактози моногідрат, титану діоксид, макрогол 3350, оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза жовтий (Е172).

**Лікарська форма.** Гранули, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі гранули рожевого та жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні препарати для лікування інфекції вірусу гепатиту С. Глекапревір і пібрентасвір.  
Код АТХ J05A P57.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

**Механізм дії.**

Мавірет являє собою комбінований препарат, що містить фіксовану дозу двох пангенотипних противірусних препаратів прямої дії – глекапревіру (інгібітор протеази NS3/4A) та пібрентасвіру (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  $EC_{50}$  для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їхньої 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	Н/З	0,0014
6a	0,86	0,0028

Н/З – не застосовується.

Активність глекапревіру в умовах *in vitro* досліджували методом кількісного біохімічного аналізу. При цьому спостерігали аналогічні низькі значення  $IC_{50}$  для різних генотипів.

У Таблиці 2 представлено значення  $EC_{50}$  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	Н/З	Н/З	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	Н/З	Н/З	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	Н/З	Н/З	1	0,0008
6p	Н/З	Н/З	1	0,0005

Н/З – 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 раз.

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 пацієнтів

	Глекапревір	Пібрентасвір
<b>Абсорбція</b>		
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup> таблеток	5,0	5,0
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup> гранул	3,0-4,0	3,0-5,0
Вплив їжі (відносно стану натще) <sup>b</sup> на таблетки для дорослих	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Вплив їжі (відносно стану натще) <sup>b</sup> на гранули	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
<b>Розподіл</b>		
% лікарської речовини, зв'язаної з білками плазми	97,5	>99,9
Співвідношення вмісту лікарської речовини в цільній крові та плазмі	0,57	0,62
<b>Біотрансформація</b>		
Метаболізм	вторинний	немає
<b>Виведення</b>		
Основний спосіб виведення	Екскреція з жовчю	Екскреція з жовчю
$t_{1/2}$ (год) в стабільному стані	6 - 9	23 - 29
% дози, виведеної з сечею <sup>c</sup>	0,7	0
% дози, виведеної з калом <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Транспорт</b>		
Субстрат транспортера	P-гр, BCRP та OATP1B1/3	P-гр і, можливо, BCRP

<sup>a</sup>Медіана  $T_{max}$  після однократних доз глекапревіру та пібрентасвіру у здорових пацієнтів.

<sup>b</sup>Середня системна експозиція після прийому їжі з помірним або високим вмістом жирів.

<sup>3</sup>Застосування однократної дози [<sup>14</sup>C]глекапревіру або [<sup>14</sup>C]пібрентасвіру у дослідженнях балансу має.

<sup>4</sup>Окислювальні метаболіти або їхні 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<sub>24</sub> 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<sub>24</sub> 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<sub>24,ss</sub> 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 більше ніж дозопропорційно (застосування 1 200 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 більше ніж дозопропорційно при застосуванні доз до 120 мг (понад 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  $\geq 120$  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 як монотерапії. 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*

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на стать пацієнта.

#### *Пацієнти похилого віку*

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам літнього 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*

У рекомендованих дозах відповідно до маси тіла пацієнта експозиція глекапревіру та пібрентасвіру у дітей віком від 3 до  $< 12$  років потрапляла в діапазон експозиції у дорослих з досліджень Фази 2/3. Препарат Мавірет випускається у вигляді таблеток для дітей віком від 12 до 18 років або вагою понад 45 кг. Гранули не досліджувались у дітей старше 12 років.



Таблетки та гранули не є взаємозамінними. Фармакокінетика глекапревіру та пібрентасвіру у дітей віком до 3 років або вагою до 12 кг не встановлена.

#### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів, не інфікованих ВГС, які мали порушення функції нирок легкого, середнього, тяжкого ступеня або термінальної стадії, але не перебували на діалізі, показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру збільшувалися  $\leq 56$  % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів, не інфікованих ВГС, які проходили діаліз, показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру були подібними до показників у пацієнтів без діалізу (різниця  $\leq 18$  %). У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю пацієнтів, інфікованих ВГС, у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (з діалізом або без нього) показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру були вищими на 86 % та 54 % (відповідно), ніж у пацієнтів 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*

Порівняно з пацієнтами, які не є інфікованими ВГС та мають нормальну функцію печінки, при застосуванні клінічних доз глекапревіру та пібрентасвіру у пацієнтів з порушенням функції печінки класу А, В або С за Чайлдом-П'ю показники експозиції (AUC) для глекапревіру були вищими на 33 %, на 100 % та в 11 разів (відповідно), а для пібрентасвіру були подібними, вищими на 26 % та на 114 % (відповідно). 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 спостерігалися 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 у гранулах, вкритих оболонкою, показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дітей віком від 3-х років і старше.

#### ***Протипоказання.***

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

Тяжке порушення функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю).

Супутнє застосування з препаратами, що містять атазанавір, аторвастатин, симвастатин, дабігатрану етексилат, з препаратами, що містять етинілестрадіол, із сильними індукторами Р-гр та СYP3A (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробією продірявленого (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, фенітоїн та примідон). 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)

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 OATP1В1/3 (наприклад, аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). Нижче наведено детальні рекомендації стосовно взаємодії з чутливими субстратами Р-рр, BCRP та OATP1В1/3. Для інших субстратів Р-рр, BCRP або OATP1В1/3 може знадобитися коригування дози.

Глекапревір і пібрентасвір є слабкими інгібіторами цитохрому Р450 (СУР) 3А й уридин-глюкуронозилтрансферази (UGT) 1А1 в умовах *in vivo*. Клінічно значущого збільшення експозиції чутливих субстратів СУР3А (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 СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, UGT1А6, UGT1А9, UGT1А4, UGT2В7, OСТ1, OСТ2, OAT1, 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 (MНВ).

#### Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на Мавірет

##### *Застосування разом із сильними індукторами Р-рр/СУР3А*

Лікарські засоби, які є сильними індукторами Р-рр та СУР3А (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 Р-рр/СУР3А, 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 Р-рр та/або BCRP. Глекапревір також є субстратом транспортерів печінкового захоплення OATP1В1/3. Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які інгібують Р-рр 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 OATP1В1/3 (наприклад елвітегравір, циклоспорин, дарунавір, лопінавір), підвищують системну концентрацію глекапревіру.

*Встановлені та інші потенційні взаємодії з лікарськими засобами.*

#### Блокатори рецепторів ангіотензину-II

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

*Валсартан* 80 мг, однократна доза (інгібування OATP1В1/3). Корегування дози не потрібне.

#### Протиаритмічні засоби

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

#### Антикоагулянти

*Дабігатрану етексилат* 150 мг, однократна доза (інгібування Р-рр). 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.

*Протитуберкульозні 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*

*Препарати 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.

*Ефавіренц/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксили 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 тенофовіру дизопроксили фумаратом.

*Елвітегравір / кобіцистат / емтрицитабін / тенофовіру 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 ГМГ-КоА редуктази*

*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 разі 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 противірусними препаратами прямої дії, 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 СYP3A4 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, окремо від прийому їжі).* Корегування дози не потрібне.

#### Антагоністи вітаміну К

Рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг МНВ у разі застосування будь-якого антагоніста вітаміну К. Це пов'язано зі зміною функціонування печінки під час лікування лікарським засобом Мавірет.

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

### **Особливості застосування.**

#### 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).

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

У дослідженнях MAGELLAN-1 та B16-439 брали участь пацієнти, інфіковані генотипом 1 (і дуже обмежена кількість пацієнтів, інфікованих генотипом 4), які мали в анамнезі неефективне лікування режимами, що можуть викликати резистентність до глекапревіру/пібрентасвіру. Як і очікувалося, ризик неефективності лікування був вищим у тих пацієнтів, які вже проходили курс лікування препаратами обох класів. Алгоритм, який дав би змогу спрогнозувати ризик неефективності лікування на основі даних про резистентність перед початком лікування, не був встановлений. Кумуляція резистентності до препаратів обох класів була загальною рисою для пацієнтів, які зазнали неефективності повторного лікування глекапревіром/пібрентасвіром у дослідженні MAGELLAN-1. Даних про повторне лікування пацієнтів, інфікованих генотипами 2, 3, 5 або 6, немає. Мавірет не



рекомендовано призначати для повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітори NS3/4A та/або NS5A.

#### Взаємодія з лікарськими засобами

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

#### Застосування у хворих на цукровий 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 у гранулах містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

#### Пропіленгліколь

Мавірет містить 4 мг пропіленгліколю в кожному саше.

#### Натрій

Мавірет містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одному саше, тобто, по суті, він є лікарським засобом вільним від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### Вагітність

Даних про застосування глекапревіру або пібрентасвіру вагітним 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 кролів 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. Як запобіжний захід 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, що спостерігалася 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

Діти віком від 3 до 12 років та масою тіла від 12 до 45 кг.

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) наведено в Таблиці 4 та Таблиці 5. Кількість саше та дозування залежно від маси тіла дітей наведено у Таблиці 6. Саше слід приймати разом з їжею один раз на день.

Таблиця 4

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

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

Таблиця 5

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів з неефективністю попереднього лікування комбінаціями пегільованого інтерферону + рибавірин +/- софосбувір або софосбувір + рибавірин

Генотип (ГТ)	Рекомендована тривалість лікування	
	Без цирозу	З цирозом
ГТ 1, 2, 4 - 6	8 тижнів	12 тижнів
ГТ 3	16 тижнів	16 тижнів

Щодо пацієнтів з неефективністю попереднього лікування інгібіторами NS3/4A та/або NS5A, див. розділ «Особливості застосування».

Таблиця 6

Рекомендована доза для дітей віком від 3 до 12 років	
Вага дитини (кг)	Кількість саше один раз на добу (глекапревір + пібрентасвір)
Від $\geq 12$ до $< 20$ кг	3 саше (150 мг + 60 мг)
Від $\geq 20$ до $< 30$ кг	4 саше (200 мг + 80 мг)
Від $\geq 30$ до $< 45$ кг	5 саше (250 мг + 100 мг)

Дозу таблеток Мавірет для дорослих слід застосовувати дітям з масою тіла 45 кг або більше. Дози наведені в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мавірет у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

*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 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 з'являється через 3 години після застосування препарату, приймати додаткову дозу лікарського засобу Мавірет не потрібно.

#### *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*

Після проведення оцінки, курс лікування тривалістю 12 тижнів може бути рекомендований пацієнтам з цирозом чи без нього, яким трансплантовано печінку або нирку (див. розділ 5.1). Можливість призначення лікування курсом 16 тижнів слід розглянути для пацієнтів з ВГС генотипу 3, які отримували лікування комбінаціями пегільованого інтерферону + рибавірин +/- софосбувір або 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».

#### *Діти.*

Безпека та ефективність препарату Мавірет у дітей віком до 3 років або вагою до 12 кг не встановлені. Дані відсутні. Дітям з масою тіла 45 кг і більше слід використовувати таблетовану форму препарату. Оскільки препарати мають різні фармакокінетичні профілі, таблетки та гранули, вкриті оболонкою, не є взаємозамінними. Повний курс лікування необхідно проводити застосовуючи одну лікарську форму.

#### **Передозування.**

Найвищі задокументовані дози, які застосовували здоровим добровольцям, становлять 1200 мг глекапревіру один раз на добу протягом 7 днів та 600 мг пібрентасвіру один раз на добу протягом 10 днів. 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  $\geq$  7 днів. У разі передозування слід контролювати стан пацієнта щодо появи ознак і симптомів токсичності. Необхідно негайно розпочати відповідне симптоматичне лікування. Глекапревір і пібрентасвір у значному обсязі гемодіалізом не виводяться.

#### **Побічні реакції.**

##### Зведений профіль безпеки

У сукупних клінічних дослідженнях Фази 2 та 3 дорослих пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6, які отримували Мавірет, найбільш часто повідомлялося про такі побічні реакції (частота  $\geq$  10%), як головний біль та втома. Менш ніж у 0,1% пацієнтів, які отримували

Мавірет, були серйозні побічні реакції (транзиторна ішемічна атака). Частка пацієнтів, які отримували Мавірет і остаточно припинили лікування через побічні реакції, становила 0,1%.

#### Зведені побічні реакції у формі таблиці

Нижче наведені побічні реакції були виявлені у реєстраційних дослідженнях Фаз 2 та 3 у дорослих, інфікованих ВГС, з цирозом або без нього, які отримували лікування препаратом Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів, або під час постмаркетингового спостереження. Ці побічні реакції представлені за класами 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 7

#### **Побічні реакції, виявлені при застосуванні лікарського засобу Мавірет**

<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
<i>Порушення з боку імунної системи</i>	
Нечасті	ангіоневротичний набряк
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часті	головний біль
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часті	діарея, нудота
<i>Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин</i>	
Частота невідома	свербіж
<i>Загальні розлади і порушення в місці введення препарату</i>	
Дуже часті	втомлюваність
Часті	астенія

#### Опис деяких побічних реакцій

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

Безпеку застосування 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 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 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 пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 (дослідження ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2) був порівнюваним з профілем безпеки у 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.

Безпеку лікарського засобу Мавірет у дітей віком від 3 до 12 років, інфікованих ВГС генотипів 1 – 6, оцінювали за даними відкритого дослідження Фази 2/3 за участю 80 пацієнтів віком від 3 до <12 років, які отримували Мавірет відповідно до ваги у формі гранул, вкритих оболонкою упродовж 8, 12 або 16 тижнів (частина 2 дослідження DORA). Характер спостережуваних побічних реакцій, був схожий з побічними реакціями, які виявляли під час клінічних досліджень лікарського засобу Мавірет у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у підлітків та дорослих. Діарея, нудота та блювота спостерігалися з дещо вищою частотою у дітей у порівнянні з підлітками (побічні реакції: 3,8% проти 0%, 3,8% проти 0% та 7,5% проти 2,1% відповідно).

#### Підвищення рівнів білірубину у сироватці

Підвищення загального білірубину щонайменше вдвічі від верхньої межі норми (ВМН) спостерігали у 1,3% пацієнтів у зв'язку з глекапревіропосередкованим 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 відмічалось у 0,3% пацієнтів.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

28 саше в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

##### ***Випуск серії.***

Еббві С.р.л., Італія/ AbbVie S.r.l., Italy

#### ***Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.***

С.Р. 148 Понтіна Км 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія/ S.R. 148 Pontina Km 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy

#### **Дата останнього перегляду.**

У випадку виникнення небажаних ефектів при застосуванні препарату, будь ласка, зв'яжіться з представництвом ЕббВі Біофармасьютикалз ГмБХ в Україні: 01032, м. Київ, вул. Жилианська, 110, 8 поверх, тел.: +380 (44) 498 0800, email: [ua\\_ppd\\_pv\\_mailbox@abbvie.com](mailto:ua_ppd_pv_mailbox@abbvie.com).

*Тимом утворено архівну з реєстрації*  
*Добак В.В. 04.09.2023* *М.З.К.*

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**№ 2732 від 09.12.2021**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**UA/18231/02/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**№ 1710 від 29.09.2023**

### Коротка характеристика лікарського засобу

**1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.**

Мавірет, гранули, вкриті оболонкою у саше, по 50 мг/20 мг.

**2. Якісний і кількісний склад.**

1 саше містить 50 мг глекапревіру та 20 мг пібрентасвіру.

**3. Лікарська форма.**

Гранули, вкриті оболонкою.

Круглі, двоопуклі гранули рожевого та жовтого кольору.

**4. Клінічна інформація:**

**4.1 Терапевтичні показання.**

Лікарський засіб Мавірет у гранулах, вкритих оболонкою, показаний для лікування хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) у дітей віком від 3-х років і старше.

**4.2. Дози та спосіб застосування.**

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

Дози

*Діти віком від 3 до 12 років та масою тіла від 12 до 45 кг.*

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) наведено в Таблиці 1 та Таблиці 2. Кількість саше та дозування залежно від маси тіла дітей наведено у Таблиці 3. Саше слід приймати разом з їжею один раз на день.

Таблиця 1

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

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



Таблиця 2

Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Мавірет для пацієнтів з неефективністю попереднього лікування комбінаціями пегільованого інтерферону + рибавірин +/- софосбувір або софосбувір + рибавірин

Генотип (ГТ)	Рекомендована тривалість лікування	
	Без цирозу	З цирозом
ГТ 1, 2, 4 - 6	8 тижнів	12 тижнів
ГТ 3	16 тижнів	16 тижнів

Щодо пацієнтів з неефективністю попереднього лікування інгібіторами NS3/4A та/або NS5A, див. розділ 4.5.

Таблиця 3

Рекомендована доза для дітей віком від 3 до 12 років

Вага дитини (кг)	Кількість саше один раз на добу (глекапревір + пібрентасвір)
Від $\geq 12$ до $< 20$ кг	3 саше (150 мг + 60 мг)
Від $\geq 20$ до $< 30$ кг	4 саше (200 мг + 80 мг)
Від $\geq 30$ до $< 45$ кг	5 саше (250 мг + 100 мг)

Дозу таблеток Мавірет для дорослих слід застосовувати дітям з масою тіла 45 кг або більше. Дози наведені у Короткій характеристиці лікарського засобу Мавірет у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

#### *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 прийняти Мавірет, минуло понад 18 годин, пацієнту **не** можна приймати пропущену дозу, а слід застосувати наступну дозу за визначеним 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 з'являється через 3 години після застосування препарату, приймати додаткову дозу лікарського засобу Мавірет не потрібно.

#### *Порушення функції нирок*

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

Після проведення оцінки, курс лікування тривалістю 12 тижнів може бути рекомендований пацієнтам з цирозом чи без нього, яким трансплантовано печінку або нирку (див. розділ 5.1). Можливість призначення лікування курсом 16 тижнів слід розглянути для пацієнтів з ВГС генотипу 3, які отримували лікування комбінаціями пегільованого інтерферону + рибавірин +/- софосбувір або 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 протівірусними препаратами для лікування ВІЛ інфекції наведено в розділі 4.6.

#### **4.3. Діти.**

Безпека та ефективність препарату Мавірет у дітей віком до 3 років або вагою до 12 кг не встановлені. Дані відсутні. Дітям з масою тіла 45 кг і більше слід використовувати таблетовану форму препарату. Оскільки препарати мають різні фармакокінетичні профілі, таблетки та гранули, вкриті оболонкою, не є взаємозамінними. Повний курс лікування необхідно проводити застосовуючи одну лікарську форму (див. розділ 5.2).

#### Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність приймати рекомендовану дозу лікарського засобу Мавірет під час їжі один раз на добу.

Добову дозу гранул (весь вміст необхідної кількості саше, рожеві та жовті гранули) слід додати у невелику кількість м'якої їжі з низьким вмістом води, яка прилипає до ложки і її можна проковтнути без жування (наприклад, арахісове масло, шоколадна паста з лісовим горіхом, м'який/вершковий сир, густе варення або грецький йогурт). Не слід вживати рідини або продукти, які можуть стікати з ложки, оскільки ліки можуть швидко розчинитися і стати менш ефективними. Суміш їжі та гранул слід проковтнути негайно, гранули не слід подрібнювати або жувати. Гранули препарату Мавірет не слід вводити через трубки для ентерального годування.

#### **4.4. Протипоказання.**

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

Тяжке порушення функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю) (див. розділи 4.2, 4.5 та 5.2).

Супутне застосування з препаратами, що містять атазанавір, аторвастатин, симвастатин, дабігатрану етексилат, з препаратами, що містять етинілестрадіол, із сильними індукторами Р-гр та СУРЗА (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробією продірявленого (*Hypericum perforatum*), фенобарбітал, фенітоїн та примідон). Більш детальна інформація наведена у розділі 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 протипоказаний 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 дослідженнях MAGELLAN-1 та B16-439 брали участь пацієнти, інфіковані генотипом 1 (і дуже обмежена кількість пацієнтів, інфікованих генотипом 4), які мали в анамнезі неефективне лікування режимами, що можуть викликати резистентність до глекапревіру/пібрентасвіру (розділ 5.1). Як і очікувалося, ризик неефективності лікування був вищим у тих пацієнтів, які вже проходили курс лікування препаратами обох класів. Алгоритм, який дав би змогу спрогнозувати ризик неефективності лікування на основі даних про резистентність перед початком лікування, не був встановлений. Кумуляція резистентності до препаратів обох класів була загальною рисою для пацієнтів, які зазнали неефективності повторного лікування глекапревіром/пібрентасвіром у дослідженні MAGELLAN-1. Даних про повторне лікування пацієнтів, інфікованих генотипами 2, 3, 5 або 6, немає. Мавірет не рекомендовано призначати для повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітори NS3/4A та/або NS5A.

#### Взаємодія з лікарськими засобами

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

#### Застосування у хворих на цукровий 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 цукровим 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 цукрового діабету у пацієнта, необхідно проінформувати про початок терапії противірусними препаратами прямої дії.

#### Лактоза

Мавірет у гранулах містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

#### Пропіленгліколь

Мавірет містить 4 мг пропіленгліколю в кожному саше.

Натрій

Мавірет містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одному саше, тобто, по суті, він є лікарським засобом вільним від натрію.

**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 (OATP) 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 OATP1В1/3 (наприклад, аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). У таблиці 4 наведено детальні рекомендації стосовно взаємодії з чутливими субстратами Р-рр, BCRP та OATP1В1/3. Для інших субстратів Р-рр, BCRP або OATP1В1/3 може знадобитися коригування дози.

Глекапревір і пібрентасвір є слабкими інгібіторами цитохрому Р450 (СУР) 3А й уридин-глюкуронозилтрансферази (UGT) 1А1 в умовах *in vivo*. Клінічно значущого збільшення експозиції чутливих субстратів СУР3А (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 СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, UGT1А6, UGT1А9, UGT1А4, UGT2В7, OСТ1, OСТ2, OAT1, 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 (MНВ).

Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на МавіретЗастосування разом із сильними індукторами Р-рр/СУР3А

Лікарські засоби, які є сильними індукторами Р-рр та СУР3А (такі як рифампіцин, карбамазепін, препарати звіробою (*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/СУР3А, може знижувати плазмові концентрації глекапревіру та пібрентасвіру (наприклад, окскарбазепін, еслікарбазепін, лумакафтор, кризотиніб). Супутнє застосування помірних індукторів не рекомендовано (див. розділ 4.5).

Глекапревір і пібрентасвір є субстратами ефлюксних транспортерів Р-рр та/або BCRP. Глекапревір також є субстратом транспортерів печінкового захоплення OATP1В1/3. Супутнє застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, які інгібують Р-рр та BCRP

(наприклад, циклоспорин, кобїцистат, дронедазон, ітраконазол, кетоконазол, ритонавір), може уповільнювати елімінацію глекапревіру та пібрентасвіру, а отже, збільшувати плазмову експозицію протівірусних препаратів. Лікарські засоби, що інгібують ОАТР1В1/3 (наприклад елвітегравір, циклоспорин, дарунавір, лопінавір), підвищують системну концентрацію глекапревіру.

Встановлені та інші потенційні взаємодії з лікарськими засобами

У Таблиці 4 наведено дані про середній (за методом найменших квадратів з 90% довірчим інтервалом) вплив на концентрації препарату Мавірет та деяких поширених лікарських препаратів у разі їх одночасного застосування. Напрямок стрілки відповідає напрямку зміни експозиції ( $C_{max}$ , AUC та  $C_{min}$ ) глекапревіру, пібрентасвіру та супутнього лікарського засобу (↑ = збільшення (понад 25 %), ↓ = зменшення (понад 20 %), ↔ = без змін (дорівнює або менше 20-відсоткового зменшення або 25-відсоткового збільшення). Перелік лікарських засобів не є вичерпним. Всі дослідження взаємодії з різними лікарськими засобами проводилися у дорослих.

Таблиця 4

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
<b>БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ-II</b>					
Лозартан 50 мг, однократна доза	↑ лозартан	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Корегування дози не потрібне.
	↑ лозартан карбонова кислота	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.

<b>ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ</b>					
Дигоксин 0,5 мг, однократна доза (інгібування P-gp)	↑ дигоксин	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Рекомендовано призначати з обережністю та контролювати терапевтичні концентрації дигоксину.
<b>АНТИКОАГУЛЯНТИ</b>					
Дабігатрану етексилат 150 мг, однократна доза (інгібування P-gp)	↑ дабігатран	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Супутне застосування протипоказане (див. розділ 4.4).
<b>ПРОТИСУДОМНІ</b>					
Карбамазепін 200 мг, двічі на добу (індукція P-gp/CYP3A)	↓ глекапревір	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Супутне застосування може призводити до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним (див. розділ 4.4).
	↓ пібрентасвір	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Фенітоїн, фенобарбітал, примідон	Не вивчали. Очікується: ↓ глекапревір та ↓ пібрентасвір				
<b>ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ</b>					
Рифампіцин 600 мг, однократна доза (інгібування OATP1B1/3)	↑ глекапревір	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Супутне застосування протипоказане (див. розділ 4.4).
	↔ пібрентасвір	↔	↔	--	
Рифампіцин 600 мг, один раз на добу <sup>a</sup> (індукція P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ глекапревір	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ пібрентасвір	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
<b>ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ЕТИНІЛЕСТРАДІОЛ</b>					
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)	Супутне застосування лікарського засобу Мавірет з препаратами, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик
	↑ норелгестром ін	↔	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)	підвищення АЛТ (див. розділ 4.4). Не потрібно коригувати дозу при супутньому застосуванні левоноргестрелу, норетидрону або норгестимату як контрацептивного прогестагену.
	↑ норгестрел	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
<b>РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ</b>					
Звіробій ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (індукція Р- gp/CYP3A)	Не вивчали. Очікується: ↓ глекапревір та ↓ пібрентасвір				Супутне застосування може призвести до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Мавірет і є протипоказаним (див. розділ 4.4).
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЛ</b>					
Атазанавір+ ритонавір 300/100 мг, один раз на добу <sup>b</sup>	↑ глекапревір	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Супутне 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)	Супутне застосування з дарунавіром не рекомендовано.
	↔ пібрента- свір	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Ефавіренц/ емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат 600/200/300 мг, один раз на добу	↑ тенофовір	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Супутне застосування з ефавіренцем не рекомендоване, оскільки може призвести до зниження терапевтичного ефекту
	Вплив ефавіренцу/ емтрицитабіну /тенофовіру дизопроксилу фумарату на глекапревір і пібрентасвір кількісно не визначали в цьому дослідженні на пряму, проте експозиція глекапревіру та пібрентасвіру була значно нижчою, ніж в історичній контрольній групі.				

					лікарського засобу Мавірет. Не очікується клінічно значущої взаємодії тенофовіру дизопроксилу фумаратом.
Елвітегравір/ кобіцистат/ емтрицитабін / тенофовіру алафенамід (інгібування Р-gp, BCRP та OATP кобіцистатом, інгібування OATP елвітегравіром)	↔тенофовір	↔	↔	↔	Корегування дози не потрібне.
	↑ глекапревір	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ пібрентасвір	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Лопінавір/ритонавір 400/100 мг, двічі на добу	↑ глекапревір	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Супутне застосування не рекомендовано.
	↑ пібрентасвір	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.
<b>ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВГС</b>					
Софосбувір 400 мг, однократна доза (інгібування Р-gp/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)	
	↔ глекапревір	↔	↔	↔	
	↔ пібрентасвір	↔	↔	↔	

<b>ІНГІБІТОРИ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗИ</b>					
Аторвастатин 10 мг, один раз на добу (інгібування ОАТР1В1/3, Р-гр, ВСРР, СУРЗА)	↑ аторвастатин	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 ОАТР1В1/3, Р-гр, ВСРР)	↑ симвастатин	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ симвастатинова кислота	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Ловастатин 10 мг, один раз на добу (інгібування ОАТР1В1/3, Р-гр, ВСРР)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Супутнє застосування не рекомендоване. У разі застосування доза ловастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу, а пацієнти мають перебувати під наглядом.
	↑ ловастатинова 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/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 ПППД статини

					рекомендовано застосовувати у низьких дозах.
<b>ІМУНОДЕПРЕСАНТИ</b>					
Циклоспорин 100 мг, однократна доза	↑ глекапревір <sup>c</sup>	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.
	↑ пібрентасвір	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Циклоспорин 400 мг, однократна доза	↑ глекапревір	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Якщо неможливо уникнути такої комбінації, її застосування можна розглядати за умови, що користь переважає ризик і забезпечено ретельний клінічний контроль.
	↑ пібрентасвір	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Такролімус 1 мг, однократна доза  (інгібування СУР3А4 та Р-gp)	↑ такролімус	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Мавірет з обережністю призначають такролімусом. Очікується підвищення концентрації такролімусу. Тому рекомендовано контролювати концентрацію такролімусу і відповідно скорегувати його дозу.
	↔ глекапревір	↔	↔	↔	
	↔ пібрентасвір	↔	↔	↔	
<b>ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ</b>					



Омепразол 20 мг, один раз на добу  (підвищення рівня рН у шлунку)	↓ глекапревір	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Корегування дози не потрібне.
	↔ пібрентасвір	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг, один раз на добу (1 година до сніданку)	↓ глекапревір	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ пібрентасвір	↔	↔	--	
Омепразол 40 мг, один раз на добу (ввечері, окремо від прийому їжі)	↓ глекапревір	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ пібрентасвір	↔	↔	--	
<b>АНТАГОНІСТИ ВІТАМІНУ К</b>					
Антагоністи вітаміну К	Не вивчали.				Рекомендовано забезпечити ретельний моніторинг МНВ у разі застосування будь-якого антагоніста вітаміну К. Це пов'язано зі зміною функціонування печінки під час лікування лікарським засобом Мавірет.

ІППД – противірусний препарат прямої дії.

<sup>a</sup>Вплив рифампіцину на глекапревір і пібрентасвір через 24 години після останньої дози рифампіцину.

<sup>b</sup>Повідомлялося про вплив атазанавіру та ритонавіру на першу дозу глекапревіру та пібрентасвіру.

<sup>c</sup>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, що спостерігалися у пацієнтів, які не отримували циклоспорин.

Додаткові дослідження взаємодії лікарських засобів було проведено із застосуванням таких засобів: абакавір, амлодипін, бупренорфін, кофеїн, декстрометорфан, долутегравір, емтрицитабін, фелодипін, ламівудин, ламотриджин, метадон, мідазолам, налоксон, норетиндрон або інші контрацептиви, які містять лише прогестин, рилпівірин, 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 вагітним 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 кролів 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). Як запобіжний захід Мавірет не рекомендовано застосовувати під час вагітності.

##### Годування груддю

Невідомо, чи екскретується глекапревір або пібрентасвір у грудне 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, що спостерігалася 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.**

##### Зведений профіль безпеки

У сукупних клінічних дослідженнях Фази 2 та 3 дорослих пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6, які отримували Мавірет, найбільш часто повідомлялося про такі побічні реакції (частота  $\geq 10\%$ ), як головний біль та втома. Менш ніж у 0,1% пацієнтів, які отримували Мавірет, були серйозні побічні реакції (транзиторна ішемічна атака). Частка пацієнтів, які отримували Мавірет і остаточно припинили лікування через побічні реакції, становила 0,1%.

##### Зведені побічні реакції у формі таблиці

Нижче наведені побічні реакції були виявлені у реєстраційних дослідженнях Фаз 2 та 3 у дорослих, інфікованих ВГС, з цирозом або без нього, які отримували лікування препаратом Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів, або під час постмаркетингового спостереження. Ці

побічні реакції представлені за класами 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 5

## Побічні реакції, виявлені при застосуванні лікарського засобу Мавірет

Частота	Побічні реакції
<i>Порушення з боку імунної системи</i>	
Нечасті	ангіоневротичний набряк
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часті	головний біль
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часті	діарея, нудота
<i>Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин</i>	
Частота невідома	свербіж
<i>Загальні розлади і порушення в місці введення препарату</i>	
Дуже часті	втомлюваність
Часті	астенія

Опис деяких побічних реакцій

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

Безпеку застосування лікарського засобу Мавірет пацієнтам із 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 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 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 фаз 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 пацієнтів з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1 (дослідження ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2) був порівнюваним з профілем безпеки у пацієнтів з моноінфекцією ВГС.

*Діти*

Безпеку лікарського засобу Мавірет у підлітків з ВГС генотипів 1 – 6 оцінювали за даними відкритого дослідження Фаз 2 та 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.

Безпеку лікарського засобу Мавірет у дітей віком від 3 до 12 років, інфікованих ВГС генотипів 1 – 6, оцінювали за даними відкритого дослідження Фази 2/3 за участю 80 пацієнтів віком від 3 до <12 років, які отримували Мавірет відповідно до ваги у формі гранул, вкритих оболонкою упродовж 8, 12 або 16 тижнів (частина 2 дослідження DORA). Характер спостережуваних побічних реакцій, був схожий з побічними реакціями, які виявляли під час клінічних досліджень лікарського засобу Мавірет у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у підлітків та дорослих. Діарея, нудота та блювота спостерігалися з дещо вищою частотою у дітей у порівнянні з підлітками (побічні реакції: 3,8% проти 0%, 3,8% проти 0% та 7,5% проти 2,1% відповідно).

#### *Підвищення рівнів білірубину у сироватці*

Підвищення загального білірубину щонайменше вдвічі від верхньої межі норми (ВМН) спостерігали у 1,3 % пацієнтів у зв'язку з глекапревіропосередкованим 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 відмічалось у 0,3 % пацієнтів.

#### **4.10. Передозування.**

Найвищі задокументовані дози, які застосовували здоровим добровольцям, становлять 1200 мг глекапревіру один раз на добу протягом 7 днів та 600 мг пібрентасвіру один раз на добу протягом 10 днів. 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  $\geq 7$  днів. У разі передозування слід контролювати стан пацієнта щодо появи ознак і симптомів токсичності (див. розділ 4.9). Необхідно негайно розпочати відповідне симптоматичне лікування. Глекапревір і пібрентасвір у значному обсязі гемодіалізом не виводяться.

#### **5. Фармакологічні властивості.**

*Фармакотерапевтична група:* Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні препарати для лікування інфекції вірусу гепатиту С. Глекапревір і пібрентасвір.  
*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 – глекапревіру (інгібітор протеази NS3/4A) та пібрентасвіру (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 6 наведено значення  $EC_{50}$  для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їхньої активності проти повнорозмірних або химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з лабораторних штамів.

Таблиця 6

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	Н/З	0,0014
6a	0,86	0,0028

Н/З – не застосовується.

Активність глекапревіру в умовах *in vitro* досліджували методом кількісного біохімічного аналізу. При цьому спостерігали аналогічні низькі значення  $IC_{50}$  для різних генотипів.

У Таблиці 7 представлено значення  $EC_{50}$  для глекапревіру та пібрентасвіру при визначенні їхньої активності проти химерних репліконів, що кодують NS3 або NS5A з клінічних ізолятів.

Таблиця 7

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	Н/З	Н/З	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	Н/З	Н/З	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	Н/З	Н/З	1	0,0008
6p	Н/З	Н/З	1	0,0005

Н/З – 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 раз.

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.

### Клінічна ефективність і безпека.

#### *У клінічних дослідженнях*

Дослідження за участю 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 дорослих пацієнтів, які отримували Мавірет протягом 8, 12 або 16 тижнів у реєстраційних клінічних дослідженнях фаз 2 та 3, спостерігали неефективність противірусного лікування (2 пацієнти з генотипом 1, 2 – з генотипом 2, 18 – з генотипом 3).

З 2-х пацієнтів з ВГС генотипу 1, в яких спостерігали неефективність противірусного лікування, 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 неефективність противірусного лікування, 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 NS5A 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 пацієнтів з компенсованим цирозом чи без нього, які раніше отримували лікування інгібіторами протеази NS3/4A та/або NS5A

10 із 113 пацієнтів, які отримували Мавірет у дослідженні MAGELLAN-1 протягом 12 або 16 тижнів, зазнали неефективності противірусного лікування. Серед 10 пацієнтів, інфікованих генотипом 1, з неефективністю противірусного лікування, у 7 пацієнтів спостерігалися новоутворені заміни NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V або D168A/T. У 5 з 10 були зафіксовані комбінації V36M, Y56H, R155K/T або D168A/E у NS3 на початку та після лікування. Усі пацієнти з неефективністю противірусного лікування, інфіковані генотипом 1, мали одну або декілька замін NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, делецію P32, H58C/D або Y93H на початку, з додатковими замінами NS5A, що виникли при лікуванні, M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D або Y93H, що спостерігалися у 7 пацієнтів під час неефективності лікування.

13 із 177 пацієнтів з ХВГС ГТ1 (усі випадки неефективності противірусного лікування фіксувалися при інфекції ГТ1а), які проходили лікування інгібітором NS5A + софосбувір і отримували Мавірет у дослідженні B16-439 протягом 12 тижнів (9 з 13) або 16 тижнів (4 з 13) зазнавали неефективності противірусного лікування. Серед 13 випадків неефективності противірусного лікування, у 4 пацієнтів спостерігали заміни в NS3, що виникли після лікування: A156V (n = 2) або R155W + A156G (n = 2); 3 з цих 4 пацієнтів також мали Q80K на початковому етапі та на момент виникнення неефективності. У 12 з 13 випадків неефективності противірусного лікування був виявлений один або кілька поліморфізмів NS5A у характерних позиціях амінокислот (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q або Y93H/N) на вихідному рівні та 10 з 13 додаткових замін NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) на момент виникнення неефективності лікування.

Вплив базового поліморфізму амінокислотної послідовності ВГС на результат лікування

Було проведено аналіз на основі об'єднаного масиву даних 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 виникненням неефективності лікування. 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 пацієнти (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 у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та страждали на цироз, а також у пацієнтів, які вже отримували лікування, через низьку поширеність A30K (3,0 %, 4/132) або Y93H (3,8 %, 5/132).

#### Перехресна резистентність

Дані отримані *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, даклатасвіру, 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 8 стисло представлено клінічні дослідження, проведені з лікарським засобом Мавірет за участю пацієнтів з ВГС генотипів 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Таблиця 8

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

Генотип (ГТ)	Клінічне дослідження	Резюме дизайну дослідження
<b>Пацієнти TN та PRS-TE без цирозу</b>		
ГТ-1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 + даклатасвір 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 <sup>c</sup>	Мавірет протягом 8 тижнів (n = 58)
ГТ-1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Мавірет протягом 8 тижнів (ГТ-1, 2, 4, 5 та 6 та ГТ-3 TN) (n = 356) або 16 тижнів (ГТ-3, лише TE) (n = 6)
<b>Пацієнти TN та PRS-TE з цирозом</b>		
ГТ-1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Мавірет протягом 12 тижнів (n = 146)
ГТ-3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Мавірет протягом 12 тижнів (лише TN, n = 64) або 16 тижнів (лише TE, n = 51)
ГТ-5-6	ENDURANCE-5,6	Мавірет протягом 12 тижнів (n = 9)
ГТ-1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Мавірет протягом 12 тижнів (ГТ-1, 2, 4, 5 та 6 і ГТ-3 TN) (n = 157) або 16 тижнів (ГТ-3, лише TE) (n = 3)
ГТ-1, 6	EXPEDITION-8	Мавірет протягом 8 тижнів (n = 343) (лише TN)
<b>Пацієнти з ХЗН стадії 3b, 4 та 5 з цирозом або без нього</b>		
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)
<b>Пацієнти, які раніше отримували інгібітор NS5A та/або PI, з цирозом або без нього</b>		
ГТ-1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Мавірет протягом 12 тижнів (n = 66) або 16 тижнів (n = 47)
ГТ-1	B16-439	Мавірет протягом 12 тижнів (n = 78) або 16 тижнів (n = 78) або Мавірет+рибавірин протягом 12 тижнів (n = 21) <sup>g</sup>
<b>Пацієнти з коінфекцією ВГС/ВІЛ-1, з цирозом або без нього</b>		
ГТ-1-6	EXPEDITION-2	Мавірет протягом 8 тижнів (n = 137) або 12 тижнів (n = 16)
<b>Пацієнти, яким трансплантовано печінку або нирку</b>		
ГТ-1-6	MAGELLAN-2	Мавірет протягом 12 тижнів (n = 100)
<b>Підлітки (віком від 12 до 18 років)</b>		
ГТ-1-6	DORA (Частина 1) <sup>a</sup>	Мавірет протягом 8 тижнів (n = 44) або 16 тижнів (n = 3)
<b>Діти (віком від 3 до &lt; 12 років)</b>		
ГТ-1-6	DORA (Частина 2) <sup>a</sup>	Мавірет протягом 8 тижнів (n=78), 12 тижнів (n=1) або 16 тижнів (n=1)

TN – пацієнти, які раніше не отримували лікування, PRS-TE – пацієнти, які раніше отримували пегільований інтерферон (або інтерферон) та/або рибавірин та/або софосбувір, PI – інгібітор протеази, ХЗН – хронічне захворювання нирок.

<sup>a</sup> Дослідження ENDUARANACE-1 включало 33 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1. Дослідження DORA включало 3 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-1

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> 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).

<sup>d</sup> 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).

<sup>e</sup> ГТ-1, 4 з дослідження MAGELLAN-1 частина 1 – Мавірет протягом 12 тижнів (n = 22); ГТ-1,4 з дослідження MAGELLAN-1 частина 2 – Мавірет протягом 12 тижнів (n=44) або 16 тижнів (n = 47).

<sup>f</sup> VOYAGE-1 та VOYAGE-2 – це регіональні дослідження, проведені в Азії.

<sup>g</sup> Мавірет не рекомендовано для повторного лікування пацієнтів з попереднім прийомом інгібіторів NS3/4A та/або NS5A (див. розділ 4.5).

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 частоти виліковування від інфекції ВГС.

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

Середній вік 2 409 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, становив 53 роки (діапазон: від 19 до 88 років); 73,3 % з них 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 мали вік  $\geq$  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 м<sup>2</sup>; 7,7 % були коінфіковані ВІЛ-1, а середній рівень (медіана) РНК ВГС на момент оцінки початкового стану становив 6,2 log<sub>10</sub> МО/мл.

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

	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6
<b>СВВ12 у пацієнтів без цирозу</b>					
8 тижнів	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Результати у пацієнтів без СВВ12</b>					
Неефективність противірусного лікування під час лікування	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Рецидив <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Інше <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>СВВ12 у пацієнтів з цирозом</b>					
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)
<b>Результат для пацієнтів без СВВ12</b>					
Неефективність противірусного лікування під час лікування	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Рецидив <sup>c</sup>	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Інше <sup>d</sup>	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

<sup>a</sup>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.

<sup>b</sup>Включаючи загалом 154 пацієнтів, коінфікованих ВІЛ-1, у дослідженнях ENDURANCE-1 та EXPEDITION-2, які отримували курс лікування рекомендованої тривалості.

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

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

3 пацієнтів, інфікованих генотипами 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 випадків неефективності противірусного лікування.

*Клінічні дослідження за участю пацієнтів, інфікованих генотипами 5 або 6.*

У відкритому клінічному дослідженні ENDURANCE-5,6 брали участь 84 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. Середній вік осіб, які проходили лікування (84 пацієнти), становив 59 років (від 24 до 79); 27 % з них були інфіковані ВГС генотипу 5; 73 % – інфіковані ВГС генотипу 6; 54 % були жіночої статі, 30 % становили представники європеїдної раси; 68 % – азіати; 90 % лікувалися вперше; 11 % мали компенсований цироз.

Загалом рівень СВВ12 становив 97,6 % (82/84). 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, спостерігали неефективність протівірусного лікування 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 пацієнтам 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).

Середній вік 280 пролікованих пацієнтів становив 60 років (діапазон: від 34 до 88 років); 81,8 % мали ВГС генотипу 1, 10 % – генотипу 2, 4,6 % – генотипу 4, 0,4 % – генотипу 5; 3,2 % – генотипу 6; 60 % були чоловіками; 9,6 % становили представники негроїдної раси.

Загальний показник СВВ12 становив 98,2 % (275/280). Випадків неефективності протівірусного лікування не було.

*Пацієнти з інфекцією генотипу 3*

Ефективність застосування лікарського засобу Мавірет пацієнтам 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 (пацієнти без цирозу, які раніше не отримували лікування), EXPEDITION-8 (пацієнти з цирозом, які раніше не отримували лікування) та в частині 3 клінічного дослідження SURVEYOR-2 (пацієнти з цирозом чи без нього та/або пацієнти, які раніше отримували 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 не лікованих 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 застосування препарату Мавірет інфікованим генотипом 3 пацієнтам без цирозу та з компенсованим цирозом протягом 16 тижнів. 46 % (42/91)



пацієнтів, які раніше отримували лікування, мали випадок неефективності протівірусного лікування схемами, що містили софосбувір.

Таблиця 10

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	SOF+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			
Неефективність протівірусного лікування під час лікування	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Рецидив <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Інше <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

<sup>a</sup>Рецидив визначається як рівень РНК ВГС  $\geq$  LLOQ після відповіді на терапію на момент закінчення курсу лікування у пацієнтів, які пройшли лікування.

<sup>b</sup>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 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 11

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)
СВВ	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Результат для пацієнтів без СВВ12			

Неефективність протівірусного лікування під час лікування	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Рецидив <sup>a</sup>	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Інше <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
СВВ за статусом цирозу			
Без цирозу	НЗ	НЗ	95,5 % (21/22)
Цироз	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

<sup>b</sup>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 СВВ12.

#### Пацієнти з ВГС генотипу 3b

Генотип 3b є підтипом, який виявляють у відносно невеликій кількості хворих на ВГС 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 пацієнтів з ВГС генотипів 1–6 без цирозу (VOYAGE-1) або з компенсованим цирозом (VOYAGE-2), які раніше не отримували лікування (TN) або які вже проходили комбіновану терапію: інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір (TE-PRS). Усі пацієнти без цирозу або з компенсованим цирозом отримували Мавірет упродовж 8 або 12 тижнів відповідно, крім пацієнтів категорії TE-PRS з ВГС генотипу 3, які отримували Мавірет протягом 16 тижнів. Загальний показник СВВ12 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 СВВ12: 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) у пацієнтів категорії TN та 50 % (2/4) у пацієнтів категорії TE-PRS] порівняно з пацієнтами, які мали ВГС генотипу 3a і не мали цирозу (92,9 % (13/14)). У трьох пацієнтів категорії TN з генотипом 3b був рецидив, а у двох пацієнтів категорії TE-PRS з генотипом 3b – неефективність протівірусного лікування. Серед учасників з компенсованим цирозом загальний показник СВВ12 у пацієнтів з генотипом 3b становив 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) у пацієнтів категорії TN та 100 % (1/1) у пацієнтів категорії TE-PRS] та 100 % (6/6) у хворих з генотипом 3a. У одного пацієнта категорії TN з генотипом 3b був рецидив.

*Загальний показник СВВ12 за даними клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів з цирозом або без нього, які раніше не отримували лікування, або пацієнтів, які вже проходили лікування*

Показника СВВ12 досягли загалом 97,5 % пацієнтів (1395/1431), які раніше не отримували лікування (TN) або проходили комбіновану терапію: інтерферон, пегільований інтерферон, рибавірин та/або софосбувір (TE-PRS) і які отримали досліджуваний препарат

рекомендованим курсом, тоді як у 0,2 % (3/1431) спостерігали неефективність противірусного лікування під час лікування, а у 0,9 % (12/1407) – рецидив після лікування. СВВ12 досягли 97,1% пацієнтів (431/444) категорій TN або TE-PRS з компенсованою формою цирозу, які пройшли рекомендований курс лікування (з яких 97,7 % [335/343] пацієнтів TN досягли СВВ12), тоді як 0,2 % (1/444) мали випадок неефективності противірусного лікування під час лікування, а 0,9 % (4/434) – рецидив після лікування. СВВ12 досягли 97,5 % (749/768) пацієнтів категорії TN без цирозу, які пройшли рекомендований 8-тижневий курс лікування, в 0,1% (1/768) спостерігали неефективність противірусного лікування під час лікування, а в 0,7 % (5/755) – рецидив після лікування. СВВ12 досягли 98,2 % (215/219) пацієнтів категорії TE-PRS без цирозу, які пройшли рекомендований курс лікування, у 0,5 % (1/219) спостерігали випадок неефективності противірусного лікування, а в 1,4 % (3/218) – рецидив після лікування. Наявність коінфекції ВІЛ-1 не впливала на ефективність лікування. Показник СВВ12 у пацієнтів категорії TN або TE-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 пацієнта виявили випадок неефективності противірусного 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 хворих з ВГС генотипів 1-6, яким трансплантовано печінку чи нирку і які не мають цирозу. Пацієнти отримували Мавірет протягом 12 тижнів. У дослідження були включені пацієнти, 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.

Середній вік 100 пролікованих пацієнтів становив 60 років (діапазон: від 39 до 78 років); 57 % мали ВГС генотипу 1, 13 % – генотипу 2, 24 % – генотипу 3, 4 % – генотипу 4, 2 % – генотипу 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 як супутня терапія, включали: циклоспорин у дозі  $\leq 100$  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 неефективності противірусного лікування не виявлено.

Клінічне дослідження за участю пацієнтів з нирковою недостатністю

Дослідження EXPEDITION-5 було проведено як відкрите дослідження за участю 101 пацієнта з ВГС генотипів 1–6 без цирозу або з компенсованим цирозом та хронічним захворюванням нирок (ХЗН) 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.

Середній вік 101 пролікованого пацієнта становив 58 років (діапазон 32–87 років); 53 % мали ВГС генотипу 1; 27 % – генотипу 2; 15 % – генотипу 3; 4 % – генотипу 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 ХЗН стадії 3b; 17 % – ХЗН стадії 4, а 76 % – ХЗН 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 неефективності протівірусного лікування 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 збереглася СВВ, у 1 спостерігався пізній рецидив через 390 днів після лікування препаратом Мавірет, а в іншого-реінфекція іншим генотипом ВГС.

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Діти

Ефективність, безпеку та фармакокінетику препарату Мавірет у дітей віком від 3 до 18 років було продемонстровано у відкритому дослідженні DORA, яке складалося з двох частин.

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 100/40 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 % – генотипу 2, 9 % – генотипу 3, 6 % – генотипу 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 маса тіла становила 59 кг (діапазон від 32 до 109 кг).

У частині 1 дослідження DORA, загальний показник СВВ12 становив 100 % (47/47). У жодного пацієнта не було вірусологічної невдачі.

У частині 2 дослідження DORA оцінювали безпеку та ефективність дозування гранул препарату Мавірет, виходячи з маси тіла дитини, протягом 8, 12 або 16 тижнів у 80 дітей віком від 3 до 12 років. 18 пацієнтів отримували початкову нижчу дозу, а 62 пацієнти - остаточну рекомендовану дозу. Середній вік пацієнтів становив 7 років (діапазон: від 3 до 11); 73% мали ВГС генотипу 1, 3% - ВГС генотипу 2, 23% - ВГС генотипу 3, 3% - ВГС генотипу 4; 55% були жіночої статі; 6% були представниками негроїдної раси; 97,5% раніше



не проходили лікування ВГС; 2,5% проходили лікування інтерфероном; у 1% була коінфекція ВІЛ; ніхто не мав цирозу; середня маса тіла пацієнтів дослідження становила 26 кг (діапазон: від 13 до 44).

У частині 2 дослідження DORA загальний показник СВВ12 у пацієнтів, які отримували остаточну рекомендовану дозу, становив 98,4% (61/62). Жоден пацієнт, який приймав остаточну рекомендовану дозу, не зазнав вірусологічної невдачі. Одна 9-річна дитина з ВГС ГТ3b, яка отримала початкову меншу дозу, зазнала вірусологічної невдачі. У дитини було виявлено амінокислотні заміни у NS5A: K30R та V31M до початку лікування та Y93H при рецидиві після лікування; замін у NS3 до початку чи після завершення лікування не було виявлено.

### 5.2. Фармакокінетичні властивості.

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет наведено в Таблиці 12.

Таблиця 12

Фармакокінетичні властивості компонентів лікарського засобу Мавірет у здорових пацієнтів

	Глекапревір	Пібрентасвір
<i>Абсорбція</i>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> таблеток	5,0	5,0
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> гранул	3,0-4,0	3,0-5,0
Вплив їжі (відносно стану натще) <sup>b</sup> на таблетки для дорослих	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Вплив їжі (відносно стану натще) <sup>b</sup> на гранули	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
<i>Розподіл</i>		
% лікарської речовини, зв'язаної з білками плазми	97,5	> 99,9
Співвідношення вмісту лікарської речовини в цільній крові та плазмі	0,57	0,62
<i>Біотрансформація</i>		
Метаболізм	вторинний	немає
<i>Виведення</i>		
Основний спосіб виведення	Екскреція з жовчю	Екскреція з жовчю
t <sub>1/2</sub> (год) в стабільному стані	6–9	23–29
% дози, виведеної з сечею <sup>c</sup>	0,7	0
% дози, виведеної з калом <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<i>Транспорт</i>		
Субстрат транспортера	P-gp, BCRP та OATP1B1/3	P-gp і, можливо, BCRP

<sup>a</sup>Медіана T<sub>max</sub> після однократних доз глекапревіру та пібрентасвіру у здорових пацієнтів.

<sup>b</sup>Середня системна експозиція після прийому їжі з помірним або високим вмістом жирів.

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

<sup>d</sup>Окислювальні метаболіти або їхні 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<sub>24</sub> становили 13 600 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<sub>24</sub> 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<sub>24,ss</sub> були схожими (з різницею 10 %) для глекапревіру та на 34 % нижчими для пібрентасвіру у хворих на ВГС без цирозу.

#### Лінійність/нелінійність

Площа AUC глекапревіру збільшувалася більше ніж дозопропорційно (застосування 1 200 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 більше ніж дозопропорційно при застосуванні доз до 120 мг (понад 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  $\geq 120$  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 як монотерапії. 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 пацієнта.

##### *Стать*

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет з огляду на стать пацієнта.

##### *Пацієнти літнього віку*

Не потрібно корегувати дозу лікарського засобу Мавірет пацієнтам літнього 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*

У рекомендованих дозах відповідно до маси тіла пацієнта експозиція глекапревіру та пібрентасвіру у дітей віком від 3 до <12 років потрапляла в діапазон експозиції у дорослих з досліджень Фази 2/3. Препарат Мавірет випускається у вигляді таблеток для дітей віком від 12 до 18 років або вагою понад 45 кг. Гранули не досліджувались у дітей старше 12 років. Таблетки та гранули не є взаємозамінними. Фармакокінетика глекапревіру та пібрентасвіру у дітей віком до 3 років або вагою до 12 кг не встановлена.

#### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів, не інфікованих ВГС, які мали порушення функції нирок легкого, середнього, тяжкого ступеня або термінальної стадії, але не перебували на діалізі, показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру збільшувалися  $\leq 56$  % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів, не інфікованих ВГС, які проходили діаліз, показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру були подібними до показників у пацієнтів без діалізу (різниця  $\leq 18$  %). У популяційному фармакокінетичному аналізі за участю пацієнтів, інфікованих ВГС, у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (з діалізом або без нього) показники експозиції (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру були вищими на 86 % та 54 % (відповідно), ніж у пацієнтів 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*

Порівняно з пацієнтами, які не є інфікованими ВГС та мають нормальну функцію печінки, при застосуванні клінічних доз глекапревіру та пібрентасвіру у пацієнтів з порушенням функції печінки класу А, В або С за Чайлдом-П'ю показники експозиції (AUC) для глекапревіру були вищими на 33 %, на 100 % та в 11 разів (відповідно), а для пібрентасвіру були подібними, вищими на 26 % та на 114 % (відповідно). 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 спостерігалися 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 жодного впливу на спаровування, фертильність самок чи самців або на ранній ембріональний розвиток. Системна експозиція (AUC) глекапревіру та пібрентасвіру була приблизно в 63 та 102 рази вищою відповідно 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 кролі 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 плода) унеможливила оцінювання глекапревіру у кролів 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.**

коповідон (тип К 28)  
 вітамін Е (токоферол) поліетиленгліколю сукцинат  
 кремній колоїдний безводний  
 пропіленгліколю монокаприлат  
 натрію кроскармелоза  
 натрію стеарилфумарат  
 гіпромелоза 2910 (Е 464)  
 лактози моногідрат  
 титану діоксид  
 макрогол 3350  
 оксид заліза червоний (Е 172)  
 оксид заліза жовтий (Е 172)

### **6.2. Основні випадки несумісності.**

Не стосується.

### **6.3. Термін придатності.**

3 роки.

### **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.**

Гранули, вкриті оболонкою у саше.  
 28 саше в картонній коробці.



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

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

**7. Власник реєстраційного посвідчення.**

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

**Виробник лікарського засобу.**

Виробник (випуск серії):

ЕббВі С.р.л., Італія/ AbbVie S.r.l., Italy

С.Р. 148 Понтіна Км 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ),  
Італія/ S.R. 148 Pontina Km 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT),  
Italy

**8. Номер реєстраційного посвідчення. UA/18231/02/01**

**9. Дата першої реєстрації лікарського засобу. 09.12.2021**

**10. Дата останнього перегляду.**

*Лексис узгоджено, оригінал з реєстрації*  
*Леван В. 04.09.2023*