

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Maviret 100 mg/40 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg глекапревир (glecaprevir) и 40 mg пибрентасвир (pibrentasvir).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,48 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с размери 18,8 mm x 10,0 mm, с вдлъбнато релефно означение „NXT“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Maviret е показан за лечение на хронична инфекция с хепатит С вирус (HCV) при възрастни и деца на възраст на и над 3 години (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Maviret трябва да бъде започнато и проследявано от лекар, който има опит при лечението на пациенти с HCV инфекция.

#### Дозировка

*Възрастни, юноши на възраст на и над 12 години или деца с тегло най-малко 45 kg*  
Препоръчителната доза Maviret е 300 mg/120 mg (три 100 mg/40 mg таблетки), приемани перорално веднъж дневно по едно и също време с храна (вж. точка 5.2).

Препоръчителната продължителност на лечението с Maviret за инфектирани с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза) е представена в Таблица 1 и Таблица 2.

**Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението с Maviret за пациенти без предходно лечение на HCV**

Генотип	Препоръчителна продължителност на лечението	
	Без цироза	Цироза
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 седмици	8 седмици

**Таблица 2: Препоръчителна продължителност на лечението с Maviret за пациенти, при които терапията с peg-IFN + рибавирин +/- софосбувир или софосбувир + рибавирин е била неуспешна**

Генотип	Препоръчителна продължителност на лечението	
	Без цироза	Цироза
GT 1, 2, 4-6	8 седмици	12 седмици
GT 3	16 седмици	16 седмици

За пациенти с неуспешно предходно лечение с NS3/4A- и/или NS5A инхибитор, вижте точка 4.4.

#### *Пропусната доза*

В случай на пропускане на доза Maviret, предписаната доза може да бъде приета в рамките на 18 часа след времето, когато е трябвало да бъде приета. Ако са изминали повече от 18 часа след обичайното време за приемане на Maviret, пропуснатата доза **не** трябва да се приема и пациентът трябва да приеме следващата доза съгласно обичайната схема на прилагане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Ако започне повръщане в рамките на 3 часа от приемане на дозата, трябва да бъде взета допълнителна доза Maviret. Ако повръщането настъпи след повече от 3 часа от приемането на дозата, не е необходимо приемане на допълнителна доза Maviret.

#### *Старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата Maviret при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата Maviret при пациенти с каквато и да е степен на бъбречно увреждане, включително пациенти на диализа (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата Maviret при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Maviret не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) и е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с чернодробна или бъбречна трансплантация*

Продължителност на лечението от 12 седмици е оценено и се препоръчва при пациенти с чернодробна или бъбречна трансплантация със или без цироза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението от 16 седмици трябва да се има предвид при инфектирани пациенти с генотип 3, които са лекувани с peg-IFN + рибавирин +/- софосбувир или софосбувир +рибавирин.

#### *Пациенти с HIV-1 коинфекция*

Следвайте препоръките за прилагане в Таблицы 1 и 2. За препоръките за прилагане с HIV антивирусни средства вижте точка 4.5.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Maviret при деца на възраст под 3 години или с тегло под 12 kg все още не са установени и липсват данни.

Лекарствената форма Maviret обвити гранули е предназначена за деца на възраст от 3 до 12 години, с тегло от 12 kg до 45 kg. Вижте кратката характеристика на продукта Maviret обвити гранули в саше за указания за дозиране, базирани на телесното тегло. Двете лекарствени форми таблетки и обвити гранули не са взаимозаменяеми, тъй като имат различен фармакокинетичен профил. Затова се изисква провеждане на пълния курс на лечение с една и съща лекарствена форма (вж. точка 5.2).

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели с храна и да не ги дъвчат, стриват или разчупват, тъй като това може да промени бионаличността на тези средства (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Съпътстваща употреба с атазанавир-съдържащи продукти, аторвастатин, симвастатин, дабигатран етексилат, етинил естрадиолсъдържащи продукти, силни P-gp и CYP3A индуктори (например рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), фенobarбитал, фенитоин и примидон) (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реактивиране на вируса на хепатит В

Докладвано е за случаи на реактивиране на вируса на хепатит В (HBV), някои от които с летален изход, по време и след лечение с директно действащи антивирусни средства. Трябва да се провежда HBV скрининг при всички пациенти преди започване на лечението. HBV/HCV коинфектирани пациенти са изложени на риск от реактивиране на HBV и следователно трябва да бъдат наблюдавани и лекувани в съответствие с настоящите клинични насоки.

#### Чернодробно увреждане

Maviret не се препоръчва за пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) и е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Пациенти с неуспешна терапия, съдържаща NS5A- и/или NS3/4A-инхибитор

Инфектирани с генотип 1 (и много ограничен брой инфектирани с генотип 4) пациенти, с предходна неуспешна терапия, които биха могли да развият резистентност към глекапревир/пибрентасвир, са проучвани в изпитванията MAGELLAN-1 и B16-439 (точка 5.1). Рискът от неуспех, както се очаква, е най-висок за тези, с експозиция и на двата класа. Алгоритъм на резистентност, прогнозиращ риск от неуспех на база изходна резистентност, не е установен. Акумулираща се резистентност към двата класа е общо установена за пациенти, при които е била неуспешна повторната терапия с глекапревир/пибрентасвир в MAGELLAN-1. Няма данни за повторно лечение за пациенти, инфектирани с генотип 2, 3, 5 или 6. Maviret не се

препоръчва за повторна терапия при пациенти с предишна експозиция както на NS3/4A-, така и на NS5A инхибитори.

#### Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Не се препоръчва едновременно приложение с някои лекарствени продукти, описани в точка 4.5.

#### Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение за HIV инфекция с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се наблюдават внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарства - да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

#### Лактоза

Maviret съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Потенциална възможност Maviret да повлияе на други лекарствени продукти

Глекапревир и пибрентасвир са инхибитори на P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), и органичния анион-транспортиращ полипептид (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1/3. Едновременното приложение с Maviret може да увеличи концентрацията в плазмата на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. дабигатран, етексилат, дигоксин), BCRP (напр. розувастатин) или OATP1B1/3 (напр. аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). Вижте Таблица 3 за специфичните препоръки при взаимодействие с чувствителни субстрати на P-gp, BCRP и OATP1B1/3. За други P-gp, BCRP или OATP1B1/3 субстрати може да се наложи коригиране на дозата.

Глекапревир и пибрентасвир са слаби инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A и уридин глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1 *in vivo*. Не се наблюдава клинично значимо повишаване на експозицията за чувствителни субстрати на CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир), когато се приемат заедно с Maviret.

Както глекапревир, така и пибрентасвир инхибират експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP) *in vitro*.

Не се очаква съществено инхибиране на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

## Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Maviret, се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на Международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR).

## Потенциална възможност други лекарствени продукти да повлияят на Maviret

### *Употреба със силни P-gp/CYP3A индуктори*

Лекарствени продукти, които са силни P-gp и CYP3A индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон), могат значимо да понижат концентрациите на глекапревир или пибрентасвир в плазмата и може да доведат до намален терапевтичен ефект на Maviret или загуба на вирусологичен отговор. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Maviret е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на Maviret с лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-gp/CYP3A, може да понижи концентрациите на глекапревир и пибрентасвир в плазмата (напр. окскарбазепин, есликарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Едновременното приложение с умерени индуктори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Глекапревир и пибрентасвир са субстрати на ефлуксните транспортери P-gp и/или BCRP. Глекапревир също така е субстрат на транспортерите на чернодробния ъптейк OATP1B1/3. Едновременното приложение на Maviret с лекарствени продукти, които инхибират P-gp и BCRP (напр. циклоспорин, кобицистат, дронедарон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир), може да забавят елиминирането на глекапревир и пибрентасвир и по този начин да увеличат плазмената експозиция на антивирусните средства. Лекарствените продукти, които инхибират OATP1B1/3 (напр. елвитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир), повишават системната концентрация на глекапревир.

## Установени и други потенциални взаимодействия с лекарствени продукти

Таблица 3 представя съотношението, по метода на най-малките квадрати (90% доверителен интервал) на ефекта върху концентрациите на Maviret и някои често съпътстващи лекарствени продукти. Посоката на стрелката посочва посоката на промяната в експозициите ( $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$ ) при глекапревир, пибрентасвир и едновременно приложения лекарствен продукт ( $\uparrow$  = повишаване (повече от 25%),  $\downarrow$  = намаляване (повече от 20%),  $\leftrightarrow$  = без промяна (равно или по-малко от 20% намаляване или 25% повишаване)). Това не е пълен списък. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни.

Таблица 3: Взаимодействие между Maviret и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт според терапевтична област/възможности и механизъм на взаимодействие	Ефект върху нивата на лекарствените продукти	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Клинични коментари
<b>АНГИОТЕНЗИН-II РЕЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ</b>					
Лосартан 50 mg единична доза	↑ лосартан	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Не се налага коригиране на дозата.
	↑ лосартан карбоксилна киселина	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Валсартан 80 mg единична доза  (Инхибиране на OATP1B1/3)	↑ валсартан	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Не се налага коригиране на дозата.
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>					
Дигоксин 0,5 mg единична доза  (Инхибиране на P-gp)	↑ дигоксин	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Препоръчва се повишено внимание и мониторинг на терапевтичната концентрация на дигоксин.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>					
Дабигатран етексилат 150 mg единична доза  (Инхибиране на P-gp)	↑ дабигатран	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Противопоказано е едновременното приложение (вж. точка 4.3).
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>					
Карбамезепин 200 mg два пъти дневно  (Индукция на P-gp/CYP3A)	↓ глекапревир	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Едновременното приложение може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Maviret и е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↓ пибрентасвир	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не е проучено. Очаквано: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир				
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>					
Рифампицин 600 mg единична доза	↑ глекапревир	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Противопоказано е едновременното приложение (вж. точка 4.3).
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	

(Инхибиране на ОАТР1В1/3)					
Рифампицин 600 mg веднъж дневно <sup>a</sup>	↓ глекапревир	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
(Индукция на P- gp/BCRP/СУР3А )	↓ пибрентасвир	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ</b>					
Етинилестрадиол (ЕЕ)/Норгестима т 35 µg/250 µg веднъж дневно	↑ ЕЕ	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Противопоказано е едновременното приложение на Maviret с продукти, съдържащи етинилестрадиол , поради риск от повишаване на АЛТ (вж. точка 4.3). Не се налага коригиране на дозата с левоногестрел, норетидрон или норгестимат като контрацептивен прогестаген.
	↑ норелгестро мин	↔	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/Левоноргесте л 20 µg/100 µg веднъж дневно	↑ ЕЕ	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	Не се налага коригиране на дозата с левоногестрел, норетидрон или норгестимат като контрацептивен прогестаген.
	↑ норгестрел	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>					
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Индукция на P- gp/СУР3А)	Не е проучено. О ч а к в а н о : ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир.				Едновременното приложение може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Maviret и е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>НІV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>					
Атазанавир + ритонавир 300/100 mg веднъж дневно <sup>b</sup>	↑ глекапревир	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Едновременното приложение с атазанавир е противопоказано , поради риска от повишаване на АЛТ (вж. точка 4.3).
	↑ пибрентасви р	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)	
Дарунавир + ритонавир	↑ глекапревир	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Едновременното приложение с



800/100 mg веднъж дневно	↔ пибрентасви р	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	дарунавир не се препоръчва.
Ефавиренц/емтри - цитабин/тенофов ир дизопроксил фумарат 600/200/300 mg веднъж дневно	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Едновременното приложение с ефавиренц може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Maviret и не се препоръчва. Не се очаква клинично съществено взаимодействие с тенофовир дизопроксил фумарат.
	Ефектът на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат върху глекапревир и пибрентасвир не е директно количествено определено в рамките на това проучване, но експозициите на глекапревир и пибрентасвир са значимо по-ниски от историческите контроли.				
Елвитегравир/ко- бицистат/емтриц и- табин/тенофовир алафенамид  (P-гр, BCRP и OATP инхибиране от кобицистат, OATP инхибиране от елвитегравир)	↔ тенофовир	↔	↔	↔	Не се налага коригиране на дозата.
	↑ глекапревир	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ пибрентасви р	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Лопинавир/ритон а-вир 400/100 mg два пъти дневно	↑ глекапревир	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Не се препоръчва едновременно приложение.
	↑ пибрентасви р	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно  (Инхибиране на UGT1A1)	↑ ралтегравир	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Не се налага коригиране на дозата
<b>НСV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>					
Софосбувир 400 mg единична доза  (P-гр/BCRP инхибиране)	↑ софосбувир	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86,;2,72 )	--	Не се налага коригиране на дозата
	↑ GS- 331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	

	↔ пибрентасви р	↔	↔	↔	
<b><i>HMG-СОА РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i></b>					
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно  (Инхибиране на ОАТР1В1/3, Р- gr, ВСRР, СУР3А)	↑ аторвастати н	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Едновременното приложение с аторвастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Симвастатин 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на ОАТР1В1/3, Р- gr, ВСRР)	↑ симвастатин	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ симвастати- нова киселина	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Ловастатин 10 mg веднъж дневно  (Инхибиране на ОАТР1В1/3, Р- gr, ВСRР)	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Не се препоръчва едновременно приложение. Ако се използва, ловастатин не трябва да надвишава доза от 20 mg дневно и пациентите трябва да бъдат проследявани.
	↑ ловастати- нова киселина	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Правастатин 10 mg веднъж дневно  (Инхибиране на ОАТР1В1/3)	↑ правастатин	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Препоръчва се повишено внимание. Дозата правастатин не трябва да надвишава 20 mg на ден и дозата розувастатин не трябва да надвишава 5 mg на ден.
Розувастатин 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на ОАТР1В1/3, ВСRР)	↑ розувастати н	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Флувастатин, Питавастатин	Не е проучено. О ч а к в а н о : ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				

<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>					
Циклоспорин 100 mg единична доза	↑ глекапревир <sup>b</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret не се препоръчва за употреба при пациенти, които се нуждаят от постоянни дози циклоспорин > 100 mg на ден. Ако е неизбежна комбинацията, употребата може да се обмисли, ако ползата надхвърля риска, като се изисква стриктно клинично проследяване.
	↑ пибрентас- вир	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Циклоспорин 400 mg единична доза	↑ глекапревир	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ пибрентасви р	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Такролимус 1 mg единична доза  (CYP3A4 и P-гр инхибиране)	↑ такролимус	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24,; 1,70)	--	
	глекапревир	↔	↔	↔	
	пибрентасви р	↔	↔	↔	
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>					
Омепразол 20 mg веднъж дневно  (повишаване на стойността на стомашното pH)	↓ глекапревир	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Не се налага коригиране на дозата.
	↔ пибрентасви р	↔	↔	--	
Омепразол	↓ глекапревир	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	

40 mg веднъж дневно (1 час преди закуска)	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Омепразол 40 mg веднъж дневно (вечер без храна)	↓ глекапревир	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
<b>АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К</b>					
Антагонисти на витамин К	Не е проучено.			Препоръчва се стриктно проследяване на INR с всички антагонисти на витамин К. Това се дължи на промените в чернодробната функция по време на лечението с Maviret.	

ДАА=директно действащо антивирусно средство

- а. Влияние на рифампицин върху глекапревир и пибрентасвир 24 часа след последната доза рифампицин.
- б. Съобщава се за влияние на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.
- в. Трансплантирани пациенти, инфектирани с HCV, които са приемали доза циклоспорин с медиана от 100 mg на ден, са имали 2,4 пъти повишение на експозициите на глекапревир в сравнение с тези, които не са приемали циклоспорин.

Проведени са допълнителни проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при следните лекарствени продукти, които не са показали клинично значими взаимодействия с Maviret: абакавир, амлодипин, бупреноприфин, кафеин, декстометорфан, долутегравир, емтрицитабин, фелодипин, ламивудин, ламотригин, метадон, мидазолам, налоксон, норетиндрон или други контрацептиви, съдържащи само прогестин, рилпивирин, тенофовир, алафенамид и толбутамид.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на глекапревир или пибрентасвир при бременни жени.

Проучвания при плъхове/мишки с глекапревир или пибрентасвир не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Токсичност при майката, свързана с ембриофетална загуба, е била наблюдавана при зайци с глекапревир, което възпрепятства оценяването на глекапревир при клинични експозиции при тези видове (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка употребата на Maviret не се препоръчва по време на бременност.

## Кърмене

Не е известно дали глекапревир или пибрентасвир се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на глекапревир или пибрентасвир в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Maviret, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Липсват данни за ефекта на глекапревир и/или пибрентасвир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на глекапревир или пибрентасвир върху фертилитета при експозиции, по-високи от експозициите при хора в препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Maviret не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила за безопасност

В сборни клинични проучвания фаза 2 и 3 с възрастни пациенти инфектирани с HCV с генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6, които получават Maviret, най-често съобщаваните нежелани реакции (с честота  $\geq 10\%$ ) са главоболие и отпадналост. По-малко от 0,1% от пациентите, лекувани с Maviret, са имали сериозни нежелани реакции (преходна исхемична атака). Делът на пациентите, лекувани с Maviret, които трайно са прекратили лечението поради нежелани реакции, е 0,1%. Типът и тежестта на нежеланата реакция при пациенти с цироза общо са сравними с тези, установени при пациенти без цироза.

#### **Табличен списък на нежеланите реакции**

Следните нежелани реакции са установени в регистрационни проучвания фаза 2 и 3 при инфектирани с HCV възрастни пациенти със или без цироза, лекувани с Maviret за 8, 12 или 16 седмици, или по време на постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са посочени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са определени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 4: Нежелани реакции, установени при лечение с Maviret**

<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	ангиоедем
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	диария, гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
С неизвестна честота	сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	

Много чести	отпаднаост
Чести	астения
<i>Изследвания</i>	
Чести	повишаване на общия билирубин

#### Описание на избрани нежелани реакции

*Нежелани реакции при хора с тежко бъбречно увреждане, включително пациенти на диализа*  
Безопасността на Maviret при пациенти с хронично бъбречно заболяване (включително пациенти на диализа) и хронична инфекция с HCV генотипи 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза) е оценена при възрастни в EXPEDITION-4 (n=104) и EXPEDITION-5 (n=101). Най-честите нежелани реакции при пациенти с тежко бъбречно увреждане са сърбеж (17%) и отпаднаост (12%) в EXPEDITION-4 и сърбеж (14,9%) в EXPEDITION-5.

*Нежелани реакции при пациенти с чернодробна или бъбречна трансплантация*  
Безопасността на Maviret е оценена при 100 възрастни реципиенти след чернодробна или бъбречна трансплантация с хронична инфекция с HCV с генотип 1, 2, 3, 4 или 6 без цироза (MAGELLAN-2). Общият профил на безопасност при реципиентите на трансплантати е сравним с наблюденията при пациентите в проучванията фаза 2 и 3. Нежеланите реакции, наблюдавани при 5% или над 5% от пациентите, получавали Maviret в продължение на 12 седмици, са главоболие (17%), отпаднаост (16%), гадене (8%) и сърбеж (7%).

#### *Безопасност при пациенти с коинфекция с HCV/HIV-1*

Общият профил на безопасност при възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) е сравним с този на наблюденията при пациенти с моноинфекция с HCV.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността на Maviret при юноши, инфектирани с HCV GT1-6, е на базата на данните от открито проучване фаза 2/3 при 47 пациенти на възраст от 12 години до < 18 години, лекувани с Maviret в продължение на 8 до 16 седмици (DORA-Част 1). Наблюдаваните нежелани реакции са сравними с тези, наблюдавани в клиничните проучвания с Maviret при възрастни.

#### Повишаване на серумния билирубин

Повишаване на общия билирубин поне 2 пъти горната граница на нормата (ULN) е наблюдавано при 1,3% от пациентите, свързано с медираното от глекапревир инхибиране на билирубиновите транспортери и метаболизъм. Повишаването на билирубина е асимптоматично, преходно и обикновено в началото на лечението. Повишаването на билирубина предимно е косвено и не е свързано с повишаване на ALT. Директна хипербилирубинемия е съобщена при 0,3% от пациентите.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Най-голямата документирана доза, приложена на здрави доброволци е 1 200 mg глекапревир веднъж дневно в продължение на 7 дни и 600 mg пибрентасвир веднъж дневно в продължение на 10 дни. Наблюдавани са асимптоматично повишаване на серумната ALT (> 5x ULN) при 1 от

70 здрави участници след многократни дози глекапревир (700 mg или 800 mg) веднъж дневно за  $\geq 7$  дни. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследен за поява на каквито и да било признаци и симптоми на токсичност (вж. точка 4.8). Трябва незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение. Глекапревир и пибрентасвир не се отстраняват в значителна степен чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AP57

#### Механизъм на действие

Maviret е комбинация с фиксирани дози от две пангенотипни, директно действащи антивирусни средства - глекапревир (NS3/4A протеазен инхибитор) и пибрентасвир (NS5A инхибитор), насочени към много етапи на вирусния жизнен цикъл на HCV.

#### *Глекапревир*

Глекапревир е пангенотипен инхибитор на протеазата HCV NS3/4A, която е необходима за протеолитичното разцепване на HCV-кодираният полипротеин (в зрели форми на NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B протеини) и е от съществено значение за вирусната репликация.

#### *Пибрентасвир*

Пибрентасвир е пангенотипен инхибитор на HCV NS5A, който е от съществено значение за вирусната RNA репликация и сглобяването на вириона. Механизмът на действие на пибрентасвир е характеризирани въз основа на проучвания на антивирусната активност в клетъчни култури и картиране на резистентността към лекарства.

#### Антивирусна активност

Стойностите  $EC_{50}$  на глекапревир и пибрентасвир срещу репликони с пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS3 или NS5A от лабораторни щамове са представени в Таблица 5.

**Таблица 5. Активност на глекапревир и пибрентасвир срещу клетъчни линии с репликони на HCV генотип 1-6**

HCV подтип	Глекапревир $EC_{50}$ , nM	Пибрентасвир $EC_{50}$ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = липсват данни

*In vitro* активността на глекапревир е проучена също в биохимичен анализ със сходно ниски стойности на  $IC_{50}$  при различните генотипове.

Стойностите EC<sub>50</sub> на глекапревир и пибрентасвир срещу химерни репликони кодирани NS3 или NS5A от клинични изолати са представени в Таблица 6.

**Таблица 6. Активност на глекапревир и пибрентасвир срещу преходни репликони, съдържащи NS3 или NS5A от клинични изолати на HCV генотипове 1-6**

HCV подтип	Глекапревир		Пибрентасвир	
	Брой на клиничните изолати	Медиана на EC <sub>50</sub> , nM (диапазон)	Брой на клиничните изолати	Медиана на EC <sub>50</sub> , nM (диапазон)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = липсват данни

### Резистентност

#### *В клетъчна култура*

Аминокиселинни субституции в NS3 или NS5A, селектирани в клетъчни култури или важни за класа инхибитори са фенотипно характеризирани в репликони.

Субституции, важни за класа HCV-протеазни инхибитори на позиции 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, или 170 в NS3 не влияят върху активността на глекапревир. Субституции на аминокиселинна позиция 168 в NS3 не влияят на генотип 2, докато някои субституции на позиция 168 понижават чувствителността на глекапревир до 55 пъти (генотипове 1, 3, 4), или понижават чувствителността с > 100 пъти (генотип 6). Някои субституции на позиция 156 понижават чувствителността на глекапревир (генотипове 1 до 4) > 100 пъти. Субституции в аминокиселинна позиция 80 не понижават чувствителността на глекапревир освен за Q80R при генотип 3a, което понижава чувствителността към глекапревир 21 пъти.

Единични субституции, важни за класа NS5A инхибитори на позиции 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в NS5A при генотипове 1 до 6, не оказват влияние върху активността на пибрентасвир. По-конкретно, в генотип 3a, A30K или Y93H не влияе върху активността на пибрентасвир. Някои комбинации от субституции в генотипове 1a и 3a (включително A30K+Y93H в генотип 3a) показват понижаване на чувствителността към пибрентасвир. В реплика на генотип 3b наличието на естествено проявяващи се полиморфизми K30 и M31 в NS5A понижава



чувствителността към пибрентасвир 24 пъти в сравнение с активността на пибрентасвир в реплика на генотип 3а.

#### *В клинични проучвания*

##### *Проучвания при възрастни пациенти, нелекувани преди това и лекувани с пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир със или без цироза*

Двадесет и две от приблизително 2 300 участници, лекувани с Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици в клинични проучвания за разрешаване за употреба фаза 2 и 3, претърпяват вирусологичен неуспех (2 с инфекция генотип 1, 2 с инфекция генотип 2, 18 с инфекция генотип 3).

От двамата пациенти с инфекция генотип 2, при които е имало вирусологичен неуспех, единият е имал субституции, възникнали по време на лечението A156V в NS3 и Q30R/L31M/H58D в NS5A, а другият - Q30R/H58D (докато Y93N е присъствал на изходно ниво и след лечението) в NS5A.

При 2 пациенти с инфекция с генотип 2 не са наблюдавани субституции, възникнали по време на лечението, в NS3 или NS5A (M31 полиморфизъм в NS5A е наличен на изходно ниво и след лечението и при двамата пациенти).

Сред 18 пациенти с инфекция с генотип 3, лекувани с Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици, при които е имало вирусологичен неуспех, са наблюдавани NS3 субституциите, възникнали по време на лечението, Y56H/N, Q80K/R, A156G или Q168L/R при 11 пациенти. A166S или Q168R са присъствали на изходно ниво и след лечението при 5 пациенти. Субституциите в NS5A, възникнали по време на лечението M28G, A30G/K, L31F, P58T или Y93H са наблюдавани при 16 пациенти, а 13 пациенти са имали A30K (n=9) или Y93H (n=5) на изходно ниво и след лечението.

##### *Проучвания при възрастни пациенти със или без компенсирана цироза, които са били лекувани с NS3/4A протеазни и/или NS5A инхибитори*

При десет от 113 пациенти, лекувани с Maviret в проучване MAGELLAN-1 в продължение на 12 или 16 седмици, е имало вирусологичен неуспех.

Сред 10 пациенти с инфекция с генотип 1 с вирусологичен неуспех, субституциите в NS3, възникнали по време на лечението V36A/M, R155K/T, A156G/T/V или D168A/T са наблюдавани при 7 пациенти. Петима от десетте пациенти са имали комбинация от V36M, Y56H, R155K/T или D168A/E в NS3 на изходно ниво и след лечението. Всички пациенти с генотип 1, показали вирусологичен неуспех, са имали едно или повече субституции в NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 делеция, H58C/D или Y93H на изходно ниво с допълнителни субституции в NS5A, възникнали по време на лечението, M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D или Y93H, наблюдавани при 7 от пациентите по време на неуспеха.

Тринадесет от 177-те участници с хронична HCV GT1 инфекция (всички с вирусологичен неуспех са имали GT1a инфекция), които са имали опит от лечение с NS5A инхибитор + SOF и в проучването B16-439 са лекувани с Maviret за 12 седмици (9 от 13) или 16 седмици (4 от 13) са имали вирусологичен неуспех. Сред 13-те случая на вирусологичен неуспех са наблюдавани NS3 субституции, възникнали по време на лечението, при 4 пациенти по време на неуспеха: A156V (n = 2) или R155W + A156G (n = 2); 3 от тези 4 участници също така са имали Q80K на изходно ниво и по време на неуспеха. Дванадесет от 13 случая на вирусологичен неуспех са имали открити един или повече NS5A полиморфизма при сигнатурни аминокиселинни позиции (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q или Y93H/N) на изходно ниво, а 10 от 13 са

развили допълнителни NS5A субституции (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1) по време на неуспеха от лечението.

#### Ефект на изходния аминокиселинен полиморфизъм на HCV върху отговора на лечението

Сборен анализ на възрастни пациенти, нелекувани и лекувани с пегилиран интерферон, рибавирин и/или софобусвир, приемали Maviret в клинични проучвания фаза 2 и фаза 3 е направен, за да се изследва връзката между полиморфизма на изходно ниво и резултатът от лечението и да се опишат субституциите, наблюдавани при вирусологичен неуспех. Оценен е полиморфизмът на изходно ниво, свързан с подтип-специфични референтни последователности при аминокиселинни позиции 155, 156 и 168 в NS3 и 24, 28, 30, 31, 58, 92 и 93 в NS5A при 15% праг на детекция, чрез секвениране от следващо поколение. Установен е полиморфизъм на изходно ниво в NS3 при съответно 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) и 2,9% (1/34) от пациентите с генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6 на HCV инфекцията. Установени е полиморфизъм в NS5A на изходно ниво при съответно 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) и 54,1% (20/37) от пациентите с HCV инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

*Генотип 1, 2, 4, 5, и 6:* полиморфизмът в генотип 1, 2, 4, 5 и 6 на изходно ниво не оказва въздействие върху резултата от лечението.

*Генотип 3:* за пациенти, на които е приложена препоръчителната схема на лечение (n=313), полиморфизмът в NS5A (Y93H, включително) или NS3 на изходно ниво не оказва съответно влияние върху резултатите от лечението. Всички пациенти (15/15) с Y93H и 77% (17/22) с A30K в NS5A на изходно ниво са постигнали SVR12. Общата честота на A30K в Y93H на изходно ниво е съответно 7,0% и 4,8%. Възможността да се оцени влиянието на полиморфизма в NS5A на изходно ниво при нелекувани пациенти с цироза и при лекувани пациенти е ограничена, поради ниската честота на A30K (3,0%, 4/132) или Y93H (3,8%, 5/132).

#### Кръстосана резистентност

Данни *in vitro* показват, че повечето субституции в NS5A, свързани с резистентност, на аминокиселинни позиции 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93, които обуславят резистентност към омбитасвир, даклатасвир, лепидасвир, елбасвир или велпатасвир, остават чувствителни на пибрентасвир. Някои комбинации от NS5A субституции на тези позиции показват понижаване на чувствителността към пибрентасвир. Глекапревир е напълно активен срещу субституции, асоциирани с резистентност в NS5A, докато пибрентасвир е напълно активен срещу субституции, асоциирани с резистентност в NS3. Както глекапревир, така и пибрентасвир, са напълно активни срещу субституции, асоциирани с резистентност към NS5B нуклеотидни и нунуклеотидни инхибитори.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Таблица 7 обобщава клиничните проучвания, проведени с Maviret, при възрастни и юноши с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

**Таблица 7: Клинични проучвания, проведени с Maviret, при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6**

Генотип (GT)	Клинично проучване	Обобщение на дизайна на проучването
<b>TN и PRS-TE пациенти без цирроза</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret 8 седмици (n=351) или 12 седмици (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 седмици (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) или плацебо (n=100) 12 седмици
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret 8 седмици (n=199) или 12 седмици (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 седмици (n=157) или 12 седмици (n=233) Софосбувир + даклатазвир 12 седмици (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 седмици (TN само, n=29) или 12 седмици (n=76) или 16 седмици (TE само, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 седмици (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 седмици (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 седмици (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret 8 седмици (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>c</sup>	Maviret 8 седмици (GT1, 2, 4, 5 и 6, и GT3 TN) (n=356) или 16 седмици (GT3 TE само) (n=6)
<b>TN и PRS-TE пациенти с цирроза</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 седмици (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>г</sup>	Maviret 12 седмици (TN само, n=64) или 16 седмици (TE само, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 седмици (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>e</sup>	Maviret 12 седмици (GT1, 2, 4, 5 и 6, и GT3 TN) (n=157) или 16 седмици (GT3 TE само) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 седмици (n=343) (TN само)
<b>Пациенти с СКД стадий 3b, 4 и 5 със или без цирроза</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 седмици (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 седмици (n=84) или 12 седмици (n=13), или 16 седмици (n=4)
<b>Пациенти, лекувани с NS5A инхибитор и/или PI със или без цирроза</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>а</sup>	Maviret 12 седмици (n=66) или 16 седмици (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 седмици (n=78) или 16 седмици (n=78), или Maviret + RBV 12 седмици (n=21) <sup>ж</sup>
<b>Пациенти с коинфекция с HCV/HIV-1 със или без цирроза</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 седмици (n=137) или 12 седмици (n=16)
<b>Реципиенти на чернодробен или бъбречен трансплантат</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 седмици (n=100)
<b>Пациенти в юношеска възраст (12 до &lt;18 години)</b>		
GT1-6	DORA (Част 1)	Maviret 8 седмици (n=44) или 16 седмици (n=3)

TN=нелекувани, PRS-TE=лекувани (включва предишно лечение, което е включвало pegIFN (или IFN) и/или RBV и/или софосбувир), PI=протеазен инхибитор, СКД=хронично бъбречно заболяване

а. ENDURANCE-1 включва 33-ма участници, коинфектирани с HIV-1. DORA включва 2-ма участници коинфектирани с HIV-1.

б. GT2 от SURVEYOR-2 Част 1 и 2 – Maviret 8 седмици (n=54) или 12 седмици (n=25); GT2 от SURVEYOR-2 Част 4 – Maviret 8 седмици (n=145).

- в. GT3 без цироза от SURVEYOR-2 Част 1 и 2 – Maviret 8 седмици (n=29) или 12 седмици (n=54); GT3 без цироза от SURVEYOR-2 Част 3 – Maviret 12 седмици (n=22) или 16 седмици (n=22).
- г. GT3 с цироза от SURVEYOR-2 Част 2 – Maviret 12 седмици (n=24) или 16 седмици (n=4); GT3 с цироза от SURVEYOR-2 Част 3 – Maviret 12 седмици (n=40) или 16 седмици (n=47).
- д. GT1, 4 от MAGELLAN-1 Част 1 – Maviret 12 седмици (n=22); GT1,4 от MAGELLAN-1 Част 2 – Maviret 12 седмици (n=44) или 16 седмици (n=47).
- е. VOYAGE-1 и VOYAGE-2 са азиатски регионални проучвания.
- ж. Maviret не се препоръчва за повторна терапия при пациенти с предишна експозиция както на NS3/4A- и/или NS5A-инхибитори (вж. точка 4.4).

Стойностите на серумната HCV RNA са измервани по време на клинични проучвания чрез Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0) с по-ниска граница на количествено определяне (LLOQ) от 15 IU/ml (с изключение на SURVEYOR-1 и SURVEYOR-2, които са използвали Roche COBAS TaqMan полимеразно-верижна реакция в реално време (RT-PCR) с обратна транскриптаза, версия 2.0 с LLOQ от 25 IU/ml). Траен вирусологичен отговор (SVR12), дефиниран като HCV RNA под LLOQ на 12 седмици след прекратяване на лечението, е първичната крайна точка във всички проучвания, с която се определя степента на излекуване на HCV.

*Клинични проучвания при нелекувани или лекувани пациенти със или без цироза*

При 2 409 възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза), които не са лекувани или вече са лекувани с комбинации от пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, медианата на възрастта е 53 години (диапазон: 19 до 88); 73,3% не са лекувани, 26,7% вече са лекувани с комбинация, съдържаща или софосбувир, рибавирин и/или пегинтерферон; 40,3% имат HCV генотип 1; 19,8% са с HCV генотип 2; 27,8% са с HCV генотип 3; 8,1% са с HCV генотип 4; 3,4% са с HCV генотип 5-6; 13,1% са  $\geq 65$  години; 56,6% са мъже; 6,2% са чернокожи; 12,3% имат цироза; 4,3% са с тежко бъбречно увреждане или краен стадий на бъбречно заболяване; 20,0% са с индекс на телесна маса поне 30 kg на m<sup>2</sup>; 7,7% имат коинфекция с HIV-1 и медианата на HCV RNA е 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml на изходно ниво.

**Таблица 8: SVR12 при нелекувани и лекувани<sup>a</sup> с пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир възрастни пациенти инфектирани с генотип 1, 2, 4, 5 и 6, които са получили лечение с препоръчителната продължителност (сборни данни от ENDURANCE-1<sup>6</sup>, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION-1, 2<sup>6</sup>, -4 и 8)**

	Генотип 1 <sup>2</sup>	Генотип 2	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6
<b>SVR12 при пациенти без цироза</b>					
8 седмици	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Резултат за пациенти без SVR12</b>					
VF при лечение	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Рецидив <sup>b</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Друго <sup>c</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 при пациенти с цироза</b>					
8 седмици	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 седмици	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Резултат за пациенти без SVR12</b>					
VF при лечение	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

Рецидив <sup>в</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Друго <sup>г</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF=вирусологичен неуспех

а. Процент на вече лекувани пациенти с PRS е 26%, 14%, 24%, 0% и 13% съответно за генотипове 1, 2, 4, 5 и 6. Нито един от GT5 не е бил TE-PRS, а 3 GT6 пациенти са TE-PRS.

б. Включва общо 154 пациенти с коинфекции с HIV-1 в ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2, които са получили лечение с препоръчителната продължителност.

в. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.

г. Включва пациенти, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

От инфектираните пациенти с генотип 1, 2, 4, 5 или 6 с краен стадий на бъбречно заболяване, включени в EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) са постигнали SVR12 без вирусологичен неуспех.

#### *Клинично проучване при пациенти с инфекция с генотип 5 или 6*

ENDURANCE-5,6 е открито проучване при 84 възрастни пациенти, които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS), с инфекция с HCV GT5 (N=23) или 6 (N=61). Пациентите без цироза са получавали Maviret в продължение на 8 седмици, а пациентите с компенсирана цироза са получавали Maviret в продължение на 12 седмици. При 84 лекувани пациенти, медианата на възрастта е 59 години (диапазон 24-79); 27% са с HCV генотип 5, 73% са с HCV генотип 6; 54% са жени, 30% са от бялата раса; 68% са с азиатски произход; 90% са HCV TN; 11% имат компенсирана цироза.

Общата честота на SVR12 е 97,6% (82/84). Честотата на SVR12 е 95,7% (22/23) за инфектираните пациенти с GT5 и 98,4% (60/61) за пациентите, инфектирани с GT6. При един инфектиран с GT5 TN пациент без цироза има рецидив, а при един инфектиран с GT6 TN пациент с компенсирана цироза има вирусологичен неуспех по време на лечението.

*Пациенти с инфекция генотип 1, 2, 4, 5 или 6 с цироза, получавали Maviret за 8 седмици*  
Безопасността и ефикасността на Maviret, прилаган 8 седмици на нелекувани възрастни пациенти с GT 1, 2, 4, 5 или 6 и с компенсирана цироза, е оценена в открито проучване с едно рамо (EXPEDITION-8).

Медианата на възрастта на лекуваните 280 пациенти е 60 години (диапазон: 34 до 88); 81,8% имат HCV генотип 1, 10% са с HCV генотип 2, 4,6% са с HCV генотип 4, 0,4% са с HCV генотип 5; 3,2% са с HCV генотип 6; 60% са мъже; 9,6% са чернокожи.

Общата честота на SVR12 е 98,2% (275/280). Не е имало вирусологичен неуспех.

#### *Пациенти с инфекция генотип 3*

Ефикасността на Maviret при пациенти, които не са лекувани или са лекувани с комбинация от пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир с хронична инфекция с хепатит С генотип 3 е показана в клиничните проучвания ENDURANCE-3 (нелекувани възрастни пациенти без цироза), EXPEDITION-8 (нелекувани възрастни пациенти с цироза) и SURVEYOR-2 Част 3 (възрастни пациенти със или без цироза и/или вече лекувани).

ENDURANCE-3 е частично рандомизирано, открито, активно контролирано проучване на нелекувани пациенти с инфекция генотип 3. Участниците са рандомизирани (2:1) или на лечение с Maviret за 12 седмици, или на лечение с комбинация от софосбувир и даклатазвир за 12 седмици; в последствие проучването включва и трето рамо (което не е рандомизирано) на лекувани с Maviret за 8 седмици. EXPEDITION-8 е открито проучване с едно рамо при нелекувани участници с компенсирана цироза и инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6, които са

приемали Maviret 8 седмици. SURVEYOR-2 Част 3 е открито проучване, което оценява ефикасността на Maviret при лекувани пациенти с инфекция генотип 3 без цироза и с компенсирана цироза в продължение на 16 седмици. След лекуваните пациенти 46% (42/91) не са постигнали резултат при предишно лечение, съдържащо софосбувир.

**Таблица 9: SVR12 при нелекувани пациенти с инфекция генотип 3 без цироза (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 седмици N=157	Maviret 12 седмици N=233	SOF+DCV 12 седмици N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Разлика в лечението -1,2%; 95% доверителен интервал (-5,6% до 3,1%)		
	Разлика в лечението -0,4%; 97,5% доверителен интервал (-5,4% до 4,6%)		
<b>Резултат за пациенти без SVR12</b>			
VF при лечение	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)
Друго <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

а. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.

б. Включва пациенти, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

В сборен анализ на нелекувани досега възрастни пациенти без цироза (включително данните от фаза 2 и 3), където SVR12 е оценена според наличието на изходно ниво на А30К, е постигната многократно по-ниска честота на SVR12 при пациенти с А30К, лекувани в продължение на 8 седмици в сравнение с тези, лекувани в продължение на 12 седмици [78% (14/18) срещу 93% (13/14)].

**Таблица 10: SVR12 при пациенти с инфекция генотип 3 със или без цироза (SURVEYOR-2 Част 3 и EXPEDITION-8)**

	Нелекувани с цироза	Нелекувани с цироза	Лекувани със или без цироза
	Maviret 8 седмици (N=63)	Maviret 12 седмици (N=40)	Maviret 16 седмици (N=69)
<b>SVR</b>	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Резултат за пациенти без SVR12</b>			
VF при лечение	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)
Друго <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>SVR по статус на цироза</b>			
Без цироза	NA	NA	95,5% (21/22)
Цироза	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

а. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.

б. Включва пациенти, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

От пациентите с инфекция с генотип 3 с краен стадий на бъбречно заболяване, включени в EXPEDITION-4, 100% (11/11) са постигнали SVR12.

#### Пациенти с инфекция с генотип 3b

GT3b е подтип, съобщаван при относително малък брой пациенти с HCV инфекция в Китай и няколко страни в Южна и Югоизточна Азия, но рядко извън този регион. Проучванията VOYAGE-1 и VOYAGE-2 са проведени в Китай, Сингапур и Южна Корея с възрастни пациенти с HCV генотип 1-6 без цироза (VOYAGE-1) или с компенсирана цироза (VOYAGE-2), които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS). Всички пациенти без цироза или с компенсирана цироза са получавали Maviret за съответно 8 или 12 седмици с изключение на GT3 TE-PRS пациентите, които са получавали Maviret за 16 седмици. Общата SVR12 честота е 97,2% (352/362) и 99,4% (159/160) съответно във VOYAGE-1 и VOYAGE-2.

Сред GT3b пациентите без цироза се наблюдава по-ниска SVR12 честота от 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) за TN пациенти и 50% (2/4) за TE-PRS пациенти] в сравнение с GT3a пациентите без цироза (92,9% (13/14)). При трима GT3b TN пациенти има рецидив, а при двама GT3b TE-PRS пациенти има вирусологичен неуспех по време на лечението. Сред пациентите с компенсирана цироза общата SVR12 честота за инфектираните с GT3b пациенти е 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) за TN пациенти и 100% (1/1) за TE-PRS пациенти] и 100% (6/6) за инфектираните с GT3a пациенти. При един GT3b TN пациент има рецидив.

#### *Обща честота на SVR12 от клинични изпитвания при нелекувани или лекувани възрастни пациенти със или без цироза*

При пациенти, които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS), които са преминали лечение с препоръчителната продължителност, 97,5% (1 395/1 431) са постигнали SVR 12 общо, докато при 0,2%(3/1, 431) има вирусологичен неуспех по време на лечението, а при 0,9% (12/1, 407) има рецидив след лечението).

При TN или TE-PRS пациенти с компенсирана цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност, 97,1% (431/444) постигат SVR12 (от които 97,7% [335/343] от TN пациентите постигат SVR12), докато при 0,2% (1/444) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 0,9% (4/434) има рецидив след лечението.

При TN пациентите без цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност от 8 седмици, 97,5% (749/768) постигат SVR12, докато при 0,1% (1/768) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 0,7% (5/755) има рецидив след лечението.

При TE-PRS пациентите без цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност, 98,2% (215/219) постигат SVR12, докато при 0,5% (1/219) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 1,4% (3/218) има рецидив след лечението.

Наличието на коинфекция с HIV-1 не повлиява на ефикасността. Честотата на SVR12 при TN или TE-PRS пациентите с коинфекция с HCV/HIV-1, лекувани 8 или 12 седмици (съответно без цироза и с компенсирана цироза), е 98,2% (165/168) от ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2. Един пациент има вирусологичен неуспех по време на лечението (0,6%, 1/168) и няма нито един пациент с рецидив (0%, 0/166).

#### Клинично проучване при реципиенти на чернодробен или бъбречен трансплантат

MAGELLAN-2 е открито проучване с едно рамо при 100 възрастни пациенти след чернодробна или бъбречна трансплантация, инфектирани с HCV GT1-6 без цироза, които получават Maviret в продължение на 12 седмици. В проучването са включени пациенти, които дотогава не са лекувани за HCV и пациенти, които са лекувани с комбинации от (пег) интерферон, рибавирин и/или софосбувир, с изключение на инфектираните с GT3 пациенти, всички от които са нелекувани дотогава.

При 100 лекувани пациенти, медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 39 до 78); 57% са с HCV генотип 1, 13% са с HCV генотип 2, 24% са с HCV генотип 3, 4% са с HCV генотип 4, 2% са с HCV генотип 6; 75% са мъже; 8% са чернокожи; 66% не са лекувани за HCV; нито един пациент няма цироза и 80% на изходно ниво са с фиброзен статус F0 или F1; 80% от пациентите са след чернодробна трансплантация и 20% са след бъбречна трансплантация. Разрешените за съвместно прилагане имunosупресори са циклоспорин  $\leq 100$  mg/ден, такролимус, сиролимус, еверолимус, азатиоприн, микофенолова киселина, преднизон и преднизолон.

Общата честота на SVR12 при пациентите след трансплантация е 98,0% (98/100). Един от пациентите е с рецидив и няма нито един с вирусологичен неуспех по време на лечението.

#### Клинично проучване при пациенти с бъбречно увреждане

EXPEDITION-5 е открито проучване при 101 възрастни пациенти, инфектирани с HCV GT1-6, без цироза или с компенсирана цироза и хронично бъбречно заболяване (chronic kidney disease, CKD) стадий 3b, 4 или 5. Пациентите са или нелекувани дотогава, или лекувани с комбинации от (пег)интерферон, рибавирин и/или софосбувир, като получават Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици, според одобрената продължителност на лечението.

При 101 лекувани пациенти медианата на възрастта е 58 години (диапазон: 32 до 87); 53% са с HCV генотип 1; 27% са с HCV генотип 2; 15% са с HCV генотип 3; 4% са с HCV генотип 4; 59% са мъже; 73% са от бялата раса; 80% не са лекувани за HCV преди това; 13% имат цироза и 65% на изходно ниво са със степен на фиброза F0 или F1; 7% имат CKD стадий 3b; 17% имат CKD стадий 4 и 76% имат CKD стадий 5 (всички на диализа); 84 пациенти получават 8-седмично лечение, 13 пациенти получават 12-седмично лечение, а 4 пациенти получават 16-седмично лечение.

Общата честота на SVR12 е 97% (98/101). Няма нито един пациент с вирусологичен неуспех.

#### Продължителност на трайния вирусологичен отговор

В проучване за дългосрочно проследяване (M13-576), 99,5% (374/376) от възрастните участници, постигнали SVR12 в предходни клинични проучвания с Maviret, поддържат SVR до последната визита за проследяване (медиана на продължителността на проследяване: 35,5 месеца): 100%, 99,6% и 95,8% от участниците, които получават съответно 8, 12 и 16 седмици терапия с Maviret. От 2-та участници, които не поддържат SVR, 1 е с късен рецидив, настъпил 390 дни след терапията с Maviret, а другият участник е получил повторна инфекция с различен HCV генотип.

#### Старческа възраст

Клинични проучвания на Maviret включват 328 пациенти на възраст 65 и над 65 години (13,8% от общия брой на пациентите). Честотата на отговор, наблюдавана при пациенти на възраст  $\geq 65$  години, е сходна с тази при пациентите на възраст  $< 65$  години във всички терапевтични групи.

#### Педиатрична популация

DORA (Част 1) е открито проучване за оценка на безопасността и ефикасността при юноши на възраст от 12 до под 18 години, които получават Maviret 300 mg/120 mg (три филмирани таблетки от 100 mg/40 mg) в продължение на 8 или 16 седмици. В проучването DORA (Част 1) са включени 47 пациенти. Медианата на възрастта е 14 години (диапазон: 12 до 17); 79% са инфектирани с HCV генотип 1, 6% са инфектирани с HCV генотип 2, 9% са инфектирани с HCV генотип 3, 6% са инфектирани с HCV генотип 4; 55% са от женски пол; 11% са чернокожи; 77% са нелекувани за HCV; 23% са лекувани преди с интерферон; при 4% има



коинфекция с HIV; нито един няма цироза; средното телесно тегло е 59 kg (диапазон: 32 до 109 kg).

Общата честота на SVR12 е 100% (47/47). Нито един от пациентите не претърпява вирусологичен неуспех.

Вижте кратката характеристика на продукта Maviret гранули за данни от клиничното проучване DORA Част 2, което оценява безопасността и ефикасността на базираното на тегло дозиране на Maviret гранули за 8, 12 или 16 седмици при 80 деца на възраст от 3 до 12 години.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на компонентите на Maviret са представени в Таблица 11.

**Таблица 11: Фармакокинетични свойства на компонентите на Maviret при здрави възрастни**

	Глекапревир	Пибрентасвир
<b>Абсорбция</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Влияние на храната (спрямо на гладно) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Разпределение</b>		
% свързан с човешките плазмени протеини	97,5	>99,9
Съотношение кръв/плазма	0,57	0,62
<b>Биотрансформация</b>		
Биотрансформация	вторична	няма
<b>Елиминиране</b>		
Основен път на елиминиране	Билиарна екскреция	Билиарна екскреция
t <sub>1/2</sub> (h) в стационарно състояние	6 - 9	23 - 29
% от дозата, екскретирана в урината <sup>b</sup>	0,7	0
% от дозата, екскретирана във фекалиите <sup>b</sup>	92,1 <sup>г</sup>	96,6
<b>Транспорт</b>		
Субстрат на транспортера	P-gp, BCRP и OATP1B1/3	P-gp и не се изключва BCRP

а. Медиана на T<sub>max</sub> след единични дози глекапревир и пибрентасвир при здрави лица.

б. Средна системна експозиция с храна с умерено и високо съдържание на мазнини.

в. Приложение на единична доза на [<sup>14</sup>C] глекапревир или [<sup>14</sup>C] пибрентасвир при проучвания за баланс на масите.

г. Оксидативни метаболити или техните странични продукти, отчетени за 26% от радиокативната доза. Не са наблюдавани метаболити на глекапревир в плазмата.

При пациенти с хронична инфекция с хепатит С без цироза, след 3 дни монотерапия само с глекапревир 300 mg на ден (N=6) или само с пибрентасвир 120 mg на ден (N=8), средно геометричните стойности на AUC<sub>24</sub> са 13 600 ng·h/ml за глекапревир и 459 ng·h/ml за пибрентасвир. Оценката на фармакокинетичните параметри при използване на популационни фармакокинетични модели е непредвидима поради нелинейността на дозата и кръстосаното взаимодействие между глекапревир и пибрентасвир.. Въз основа на популационните фармакокинетични модели за Maviret при пациенти с хроничен хепатит С, стойностите на AUC<sub>24</sub> в стационарно състояние за глекапревир и пибрентасвир са съответно 4 800 и 1 430

ng·h/ml при пациенти без цироза (N=1 804) и 10 500 и 1 530 ng·h/ml при пациенти с цироза (N=280). По отношение на здрави индивиди (N=230) изчислените стойностите на AUC<sub>24, ss</sub> в популацията са сходни (10% разлика) за глекапревир и 34% по-ниски за пибрентасвир при инфектирани с HCV пациенти без цироза.

#### Линейност/нелинейност

AUC на глекапревир се повишава по начин, който е повече от дозопропорционален модел (при 1 200 mg веднъж дневно има 516 пъти по-висока експозиция от 200 mg веднъж дневно), което може да е свързано с насищане на ъптейк и ефлукс транспортерите.

AUC на пибрентасвир се повишава по начин, който е повече от дозопропорционален модел при дози до 120 mg, (над 10 пъти повишена експозиция при 120 mg веднъж дневно в сравнение с 30 mg веднъж дневно), но показва линейна фармакокинетика при дози  $\geq 120$  mg. Нелинейното повишаване на експозицията  $< 120$  mg може да бъде свързано с насищане на ефлуксните транспортери.

Бионаличността на пибрентасвир, когато се прилага едновременно с глекапревир, е 3 пъти по-голяма спрямо пибрентасвир самостоятелно. Глекапревир се влияе в ниска степен от едновременно приложение с пибрентасвир.

#### Фармакокинетика в специални популации

##### *Раса/етническа принадлежност*

Не се налага коригиране на дозата на Maviret въз основа на раса или етническа принадлежност.

##### *Пол/тегло*

Не се налага коригиране на дозата на Maviret въз основа на пол или телесно тегло  $\geq 45$  kg.

##### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата на Maviret при пациенти в старческа възраст.

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с инфекция с HCV показва, че в рамките на анализирания възрастов диапазон (12 до 88-годишни) възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на глекапревир или пибрентасвир.

##### *Педиатрична популация*

Не се налага корекция на дозата на Maviret при деца на възраст на и над 12 години или с тегло най-малко 45 kg. Експозицията на глекапревир и пибрентасвир при юноши на възраст от 12 до  $< 18$  години е сравнима с тази при възрастни от проучванията фаза 2/3.

Maviret е наличен под формата на гранули за деца на възраст от 3 до 12 години и с тегло от 12 kg до 45 kg и се дозира на база телесно тегло. Децата с тегло 45 kg и повече би трябвало да използват лекарствената форма таблетка. Двете лекарствени форми таблетки и обвити гранули не са взаимозаменяеми, тъй като имат различен фармакокинетичен профил.

Фармакокинетиката на глекапревир и пибрентасвир не е установена при деца  $< 3$  годишна възраст или с тегло под 12 kg.

##### *Бъбречно увреждане*

AUC на глекапревир и пибрентасвир са увеличени  $\leq 56\%$  при пациенти без инфекция с HCV със слабо, умерено, тежко или краен стадий на бъбречно увреждане, които не са на диализа, в сравнение със пациенти с нормална бъбречна функция. AUC на глекапревир и пибрентасвир са подобни при зависими от диализа, неинфектирани с HCV пациенти на диализа и такива, които не са на диализа ( $\leq 18\%$  разлика). При фармакокинетичния анализ на популацията на пациенти с инфекция с HCV са наблюдавани 86% по-високи AUC за глекапревир и 54% по-високи AUC за пибрентасвир за пациенти с краен стадий на бъбречно увреждане, на диализа и

недиализирани, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Може да се очакват по-големи увеличения, когато бъде отчетена несвързаната концентрация.

Най-общо, промените в експозициите на Maviret при инфектирани пациенти с HCV с бъбречно увреждане на диализа или не на диализа, не са клинично значими.

#### *Чернодробно увреждане*

При клиничната доза, в сравнение с неинфектирани с HCV пациенти с нормална чернодробна функция, AUC на глекапревир е 33% по-висока при пациенти с Child-Pugh A, 100% по-висока при пациенти с Child-Pugh B и е увеличена до 11 пъти при пациенти с Child-Pugh C. AUC на пибрентасвир е подобна при пациенти с Child-Pugh A, 26% по-висока при пациенти с Child-Pugh B и 114% по-висока при пациенти с Child-Pugh C. По-големи увеличения може да се очакват, когато бъде отчетена несвързаната концентрация.

Фармакокинетичният анализ на популацията показва, че след прилагане на Maviret на пациенти с инфекция с HCV с компенсирани цироза, експозицията на глекапревир е приблизително 2 пъти по-висока и експозицията на пибрентасвир е подобна на тази при пациентите с HCV-инфекция без цироза. Механизмът за различията в експозицията на глекапревир между пациенти с хроничен хепатит C със или без цироза е неизвестен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Глекапревир и пибрентасвир не са генотоксични в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации с използване на лимфоцити от човешка периферна кръв и *in vivo* микронуклеарни анализи на гризачи. Проучвания за канцерогенност с глекапревир и пибрентасвир не са провеждани.

Не се наблюдава ефект върху чифтосването, фертилитета на мъжките или женските животни или ранното ембрионално развитие при гризачи до най-високите изпитвани дози. Системната експозиция (AUC) на глекапревир и пибрентасвир е съответно приблизително 63 и 102 пъти по-висока отколкото експозицията при хора при препоръчителната доза.

При проучвания на репродуктивността при животни не са наблюдавани нежелани реакции при развитието, когато компонентите на Maviret са прилагани поотделно през органогенезата при експозиция до 53 пъти по-висока (плъхове: глекапревир) или 51 и 1,5 пъти по-висока (съответно мишки и зайци, пибрентасвир) от експозицията при хора при препоръчителната доза Maviret. Токсичността при майката (анорексия, по-ниско телесно тегло и по-слабо увеличаване на телесното тегло) с ембриофетална токсичност (увеличение по отношение на постимплантационната загуба и броя резорбции и намаляване в средното тегло на фетуса), изключват възможността за оценка на глекапревир при зайци при клинични експозиции. Няма ефект върху развитието с всеки от компонентите при проучване за пери/постнаталното развитие при гризачи, при които системните експозиции на майката (AUC) на глекапревир и пибрентасвир са приблизително съответно 47 и 74 по-високи спрямо експозицията при хора при препоръчителната доза. Непроменен глекапревир е основният компонент, наблюдаван в млякото на плъхове с лактация, без да оказва влияние на малките. Пибрентасвир е единственият компонент, наблюдаван в млякото на плъхове с лактация, без да оказва влияние върху малките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

### Ядро на таблетката

Коповидон (Тип К 28)  
Витамин Е (токоферол) полиетиленгликол сукцинат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Пропиленгликол монокаприлат (Тип II)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев стеарилфумарат

### Филмово покритие

Хипромелоза 2910 (E464)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид  
Макрогол 3350  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PE/PCTFE блистерни опаковки от алуминиево фолио.  
Една опаковка съдържа 84 (4 картонени опаковки по 21 таблетки) филмирани таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1213/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2017 г.  
Дата на последно подновяване: 22 март 2022 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Maviret 50 mg/20 mg обвити гранули в саше

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 50 mg глекапревир и 20 mg пибрентасвир.

### Помощни вещества с известно действие

Всяко саше с обвити гранули съдържа 26 mg лактоза (като монохидрат) и 4 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити гранули  
Розови и жълти гранули.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Maviret обвити гранули е показан за лечение на хронична инфекция с хепатит С вирус (HCV) при деца на възраст на и над 3 години (вж. точки 4.2, 4.4. и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Maviret трябва да бъде започнато и проследявано от лекар, който има опит при лечението на пациенти с HCV инфекция.

#### Дозировка

*Деца на възраст 3 години до по-малко от 12 години и с тегло 12 kg до по-малко от 45 kg*  
Препоръчителната продължителност на лечението с Maviret за инфектирани с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза) е представена в Таблица 1 и Таблица 2. Броят на сашетата и дозата, базирани на телесното тегло за деца, са показани в Таблица 3. Сашетата трябва да се приемат заедно с храна веднъж дневно.

**Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението с Maviret за пациенти без предходно лечение на HCV**

Генотип	Препоръчителна продължителност на лечението	
	Без цироза	Цироза
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 седмици	8 седмици

**Таблица 2: Препоръчителна продължителност на лечението с Maviret за пациенти, при които терапията с reg-IFN + рибавирин +/- софосбувир или софосбувир + рибавирин е била неуспешна**

Генотип	Препоръчителна продължителност на лечението	
	Без цироза	Цироза
GT 1, 2, 4-6	8 седмици	12 седмици
GT 3	16 седмици	16 седмици

За пациенти с неуспешно предходно лечение с NS3/4A- и/или NS5A-инхибитор вижте точка 4.4.

**Таблица 3: Препоръчителна доза за деца на възраст 3 до по-малко от 12 години**

Тегло на детето (kg)	Брой сашета веднъж дневно (глекапревир + пибрентасвир)
≥ 12 до < 20 kg	3 сашета (150 mg + 60 mg)
≥ 20 до < 30 kg	4 сашета (200 mg + 80 mg)
≥ 30 до < 45 kg	5 сашета (250 mg + 100 mg)

Дозата Maviret таблетки за възрастни трябва да се използва при деца с тегло 45 kg или повече. Вижте кратката характеристика на продукта Maviret филмирани таблетки за указания за дозиране.

#### *Пропусната доза*

В случай на пропускане на доза Maviret, предписаната доза може да бъде приета в рамките на 18 часа след времето, когато е трябвало да бъде приета. Ако са изминали повече от 18 часа след обичайното време за приемане на Maviret, пропуснатата доза **не** трябва да се приема и пациентът трябва да приеме следващата доза съгласно обичайната схема на прилагане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Ако настъпи повръщане в рамките на 3 часа от приемане на дозата, трябва да бъде взета допълнителна доза Maviret. Ако повръщането настъпи след повече от 3 часа от приемането на дозата, не е необходимо приемане на допълнителна доза Maviret.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата Maviret при пациенти с каквато и да е степен на бъбречно увреждане, включително пациенти на диализа (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата Maviret при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Maviret не се препоръчва при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh-B) и е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с чернодробна или бъбречна трансплантация*

Продължителност на лечението от 12 седмици е оценена и се препоръчва при пациенти с чернодробна или бъбречна трансплантация със или без цироза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението от 16 седмици трябва да се има предвид при инфектирани пациенти с генотип 3, които са лекувани с reg-IFN + рибавирин +/- софосбувир или софосбувир + рибавирин.

### *Пациенти с HIV-1 коинфекция*

Следвайте препоръките за прилагане в Таблицы 1 и 2. За препоръките за прилагане с HIV антивирусни средства вижте точка 4.5.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Maviret при деца на възраст под 3 години или с тегло под 12 kg все още не са установени. Липсват данни. Деца с тегло 45 kg или повече трябва да приемат таблетната форма. Двете лекарствени форми таблетки и обвити гранули не са взаимозаменяеми, тъй като имат различен фармакокинетичен профил. Изисква се да се приложи пълният курс на лечение със същата лекарствена форма (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат препоръчителната доза Maviret с храна веднъж дневно.
- Гранулите за общата дневна доза (цялото съдържание на необходимия брой сашета, розови и жълти гранули) трябва да бъдат поръсени върху малко количество мека храна с ниско съдържание на вода, което се задържа на лъжицата и може да се глътне, без дъвчене (напр. фъстъчено масло, шоколадово-лешников крем за мазане, меко/крема сирене, гъст конфитюр или кисело мляко).
- Течности или храни, които могат да капят или да се изплъзнат извън лъжицата, не трябва да се използват, тъй като лекарството може да се разтвори бързо и да стане по-малко ефикасно.
- Сместа от храна и гранули трябва да се глътне незабавно; гранулите не трябва да се разтрошават или дъвчат.
- Maviret гранули не трябва да се прилага чрез сонди за ентерално хранене.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Съпътстваща употреба с атазанавир-съдържащи лекарствени продукти, аторвастатин, симвастатин, дабигатран етексилат, етинилестрадиолсъдържащи лекарствени продукти, силни P-gp и CYP3A индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон) (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реактивиране на вируса на хепатит В

Има съобщения за случаи на реактивиране на вируса на хепатит В (HBV), някои от които с летален изход, по време и след лечение с директно действащи антивирусни средства. Трябва да се провежда HBV скрининг при всички пациенти преди започване на лечението. HBV/HCV



коинфектирани пациенти са изложени на риск от реактивиране на HBV и следователно трябва да бъдат наблюдавани и лекувани в съответствие с актуалните клинични насоки.

#### Чернодробни увреждания

Maviret не се препоръчва при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) и е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Пациенти с неуспешна терапия, съдържаща NS5A- и/или NS3/4A-инхибитор

Инфектирани с генотип 1 (и много ограничен брой инфектирани с генотип 4) пациенти, с предходна неуспешна терапия, които биха могли да развият резистентност към глекапревир/пибрентасвир, са проучвани в изпитванията MAGELLAN-1 и B16-439 (точка 5.1). Рискът от неуспех, както се очаква, е най-висок за тези с експозиция и на двата класа. Алгоритъм на резистентност, прогнозиращ риск от неуспех на база изходна резистентност, не е установен. Акумулираща се резистентност към двата класа е общо установена за пациенти, при които е била неуспешна повторната терапия с глекапревир/пибрентасвир в MAGELLAN-1. Няма данни за повторно лечение на пациенти, инфектирани с генотип 2, 3, 5 или 6. Maviret не се препоръчва за повторна терапия при пациенти с предишна експозиция както на NS3/4A-, така и на NS5A-инхибитори.

#### Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Не се препоръчва едновременно приложение с някои лекарствени продукти, описани в точка 4.5.

#### Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение на HCV инфекцията с директно действащо антивирусно средство при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се наблюдават внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетното им лекарство – да се промени, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

#### Лактоза

Maviret гранули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Пропиленгликол

Това лекарство съдържа 4 mg пропиленгликол във всяко саше.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### Потенциална възможност Maviret да повлияе на други лекарствени продукти

Глекапревир и пибрентасвир са инхибитори на Р-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) и транспортиращ полипептид на органични аниони (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1/3. Едновременното приложение с Maviret може да увеличи концентрацията в плазмата на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. дабигатран етексилат, дигоксин), BCRP (напр. розувастатин) или OATP1B1/3 (напр. аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). Вижте Таблица 4 за специфичните препоръки при взаимодействие с чувствителни субстрати на P-gp, BCRP и OATP1B1/3. За други P-gp, BCRP или OATP1B1/3 субстрати може да се наложи коригиране на дозата.

Глекапревир и пибрентасвир са слаби инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A и уридин глюкуронилтрансфераза (UGT) 1A1 *in vivo*. Не се наблюдава клинично значимо повишаване на експозицията за чувствителни субстрати на CYP3A (мидазолам, фелодипин) или UGT1A1 (ралтегравир), когато се приемат заедно с Maviret.

Както глекапревир, така и пибрентасвир инхибират експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP) *in vitro*.

Не се очаква съществено инхибиране на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

### Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Maviret, се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на Международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR).

### Потенциална възможност други лекарствени продукти да повлияят на Maviret

#### *Употреба със силни P-gp/CYP3A индуктори*

Лекарствени продукти, които са силни P-gp и CYP3A индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин и примидон), могат значимо да понижат концентрациите на глекапревир или пибрентасвир в плазмата и може да доведат до намален терапевтичен ефект на Maviret или загуба на вирусологичен отговор. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Maviret е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на Maviret с лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-gp/CYP3A, може да понижи концентрациите на глекапревир и пибрентасвир в плазмата (напр. окскарбазепин, есликарбазепин, лумакафтор, кризотиниб). Едновременното приложение с умерени индуктори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Глекапревир и пибрентасвир са субстрати на ефлуксните транспортери P-gp и/или BCRP. Глекапревир също така е субстрат на транспортерите на чернодробния ъптейк OATP1B1/3. Едновременното приложение на Maviret с лекарствени продукти, които инхибират P-gp и BCRP (напр. циклоспорин, кобицистат, дронедарон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир), може да забавят елиминирането на глекапревир и пибрентасвир и по този начин да увеличат плазмената експозиция на антивирусните средства. Лекарствените продукти, които инхибират OATP1B1/3 (напр. елвитегравир, циклоспорин, дарунавир, лопинавир), повишават системната концентрация на глекапревир.

Установени и други потенциални взаимодействия с лекарствени продукти

Таблица 4 представя съотношението, по метода на най-малките квадрати (90% доверителен интервал) на ефекта върху концентрациите на Maviret и някои често съпътстващи лекарствени продукти. Посоката на стрелката посочва посоката на промяната в експозициите ( $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$ ) при глекапревир, пибрентасвир и едновременно приложения лекарствен продукт ( $\uparrow$  = повишаване (повече от 25%),  $\downarrow$  = намаляване (повече от 20%),  $\leftrightarrow$  = без промяна (равно или по-малко от 20% намаляване или 25% повишаване)). Това не е пълен списък. Всички проучвания на взаимодействията са проведени при възрастни.

**Таблица 4: Взаимодействие между Maviret и други лекарствени продукти**

Лекарствен продукт според терапевтична област/възможен механизъм на взаимодействие	Ефект върху нивата на лекарствени продукти	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Клинични коментари
<b>АНГИОТЕНЗИН-II РЕЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ</b>					
Лосартан 50 mg единична доза	$\uparrow$ лосартан	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Не се налага коригиране на дозата.
	$\uparrow$ лосартан карбоксилна киселина	2,18 (1,88; 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Валсартан 80 mg единична доза  (Инхибиране на OATP1B1/3)	$\uparrow$ валсартан	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Не се налага коригиране на дозата.
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>					
Дигоксин 0,5 mg единична доза  (Инхибиране на P-гр)	$\uparrow$ дигоксин	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Препоръчва се повишено внимание и мониторинг на терапевтичната концентрация на дигоксин.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>					
Дабигатран етексилат 150 mg единична доза  (Инхибиране на P-гр)	$\uparrow$ дабигатран	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Противопоказано е едновременното приложение (вж. точка 4.3).

<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>					
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	↓ глекапреви р	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Едновременното приложение може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Maviret и е противопоказано (вж. точка 4.3).
(Индукция на Р- гр/СУРЗА)	↓ пибрентасв ир	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Фенитоин, фенобарбитал, примидон	Не е проучено. Очаквано: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир.				
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>					
Рифампицин 600 mg единична доза	↑ глекапреви р	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Противопоказно е едновременното приложение (вж. точка 4.3).
(Инхибиране на ОАТР1В1/3)	↔ пибрентасв ир	↔	↔	--	
Рифампицин 600 mg веднъж дневно <sup>a</sup>	↓ глекапреви р	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
(Индукция на Р- гр/BCRP/СУРЗА)	↓ пибрентасв ир	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ</b>					
Етинилестрадиол (ЕЕ)/Норгестимат 35 µg/250 µg веднъж дневно	↑ ЕЕ	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Противопоказно е едновременното приложение на Maviret с лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, поради риск от повишаване на ALT (вж. точка 4.3). Не се налага коригиране на дозата с левоноргестрел, норетидрон или норгестимат като контрацептивен прогестаген.
	↑ норелгестр омин	↔	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/левоноргестел 20 µg/100 µg веднъж дневно	↑ ЕЕ	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ норгестрел	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	

<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>					
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Индукция на P- gp/CYP3A)	Не е проучено. Очаквано: ↓ глекапревир и ↓ пибрентасвир.				Едновременното приложение може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Maviret и е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>НIV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>					
Атазанавир + ритонавир 300/100 mg веднъж дневно <sup>б</sup>	↑ глекапревир	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Едновременното приложение с атазанавир е противопоказано, поради риска от повишаване на ALT (вж. точка 4.3).
	↑ пибрентасвир	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Дарунавир + ритонавир 800/100 mg веднъж дневно	↑ глекапревир	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Едновременното приложение с дарунавир не се препоръчва.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Ефавиренц/емтри- цитабин/тенофови р дизопроксил фумарат 600/200/300 mg веднъж дневно	↑ тенофовир	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Едновременното приложение с ефавиренц може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Maviret и не се препоръчва. Не се очаква клинично съществено взаимодействие с тенофовир дизопроксил фумарат.
	Ефектът на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат върху глекапревир и пибрентасвир не е директно количествено определено в рамките на това проучване, но експозициите на глекапревир и пибрентасвир са значимо по-ниски от историческите контроли.				
Елвитегравир/коби- цистат/емтрицита- бин/тенофовир алафенамид  (P-gp, BCRP и OATP инхибиране от кобицистат, OATP инхибиране от елвитегравир)	↔ тенофовир	↔	↔	↔	Не се налага коригиране на дозата.
	↑ глекапревир	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ пибрентасвир	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Лопинавир/ритона- вир 400/100 mg два пъти дневно	↑ глекапревир	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Не се препоръчва едновременно приложение.

	↑ пибрентасвир	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно  (Инхибиране на UGT1A1)	↑ ралтегравир	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Не се налага коригиране на дозата.
<b>НСV-АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>					
Софосбувир 400 mg единична доза  (P-gp/BCRP инхибиране)	↑ софосбувир	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Не се налага коригиране на дозата.
	↑ GS- 331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ глекапревир	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	↔	
<b>НMG-СОА РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>					
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ аторвастатин	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Едновременното приложение с аторвастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).
	↑ симвастатин	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Симвастатин 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ симвастатин нова киселина	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
	↑ ловастатин	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Не се препоръчва едновременно приложение. Ако се използва, ловастатин не трябва да надвишава доза от 20 mg дневно и пациентите трябва да бъдат проследявани.
↑ ловастатин ова киселина	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--		
Правастатин 10 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3)	↑ правастатин	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Препоръчва се повишено внимание. Дозата правастатин не трябва да надвишава 20 mg

Розувастатин 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3, BCRP)	↑ розувастати н	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	на ден и дозата розувастатин не трябва да надвишава 5 mg на ден.
Флувастатин, питавастатин	Не е проучено. Очаквано: ↑ флувастатин и ↑ питавастатин				Вероятно е взаимодействие с флувастатин и питавастатин и се препоръчва внимание при комбинирането. Ниска доза се препоръчва при започването на лечение с DAA.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>					
Циклоспорин 100 mg единична доза	↑ глекапреви p <sup>b</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret не се препоръчва за употреба при пациенти, които се нуждаят от постоянни дози циклоспорин > 100 mg на ден. Ако комбинацията е неизбежна, употребата може да се обмисли, ако ползата надхвърля риска, като се изисква стриктно клинично проследяване.
	↑ пибрентасв ир	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Циклоспорин 400 mg единична доза	↑ глекапреви p	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ пибрентасв ир	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Такролимус 1 mg единична доза  (CYP3A4 и P-гр инхибиране)	↑ такролимус	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Комбинирането на Maviret с такролимус трябва да бъде прилагано с повишено внимание. Очаква се повишаване на експозицията на такролимус. Следователно се препоръчва терапевтичен лекарствен мониторинг на такролимус и дозата такролимус да се коригира съответно.
	↔ глекапреви p	↔	↔	↔	
	↔ пибрентасв ир	↔	↔	↔	

<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>					
Омепразол 20 mg веднъж дневно  (повишаване на стойността на стомашното рН)	↓ глекапреви р	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Не се налага коригиране на дозата.
	↔ пибрентасв ир	↔	↔	--	
Омепразол 40 mg веднъж дневно (1 час преди закуска)	↓ глекапреви р	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ пибрентасв ир	↔	↔	--	
Омепразол 40 mg веднъж дневно (вечер без храна)	↓ глекапреви р	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ пибрентасв ир	↔	↔	--	
<b>АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К</b>					
Антагонисти на витамин К	Не е проучено.			Препоръчва се внимателно наблюдение на INR с всички антагонисти на витамин К. Това се дължи на промени в чернодробната функция по време на лечението с Maviret.	

ДАА = директно действащо антивирусно средство

а. Влияние на рифампицин върху глекапревир и пибрентасвир 24 часа след последната доза рифампицин.

б. Съобщава се за влияние на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.

в. Трансплантирани пациенти, инфектирани с HCV, които са приемали циклоспорин с медиана на дозата 100 mg на ден, са имали 2,4 пъти повишение на експозициите на глекапревир в сравнение с тези, които не са приемали циклоспорин.

Проведени са допълнителни проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при следните лекарствени продукти, които не са показали клинично значими взаимодействия с Maviret: абакавир, амлодипин, бупренорфин, кофеин, декстрометорфан, долутегравир, емтрицитабин, фелодипин, ламивудин, ламотригин, метадон, мидазолам, налоксон, норетиндрон или други контрацептиви, съдържащи само прогестин, рилпивирин, тенофовир алафенамид и толбутамид.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на глекапревир или пибрентасвир при бременни жени.



Проучвания при плъхове/мишки с глекапревир или пибрентасвир не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Токсичност при майката, свързана с ембриофетална загуба, е била наблюдавана при зайци с глекапревир, което възпрепятства оценяването на глекапревир при клинични експозиции при тези видове (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка употребата на Maviret не се препоръчва по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали глекапревир или пибрентасвир се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на глекапревир или пибрентасвир в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето на естествено хранене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Maviret, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на глекапревир и/или пибрентасвир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на глекапревир или пибрентасвир върху фертилитета при експозиции, по-високи от експозициите при хора в препоръчителната доза (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Maviret не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила за безопасност

В сборни клинични проучвания фаза 2 и 3 при възрастни участници, получаващи Maviret, с инфекция с генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 HCV най-често съобщаваните нежелани реакции (честота  $\geq 10\%$ ) са главоболие и отпадналост. По-малко от 0,1% от участниците, лекувани с Maviret, са имали сериозни нежелани реакции (преходна исхемична атака). Делът на участниците, лекувани с Maviret, които трайно са прекратили лечението поради нежелани реакции, е 0,1%.

##### Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции по-долу са идентифицирани в регистрационни проучвания фаза 2 и 3 при HCV-инфектирани възрастни със или без цироза, лекувани с Maviret за 8, 12 или 16 седмици или при постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са посочени по-долу по системно-органен клас и честота. Честотите са определени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 5: Нежелани реакции, установени при лечение с Maviret**

Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	ангиоедем
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	

Чести	диария, гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
С неизвестна честота	пруритус
<i>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</i>	
Много чести	отпадналост
Чести	астения
<i>Изследвания</i>	
Чести	повишаване на общия билирубин

#### Описание на избрани нежелани реакции

*Нежелани реакции при хора с тежко бъбречно увреждане, включително участници на диализа*  
Безопасността на Maviret при участници с хронично бъбречно заболяване (включително участници на диализа) и хронична инфекция с HCV генотипи 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза) е оценена при възрастни в EXPEDITION-4 (n = 104) и EXPEDITION-5 (n = 101). Най-честите нежелани реакции при участници с тежко бъбречно увреждане са сърбеж (17%) и отпадналост (12%) в EXPEDITION-4 и сърбеж (14,9%) в EXPEDITION-5.

*Нежелани реакции при участници с чернодробна или бъбречна трансплантация*  
Безопасността на Maviret е оценена при 100 възрастни реципиенти след чернодробна или бъбречна трансплантация с хронична инфекция с HCV с генотип 1, 2, 3, 4 или 6 без цироза (MAGELLAN-2). Общият профил на безопасност при реципиентите на трансплантати е сравним с наблюденията при участниците в проучванията фаза 2 и 3. Нежеланите реакции, наблюдавани при 5% или над 5% от участниците, получавали Maviret в продължение на 12 седмици, са главоболие (17%), отпадналост (16%), гадене (8%) и сърбеж (7%).

#### *Безопасност при участници с коинфекция с HCV/HIV-1*

Общият профил на безопасност при възрастни участници с коинфекция с HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2) е сравним с този на наблюденията при възрастни участници с моноинфекция с HCV.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността на Maviret при юноши, инфектирани с HCV GT1-6, е на базата на данните от открито проучване фаза 2/3 при 47 участници на възраст от 12 години до <18 години, лекувани с Maviret таблетки в продължение на 8 до 16 седмици (DORA-Част 1). Наблюдаваните нежелани реакции са сравними с тези, наблюдавани в клиничните проучвания с Maviret при възрастни.

Безопасността на Maviret при деца на възраст 3 или по-малко от 12 години, инфектирани с HCV GT1-6, е на базата на данните от открито проучване фаза 2/3 при 80 участници на възраст от 3 години до <12 години, лекувани с Maviret обвити гранули, в продължение на 8, 12 или 16 седмици (DORA-Част 2). Характерът на наблюдаваните нежелани реакции е сравним с този, наблюдаван при клинични проучвания на Maviret филмирани таблетки при юноши и възрастни. Диария, гадене и повръщане се наблюдават с малко по-висока честота при педиатрични участници в сравнение с юноши (нежелани реакции съответно: 3,8% спрямо 0%, 3,8% спрямо 0%, и 7,5% спрямо 2,1%).

#### *Повишаване на серумния билирубин*

Повишаване на общия билирубин поне 2 пъти горната граница на нормата (upper limit normal, ULN) е наблюдавано при 1,3% от участниците, свързано с медираното от глекапревир инхибиране на билирубиновите транспортери и метаболизъм. Повишаването на билирубина е асимптоматично, преходно и обикновено в началото на лечението. Повишаването на

билирубина предимно е косвено и не е свързано с повишаване на ALT. Директна хипербилирубинемия е съобщена при 0,3% от участниците.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Най-голямата документирана доза, приложена на здрави доброволци е 1 200 mg глекапревир веднъж дневно в продължение на 7 дни и 600 mg пибрентасвир веднъж дневно в продължение на 10 дни. Наблюдавани са асимптоматично повишаване на серумната ALT (>5x ULN) при 1 от 70 здрави участници след многократно прилагани дози глекапревир (700 mg или 800 mg) веднъж дневно за  $\geq 7$  дни. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследен за поява на каквито и да било признаци и симптоми на токсичност (вж. точка 4.8). Трябва незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение. Глекапревир и пибрентасвир не се отстраняват в значителна степен чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AP57

#### Механизъм на действие

Maviret е комбинация с фиксирани дози от две пангенотипни, директно действащи антивирусни средства - глекапревир (NS3/4A протеазен инхибитор) и пибрентасвир (NS5A инхибитор), насочени към много етапи на вирусния жизнен цикъл на HCV.

#### *Глекапревир*

Глекапревир е пангенотипен инхибитор на протеазата HCV NS3/4A, която е необходима за протеолитичното разцепване на HCV-кодирания полипротеин (в зрели форми на NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B протеини) и е от съществено значение за вирусната репликация.

#### *Пибрентасвир*

Пибрентасвир е пангенотипен инхибитор на HCV NS5A, който е от съществено значение за вирусната РНК репликация и асемблирането на вириона. Механизмът на действие на пибрентасвир е характеризирани въз основа на проучвания на антивирусната активност в клетъчни култури и картиране на резистентността към лекарства.

#### Антивирусна активност

Стойностите EC<sub>50</sub> на глекапревир и пибрентасвир срещу репликони с пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS3 или NS5A от лабораторни щамове са представени в Таблица 6.

### **Таблица 6. Активност на глекапревир и пибрентасвир срещу клетъчни линии с репликони на HCV генотип 1-6**

НСV подтип	Глекапревир EC <sub>50</sub> , nM	Пибрентасвир EC <sub>50</sub> , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = липсват данни

*In vitro* активността на глекапревир е проучена също в биохимичен анализ със сходно ниски стойности на IC<sub>50</sub> при различните генотипове.

Стойностите EC<sub>50</sub> на глекапревир и пибрентасвир срещу химерни репликони кодиращи NS3 или NS5A от клинични изолати са представени в Таблица 7.

**Таблица 7. Активност на глекапревир и пибрентасвир срещу преходни репликони, съдържащи NS3 или NS5A от клинични изолати на НСV генотипове 1-6**

НСV подтип	Глекапревир		Пибрентасвир	
	Брой на клиничните изолати	Медиана на EC <sub>50</sub> , nM (диапазон)	Брой на клиничните изолати	Медиана на EC <sub>50</sub> , nM (диапазон)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = липсват данни

### Резистентност

#### *В клетъчна култура*

Аминокиселинни субституции в NS3 или NS5A, селектирани в клетъчни култури или важни за класа инхибитори са фенотипно характеризирани в репликони.

Субституции, важни за класа HCV-протеазни инхибитори на позиции 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166, или 170 в NS3 не влияят върху активността на глекапревир. Субституции на аминокиселинна позиция 168 в NS3 не влияят на генотип 2, докато някои субституции на позиция 168 понижават чувствителността на глекапревир до 55 пъти (генотипове 1, 3, 4), или понижават чувствителността с > 100 пъти (генотип 6). Някои субституции на позиция 156 понижават чувствителността на глекапревир (генотипове 1 до 4) > 100 пъти. Субституции в аминокиселинна позиция 80 не понижават чувствителността на глекапревир освен за Q80R при генотип 3а, което понижава чувствителността към глекапревир 21 пъти.

Единични субституции, важни за класа NS5А инхибитори на позиции 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93 в NS5А при генотипове 1 до 6, не оказват влияние върху активността на пибрентасвир. По-конкретно, в генотип 3а, А30К или Y93Н не влияе върху активността на пибрентасвир. Някои комбинации от субституции в генотипове 1а и 3а (включително А30К+Y93Н в генотип 3а) показват понижаване на чувствителността към пибрентасвир. В реплика на генотип 3b наличието на естествено проявяващи се полиморфизми К30 и М31 в NS5А понижава чувствителността към пибрентасвир 24 пъти в сравнение с активността на пибрентасвир в реплика на генотип 3а.

### *В клинични проучвания*

#### Проучвания при възрастни участници, нелекувани преди това и лекувани с пегинтерферон (pegIFN), рибавирин (RBV) и/или лекувани със софосбувир възрастни участници със или без цироза

Двадесет и две от приблизително 2 300 възрастни участници, лекувани с Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици в регистрационни клинични проучвания фаза 2 и 3, претърпяват вирусологичен неуспех (2 с инфекция генотип 1, 2 с инфекция генотип 2, 18 с инфекция генотип 3).

От двамата участници с инфекция генотип 1, при които е имало вирусологичен неуспех, единият е имал субституции, възникнали по време на лечението А156V в NS3 и Q30R/L31M/H58D в NS5А, а другият - Q30R/H58D (докато Y93N е присъствал на изходно ниво и след лечението) в NS5А.

При 2 участници с инфекция с генотип 2 не са наблюдавани субституции, възникнали по време на лечението, в NS3 или NS5А (М31 полиморфизъм в NS5А е наличен на изходно ниво и след лечението и при двамата участници).

Сред 18 участници с инфекция с генотип 3, лекувани с Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици, при които е имало вирусологичен неуспех, са наблюдавани NS3 субституциите, възникнали по време на лечението, Y56H/N, Q80K/R, А156G или Q168L/R при 11 участници. А166S или Q168R са присъствали на изходно ниво и след лечението при 5 участници. Субституциите в NS5А, възникнали по време на лечението М28G, А30G/К, L31F, P58T или Y93H са наблюдавани при 16 участници, а 13 участници са имали А30К (n = 9) или Y93H (n = 5) на изходно ниво и след лечението.

#### Проучвания при възрастни участници с или без компенсирана цироза, които са били лекувани с NS3/4А протеазни и/или NS5А инхибитори

При десет от 113 участници, лекувани с Maviret в проучване MAGELLAN-1 в продължение на 12 или 16 седмици, е имало вирусологичен неуспех. Сред 10 участници с инфекция с генотип 1 с вирусологичен неуспех, субституциите в NS3, възникнали по време на лечението V36A/M, R155K/T, А156G/T/V или D168A/T са наблюдавани при 7 участници. Петима от десетте пациенти са имали комбинация от V36M, Y56H, R155K/T или D168A/E в NS3 на изходно ниво и след лечението. Всички участници с генотип 1, показали вирусологичен неуспех, са имали една или повече субституции в NS5А L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 делеция, H58C/D или Y93H на изходно ниво с допълнителни субституции в NS5А, възникнали по време

на лечението, M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D или Y93H, наблюдавани при 7 от участниците по време на неуспеха.

Тринадесет от 177-те участници с хронична HCV GT1 инфекция (всички вирусологични неуспехи са имали GT1a инфекция), лекувани с NS5A инхибитор + SOF, които са получавали лечение с Maviret в проучване B16-439 за 12 седмици (9 от 13) или 16 седмици (4 от 13), са претърпели вирусологичен неуспех. Сред 13-те вирусологични неуспеха са наблюдавани NS3 субституции, възникнали по време на лечението, при 4-ма участници по време на неуспеха: A156V (n = 2) или R155W + A156G (n = 2); 3-ма от тези 4-ма участници също така са имали Q80K на изходно ниво и по време на неуспеха. Дванадесет от 13 вирусологични неуспеха са имали открити един или повече NS5A полиморфизма при сигнатурни аминокиселинни позиции (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q или Y93H/N) на изходно ниво, а 10 от 13 са развили допълнителни NS5A субституции (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1) по време на неуспеха от лечението.

Ефект на изходния аминокиселинен полиморфизъм на HCV върху отговора на лечението  
Сборен анализ на възрастни участници, нелекувани и лекувани с пегилиран интерферон, рибавирин и/или софосбувир, приемали Maviret в клинични проучвания фаза 2 и фаза 3 е направен, за да се изследва връзката между полиморфизма на изходно ниво и резултатът от лечението и да се опишат субституциите, наблюдавани при вирусологичен неуспех. Оценен е полиморфизмът на изходно ниво, свързан с подтип-специфични референтни последователности при аминокиселинни позиции 155, 156 и 168 в NS3 и 24, 28, 30, 31, 58, 92 и 93 в NS5A при 15% праг на детекция, чрез секвениране от следващо поколение. Установен е полиморфизъм на изходно ниво в NS3 при съответно 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) и 2,9% (1/34) от участниците с генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6 на HCV инфекцията. Установени са полиморфизми в NS5A на изходно ниво при съответно 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) и 54,1% (20/37) от участниците с HCV инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

*Генотип 1, 2, 4, 5, и 6:* полиморфизмите в генотип 1, 2, 4, 5 и 6 на изходно ниво не оказват влияние върху резултата от лечението.

*Генотип 3:* за участници, на които е приложена препоръчителната схема на лечение (n = 313), полиморфизмите в NS5A (Y93H, включително) или NS3 на изходно ниво не оказват съответно влияние върху резултатите от лечението. Всички участници (15/15) с Y93H и 77% (17/22) с A30K в NS5A на изходно ниво са постигнали SVR12. Общата честота на A30K в Y93H на изходно ниво е съответно 7,0% и 4,8%. Възможността да се оцени влиянието на полиморфизмите в NS5A на изходно ниво при нелекувани участници с цироза и при лекувани участници е ограничена, поради ниската честота на A30K (3,0%, 4/132) или Y93H (3,8%, 5/132).

### Кръстосана резистентност

Данни *in vitro* показват, че повечето субституции в NS5A, свързани с резистентност, на аминокиселинни позиции 24, 28, 30, 31, 58, 92 или 93, които обуславят резистентност към омбитасвир, даклтасвир, лепидасвир, елбасвир или велпатасвир, остават чувствителни на пибрентасвир. Някои комбинации от NS5A субституции на тези позиции показват понижаване на чувствителността към пибрентасвир. Глекапревир е напълно активен срещу субституции, асоциирани с резистентност в NS5A, докато пибрентасвир е напълно активен срещу субституции, асоциирани с резистентност в NS3. Както глекапревир, така и пибрентасвир, са напълно активни срещу субституции, асоциирани с резистентност към NS5B нуклеотидни и нунуклеотидни инхибитори.

Клинична ефикасност и безопасност

Таблица 8 обобщава клиничните проучвания, проведени с Maviret, при участници с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

**Таблица 8: Клинични проучвания, проведени с Maviret, при участници с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6**

Генотип (GT)	Клинично проучване	Обобщение на дизайна на проучването
<b>TN и PRS-TE участници без цироза</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret 8 седмици (n = 351) или 12 седмици (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 седмици (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) или плацебо (n = 100) 12 седмици
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret 8 седмици (n = 199) или 12 седмици (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 седмици (n = 157) или 12 седмици (n = 233) Софосбувир + даклатазвир 12 седмици (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 седмици (TN само, n = 29) или 12 седмици (n = 76) или 16 седмици (TE само, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 седмици (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 седмици (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 седмици (n = 32)
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret 8 седмици (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>c</sup>	Maviret 8 седмици (GT1, 2, 4, 5 и 6, и GT3 TN) (n = 356) или 16 седмици (GT3 TE само) (n = 6)
<b>TN и PRS-TE участници с цироза</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 седмици (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>г</sup>	Maviret 12 седмици (TN само, n = 64) или 16 седмици (TE само, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 седмици (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>e</sup>	Maviret 12 седмици (GT1, 2, 4, 5 и 6, и GT3 TN) (n = 157) или 16 седмици (GT3 TE само) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 седмици (n = 343) (TN само)
<b>Участници с СКД стадий 3b, 4 и 5 със или без цироза</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 седмици (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 седмици (n = 84) или 12 седмици (n = 13), или 16 седмици (n = 4)
<b>Участници, лекувани с NS5A инхибитор и/или PI със или без цироза</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>а</sup>	Maviret 12 седмици (n = 66) или 16 седмици (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret 12 седмици (n = 78) или 16 седмици (n = 78), или Maviret + RBV 12 седмици (n = 21) <sup>*</sup>
<b>Участници с коинфекция с HCV/HIV-1 със или без цироза</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 седмици (n = 137) или 12 седмици (n = 16)
<b>Реципиенти на чернодробен или бъбречен трансплантат</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 седмици (n = 100)
<b>Участници в юношеска възраст (12 до &lt; 18 години)</b>		
GT1-6	DORA (Част 1) <sup>а</sup>	Maviret 8 седмици (n = 44) или 16 седмици (n = 3)
<b>Деца (3 до &lt; 12 години)</b>		
GT1-6	DORA (Част 2) <sup>а</sup>	Maviret 8 (n = 78), 12 (n = 1) или 16 седмици (n = 1)

TN = нелекувани, PRS-TE = лекувани (включва предишно лечение, което е включвало pegIFN (или IFN) и/или RBV и/или софосбувир), PI = протеазен инхибитор, СКD = хронично бъбречно заболяване

а. ENDURANCE-1 включва 33 участници, коинфектирани с HIV-1. DORA включва 3 участници коинфектирани с HIV-1.

б. GT2 от SURVEYOR-2 Част 1 и 2 – Maviret 8 седмици (n = 54) или 12 седмици (n = 25); GT2 от SURVEYOR-2 Част 4 – Maviret 8 седмици (n = 145).

в. GT3 без цироза от SURVEYOR-2 Части 1 и 2 – Maviret 8 седмици (n = 29) или 12 седмици (n = 54); GT3 без цироза от SURVEYOR-2 Част 3 – Maviret 12 седмици (n = 22) или 16 седмици (n = 22).

г. GT3 с цироза от SURVEYOR-2 Част 2 – Maviret 12 седмици (n = 24) или 16 седмици (n = 4); GT3 с цироза от SURVEYOR-2 Част 3 – Maviret 12 седмици (n = 40) или 16 седмици (n = 47).

д. GT1, 4 от MAGELLAN-1 Част 1 – Maviret 12 седмици (n = 22); GT1, 4 от MAGELLAN-1 Част 2 – Maviret 12 седмици (n = 44) или 16 седмици (n = 47).

е. VOYAGE-1 и VOYAGE-2 са азиатски регионални проучвания.

ж. Maviret не се препоръчва за повторна терапия при пациенти с предишна експозиция както на NS3/4A-, така и на NS5A-инхибитори (вж. точка 4.4).

Стойностите на серумната HCV RNA са измервани по време на клинични проучвания чрез Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0) с по-ниска граница на количествено определяне (LLOQ) от 15 IU/ml (с изключение на SURVEYOR-1 и SURVEYOR-2, които са използвали Roche COBAS TaqMan полимеразно-верижна реакция в реално време (RT-PCR) с обратна транскриптаза, версия 2.0 с LLOQ от 25 IU/ml). Траен вирусологичен отговор (SVR12), дефиниран като HCV RNA под LLOQ на 12 седмици след прекратяване на лечението, е първичната крайна точка във всички проучвания, с която се определя степента на излекуване на HCV.

#### Клинични проучвания при нелекувани или лекувани участници със или без цироза

При 2 409 възрастни участници с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза), които не са лекувани или вече са лекувани с комбинации от пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир, медианата на възрастта е 53 години (диапазон: 19 до 88); 73,3% не са лекувани, 26,7% вече са лекувани с комбинация, съдържаща или софосбувир, рибавирин и/или пегинтерферон; 40,3% имат HCV генотип 1; 19,8% са с HCV генотип 2; 27,8% са с HCV генотип 3; 8,1% са с HCV генотип 4; 3,4% са с HCV генотип 5-6; 13,1% са  $\geq 65$  години; 56,6% са мъже; 6,2% са чернокожи; 12,3% имат цироза; 4,3% са с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест; 20,0% са с индекс на телесна маса поне 30 kg на m<sup>2</sup>; 7,7% имат коинфекция с HIV-1 и медианата на HCV RNA е 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml на изходно ниво.

**Таблица 9: SVR12 при нелекувани и лекувани<sup>а</sup> с пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир възрастни участници с инфекции генотип 1, 2, 4, 5 и 6, които са получили лечение с препоръчителната продължителност (сборни данни от ENDURANCE-16, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION-1, 2<sup>б</sup>, -4 и 8)**

	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 4	Генотип 5	Генотип 6
<b>SVR12 при участници без цироза</b>					
8 седмици	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Резултат за участници без SVR12</b>					
VF при лечение	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Рецидив <sup>б</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)



Друго <sup>г</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 при участници с цирроза</b>					
8 седмици	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 седмици	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Резултат за участници без SVR12</b>					
VF при лечение	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Рецидив <sup>в</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Друго <sup>г</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF = вирусологичен неуспех

- а. Процент на вече лекувани участници с PRS е 26%, 14%, 24%, 0% и 13% съответно за генотипове 1, 2, 4, 5 и 6. Нито един от GT5 не е бил TE-PRS, а 3 GT6 участници са TE-PRS.
- б. Включва общо 154 участници с коинфекции с HIV-1 в ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2, които са получили лечение с препоръчителната продължителност.
- в. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.
- г. Включва участници, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

От инфектираните участници с генотип 1, 2, 4, 5 или 6 с терминален стадий на бъбречна болест, включени в EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) са постигнали SVR12 без вирусологичен неуспех.

*Клинично проучване при участници с инфекция с генотип 5 или 6*

ENDURANCE-5,6 е открито проучване при 84 възрастни участници, които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS), с инфекция с HCV GT5 (N = 23) или 6 (N = 61). Участниците без цирроза са получавали Maviret в продължение на 8 седмици, а участниците с компенсирана цирроза са получавали Maviret в продължение на 12 седмици. При 84 лекувани участници, медианата на възрастта е 59 години (диапазон 24-79); 27% са с HCV генотип 5, 73% са с HCV генотип 6; 54% са жени, 30% са от бялата раса; 68% са с азиатски произход; 90% са HCV TN; 11% имат компенсирана цирроза.

Общата честота на SVR12 е 97,6% (82/84). Честотата на SVR12 е 95,7% (22/23) за инфектираните участници с GT5 и 98,4% (60/61) за участниците, инфектирани с GT6. и един инфектиран с GT5 TN участник без цирроза има рецидив, а при един инфектиран с GT6 TN участник с компенсирана цирроза има вирусологичен неуспех по време на лечението.

*Участници с инфекция генотип 1, 2, 4, 5 или 6 с цирроза, получавали Maviret за 8 седмици*

Безопасността и ефикасността на Maviret, прилаган 8 седмици на нелекувани възрастни участници с GT 1, 2, 4, 5 или 6 и с компенсирана цирроза, е оценена в открито проучване с едно рамо (EXPEDITION-8).

Медианата на възрастта на лекуваните 280 участници е 60 години (диапазон: 34 до 88); 81,8% имат HCV генотип 1, 10% са с HCV генотип 2, 4,6% са с HCV генотип 4, 0,4% са с HCV генотип 5; 3,2% са с HCV генотип 6; 60% са мъже; 9,6% са чернокожи.

Общата честота на SVR12 е 98,2% (275/280). Няма нито един пациент с вирусологичен неуспех.

### Участници с инфекция генотип 3

Ефикасността на Maviret при участници, които не са лекувани или са лекувани с комбинация от пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир с хронична инфекция с хепатит С генотип 3 е показана в клиничните проучвания ENDURANCE-3 (нелекувани възрастни пациенти без цироза), EXPEDITION-8 (нелекувани възрастни пациенти с цироза) и SURVEYOR-2 Част 3 (възрастни пациенти със или без цироза и/или вече лекувани).

ENDURANCE-3 е частично рандомизирано, открито, контролирано с активно вещество проучване на нелекувани участници с инфекция генотип 3. Участниците са рандомизирани (2:1) или на лечение с Maviret за 12 седмици, или на лечение с комбинация от софосбувир и даклатазвир за 12 седмици; в последствие проучването включва и трето рамо (което не е рандомизирано) на лекувани с Maviret за 8 седмици. EXPEDITION-8 е открито проучване с едно рамо при нелекувани участници с компенсирана цироза и инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6, които са приемали Maviret 8 седмици. SURVEYOR-2 Част 3 е открито проучване, което оценява ефикасността на Maviret при лекувани участници с инфекция генотип 3 без цироза и с компенсирана цироза в продължение на 16 седмици. След лекуваните участници 46% (42/91) не са постигнали резултат при предишно лечение, съдържащо софосбувир.

**Таблица 10: SVR12 при нелекувани възрастни участници с инфекция генотип 3 без цироза (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 седмици N = 157	Maviret 12 седмици N = 233	SOF+DCV 12 седмици N = 115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Разлика в лечението -1,2%; 95% доверителен интервал (-5,6% до 3,1%)		
	Разлика в лечението -0,4%; 97,5% доверителен интервал (-5,4% до 4,6%)		
<b>Резултат за участници без SVR12</b>			
VF при лечение	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)
Друго <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

а. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.

б. Включва участници, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

В сборен анализ на нелекувани досега възрастни пациенти без цироза (включително данните от фаза 2 и 3), където SVR12 е оценена според наличието на изходно ниво на А30К, е постигната многократно по-ниска честота на SVR12 при пациенти с А30К, лекувани в продължение на 8 седмици в сравнение с тези, лекувани в продължение на 12 седмици [78% (14/18) срещу 93% (13/14)].

**Таблица 11: SVR12 при участници с инфекция генотип 3 със или без цироза (SURVEYOR-2 Част 3 и EXPEDITION-8)**

	Нелекувани с цироза Maviret 8 седмици (N = 63)	Нелекувани с цироза Maviret 12 седмици (N = 40)	Лекувани със или без цироза Maviret 16 седмици (N = 69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Резултат за участници без SVR12</b>			
VF при лечение	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)

Друго <sup>б</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>SVR по статус на цироза</b>			
Без цироза	NA	NA	95,5% (21/22)
Цироза	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

а. Рецидивът се определя като HCV RNA  $\geq$  LLOQ след отговор в края на лечението, сред тези, които са завършили лечението.

б. Включва участници, които са прекратили лечението поради нежелано събитие, непроследени или отказали се.

От участниците с инфекция с генотип 3 с терминален стадий на бъбречна болест, включени в EXPEDITION-4, 100% (11/11) са постигнали SVR12.

#### *Участници с инфекция с генотип 3b*

GT3b е подтип, съобщаван при относително малък брой пациенти с HCV инфекция в Китай и няколко страни в Южна и Югоизточна Азия, но рядко извън този регион. Проучванията VOYAGE-1 и VOYAGE-2 са проведени в Китай, Сингапур и Южна Корея с възрастни участници с HCV генотип 1-6 без цироза (VOYAGE-1) или с компенсирана цироза (VOYAGE-2), които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS). Всички участници без цироза или с компенсирана цироза са получавали Maviret за съответно 8 или 12 седмици с изключение на GT3 TE-PRS участниците, които са получавали Maviret за 16 седмици. Общата SVR12 честота е 97,2% (352/362) и 99,4% (159/160) съответно във VOYAGE-1 и VOYAGE-2.

Сред GT3b участниците без цироза се наблюдава по-ниска SVR12 честота от 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) за TN участници и 50% (2/4) за TE-PRS участници] в сравнение с GT3a участниците без цироза (92,9% (13/14)). При трима GT3b TN участници има рецидив, а при двама GT3b TE-PRS участници има вирусологичен неуспех по време на лечението. Сред участниците с компенсирана цироза общата SVR12 честота за инфектираните с GT3b участници е 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) за TN участници и 100% (1/1) за TE-PRS участници] и 100% (6/6) за инфектираните с GT3a участници. При един GT3b TN участник има рецидив.

#### *Обща честота на SVR12 от клинични изпитвания при нелекувани или лекувани възрастни участници със или без цироза*

При участници, които не са лекувани (TN) или са лекувани с комбинация от интерферон, пегинтерферон, рибавирин и/или софосбувир (TE-PRS), които са преминали лечение с препоръчителната продължителност, 97,5% (1 395/431) са постигнали SVR 12 общо, докато при 0,2%(3/1 431) има вирусологичен неуспех по време на лечението, а при 0,9% (12/1 407) има рецидив след лечението).

При TN или TE-PRS участници с компенсирана цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност, 97,1% (431/444) постигат SVR12 (от които 97,7% [335/343] от TN участниците постигат SVR12), докато при 0,2% (1/444) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 0,9% (4/434) има рецидив след лечението.

При TN участниците без цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност от 8 седмици, 97,5% (749/768) постигат SVR12, докато при 0,1% (1/768) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 0,7% (5/755) има рецидив след лечението.

При TE-PRS участниците без цироза, които получават лечение с препоръчителната продължителност, 98,2% (215/219) постигат SVR12, докато при 0,5% (1/219) има вирусологичен неуспех по време на лечението и при 1,4% (3/218) има рецидив след лечението.

Наличието на коинфекция с HIV-1 не повлиява на ефикасността. Честотата на SVR12 при TN или TE-PRS участниците с коинфекция с HCV/HIV-1, лекувани 8 или 12 седмици (съответно без цироза и с компенсирана цироза), е 98,2% (165/168) от ENDURANCE-1 и EXPEDITION-2.

Един участник има вирусологичен неуспех по време на лечението (0,6%, 1/168) и няма нито един участник с рецидив (0%, 0/166).

#### Клинично проучване при реципиенти на чернодробен или бъбречен трансплантат

MAGELLAN-2 е открито проучване с едно рамо при 100 възрастни участници след чернодробна или бъбречна трансплантация, инфектирани с HCV GT1-6 без цироза, които получават Maviret в продължение на 12 седмици. В проучването са включени участници, които дотогава не са лекувани за HCV и пациенти, които са лекувани с комбинации от (пег)интерферон, рибавирин и/или софосбувир, с изключение на инфектираните с GT3 участници, всички от които са нелекувани дотогава.

При 100 лекувани участници, медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 39 до 78); 57% са с HCV генотип 1, 13% са с HCV генотип 2, 24% са с HCV генотип 3, 4% са с HCV генотип 4, 2% са с HCV генотип 6; 75% са мъже; 8% са чернокожи; 66% не са лекувани за HCV; нито един пациент няма цироза и 80% на изходно ниво са с фиброзен статус F0 или F1; 80% от участниците са след чернодробна трансплантация и 20% са след бъбречна трансплантация. Разрешените за съвместно прилагане имunosупресори са циклоспорин  $\leq$  100 mg/ден, такролимус, сиролимус, еверолимус, азатиоприн, микофенолова киселина, преднизон и преднизолон.

Общата честота на SVR12 при участниците след трансплантация е 98,0% (98/100). Един от пациентите е с рецидив и няма нито един с вирусологичен неуспех по време на лечението.

#### Клинично проучване при участници с бъбречно увреждане

EXPEDITION-5 е открито проучване при 101 възрастни участници, инфектирани с HCV GT1-6, без цироза или с компенсирана цироза и хронично бъбречно заболяване (chronic kidney disease, CKD) стадий 3b, 4 или 5. Участниците са или нелекувани дотогава, или лекувани с комбинации от (пег)интерферон, рибавирин и/или софосбувир, като получават Maviret в продължение на 8, 12 или 16 седмици, според одобрената продължителност на лечението.

При 101 лекувани участници медианата на възрастта е 58 години (диапазон: 32 до 87); 53% са с HCV генотип 1; 27% са с HCV генотип 2; 15% са с HCV генотип 3; 4% са с HCV генотип 4; 59% са мъже; 73% са от бялата раса; 80% не са лекувани за HCV преди това; 13% имат цироза и 65% на изходно ниво са със степен на фиброза F0 или F1; 7% имат CKD стадий 3b; 17% имат CKD стадий 4 и 76% имат CKD стадий 5 (всички на диализа); 84 участници получават 8-седмично лечение, 13 участници получават 12-седмично лечение, а 4 участници получават 16-седмично лечение.

Общата честота на SVR12 е 97% (98/101). Няма нито един пациент с вирусологичен неуспех.

#### Продължителност на трайния вирусологичен отговор

В проучване за дългосрочно проследяване (M13-576), 99,5% (374/376) от възрастните участници, постигнали SVR12 в предходни клинични проучвания с Maviret, поддържат SVR до последната визита за проследяване (медиана на продължителността на проследяване: 35,5 месеца): 100%, 99,6% и 95,8% от участниците, които получават съответно 8, 12 и 16 седмици терапия с Maviret. От 2-та участници, които не поддържат SVR, 1 е с късен рецидив, настъпил 390 дни след терапията с Maviret, а другият участник е получил повторна инфекция с различен HCV генотип.

#### Старческа възраст

Клинични проучвания на Maviret включват 328 пациенти на възраст 65 и над 65 години (13,8% от общия брой на участниците). Честотата на отговор, наблюдавана при пациенти на възраст  $\geq$  65 години, е сходна с тази при пациентите на възраст  $<$  65 години във всички терапевтични групи.

### Педиатрична популация

Ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на Maviret при деца на възраст 3 години до по-малко от 18 години е доказана в открито проучване с две части – DORA Част 1 и Част 2.

DORA Част 1 оценява безопасността и ефикасността на Maviret 300 mg/120 mg (три 100 mg/40 mg филмирани таблетки) за 8 или 16 седмици при 47 юноши на възраст 12 години по-малко от 18 години. Медианата на възрастта е 14 години (диапазон: 12 до 17); 79% са инфектирани с HCV генотип 1, 6% са инфектирани с HCV генотип 2, 9% са инфектирани с HCV генотип 3, 6% са инфектирани с HCV генотип 4; 55% са от женски пол; 11% са чернокожи; 77% са нелекувани за HCV; 23% са лекувани преди с интерферон; при 4% има коинфекция с HIV; нито един няма цироза; средното телесно тегло е 59 kg (диапазон: 32 до 109).

В DORA Част 1 общата честота на SVR12 е 100% (47/47). Нито един от участниците не претърпява вирусологичен неуспех.

DORA Част 2 оценява безопасността и ефикасността на Maviret гранули за 8, 12 или 16 седмици при 80 деца на възраст 3 години до по-малко от 12 години. 18 участника получават първоначална по-ниска доза и 62 участника получават окончателната препоръчителна доза. Медианата на възрастта е 7 години (диапазон: 3 до 11); 73% са инфектирани с HCV генотип 1, 3% са инфектирани с генотип 2, 23% са инфектирани с HCV генотип 3, 3% са инфектирани с HCV генотип 4; 55% са от женски пол; 6% са чернокожи; 97,5% са нелекувани за HCV; 2,5% са лекувани преди с интерферон; при 1% има коинфекция с HIV; нито един няма цироза; средното телесно тегло е 26 kg (диапазон: 13 до 44).

В DORA Част 2 общата честота на SVR12 за участниците, които получават окончателната препоръчителна доза, е 98,4% (61/62). Нито един от участниците, получаващи окончателната препоръчителна доза, не претърпява вирусологичен неуспех. Едно 9-годишно дете с HCV GT3b инфекция, което е получило първоначалната по-ниска доза, има вирусологичен неуспех. Детето има K30R и V31M на изходното ниво и възникнали по време на лечението Y93H при рецидив в NS5A; на изходното ниво или възникнали по време на лечението субституции не се открити в NS3.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на компонентите на Maviret са представени в Таблица 12.

**Таблица 12: Фармакокинетични свойства на компонентите на Maviret при здрави участници**

	Глекапревир	Пибрентасвир
<b>Абсорбция</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> на таблетки	5,0	5,0
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> на гранули	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Влияние на храната (спрямо на гладно) <sup>b</sup> върху таблетки за възрастни	↑ 83 – 163%	↑ 40 – 53%
Влияние на храната (спрямо на гладно) <sup>b</sup> върху гранули	↑ 131 – 168%	↑ 56 – 115%
<b>Разпределение</b>		
% свързан с човешките плазмени протеини	97,5	> 99,9
Съотношение кръв/плазма	0,57	0,62
<b>Биотрансформация</b>		
Биотрансформация	Вторична	няма
<b>Елиминиране</b>		

Основен път на елиминиране	Билиарна екскреция	Билиарна екскреция
$t_{1/2}$ (h) в стационарно състояние	6 – 9	23 – 29
% от дозата, екскретирана в урината <sup>в</sup>	0,7	0
% от дозата, екскретирана във фецеса <sup>в</sup>	92,1 <sup>г</sup>	96,6
<b>Транспорт</b>		
Субстрат на транспортера	P-gp, BCRP и OATP1B1/3	P-gp и не се изключва BCRP

- а. Медиана на  $T_{max}$  след единични дози глекапревир и пибрентасвир при здрави участници.  
б. Средна системна експозиция при прием с храна с умерено и високо съдържание на мазнини.  
в. Приложение на единична доза [<sup>14</sup>C] глекапревир или [<sup>14</sup>C] пибрентасвир при проучвания за баланс на масите.  
г. Оксидативни метаболити или техните странични продукти, отчетени за 26% от радиоактивната доза. Не са наблюдавани метаболити на глекапревир в плазмата.

При пациенти с хронична инфекция с хепатит С без цироза, след 3 дни монотерапия само с глекапревир 300 mg на ден (N = 6) или само с пибрентасвир 120 mg на ден (N = 8), средно геометричните стойности на  $AUC_{24}$  са 13 600 ng. h/ml за глекапревир и 459 ng.h/ml за пибрентасвир. Оценката на фармакокинетичните параметри при използване на популационни фармакокинетични модели е непредвидима поради нелинейността на дозата и кръстосаното взаимодействие между глекапревир и пибрентасвир. Въз основа на популационните фармакокинетични модели за Maviret при пациенти с хроничен хепатит С, стойностите на  $AUC_{24}$  в стационарно състояние за глекапревир и пибрентасвир са съответно 4 800 и 1 430 ng.h/ml при участници без цироза (N = 1 804) и 10 500 и 1 530 ng.h/ml при участници с цироза (N = 280). По отношение на здрави участници (N = 230) изчислените стойностите на  $AUC_{24, ss}$  в популацията са сходни (10% разлика) за глекапревир и 34% по-ниски за пибрентасвир при инфектирани с HCV пациенти без цироза.

#### Линейност/нелинейност

$AUC$  на глекапревир се повишава по начин, който е повече от дозопропорционален модел (при 1 200 mg веднъж дневно има 516 пъти по-висока експозиция от 200 mg веднъж дневно), което може да е свързано с насищане на ъптейк и ефлукс транспортерите.

$AUC$  на пибрентасвир се повишава по начин, който е повече от дозопропорционален модел при дози до 120 mg, (над 10 пъти повишена експозиция при 120 mg веднъж дневно в сравнение с 30 mg веднъж дневно), но показва линейна фармакокинетика при дози  $\geq 120$  mg. Нелинейното повишаване на експозицията <120 mg може да бъде свързано с насищане на ефлуксните транспортери.

Бионаличността на пибрентасвир, когато се прилага едновременно с глекапревир, е 3 пъти по-голяма спрямо пибрентасвир самостоятелно. Глекапревир се влияе в ниска степен от едновременно приложение с пибрентасвир.

#### Фармакокинетика в специални популации

##### *Раса/етническа принадлежност*

Не се налага коригиране на дозата Maviret въз основа на раса или етническа принадлежност.

##### *Пол*

Не се налага коригиране на дозата Maviret въз основа на пола.

### Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата Maviret при пациенти в старческа възраст. Популационният фармакокинетичен анализ при участници с инфекция с HCV показва, че в рамките на анализирания възрастов диапазон (12 до 88-годишни) възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на глекапревир или пибрентасвир.

### Педиатрична популация

При препоръчителните дози според телесното тегло на пациента експозицията на глекапревир и пибрентасвир при деца на възраст от 3 до < 2 години попадат в рамките на диапазона на ефикасна експозиция при възрастни от проучвания 2/3. Maviret се предлага като таблетки за деца на възраст 12 години до по-малко от 18 години или с тегло над 45 kg. Гранулите не са проучени при деца на възраст над 12 години. Таблетките и гранулите не са взаимозаменяеми. Фармакокинетиката на глекапревир и пибрентасвир не е установена при деца на възраст <3 години или с тегло под 12 kg.

### Бъбречни увреждания

AUC на глекапревир и пибрентасвир са увеличени  $\leq 56\%$  при участници без инфекция с HCV със слабо, умерено, тежко или краен стадий на бъбречно увреждане, които не са на диализа, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. AUC на глекапревир и пибрентасвир са подобни при зависими от диализа, неинфектирани с HCV участници на диализа и такива, които не са на диализа ( $\leq 18\%$  разлика). При популационен фармакокинетичния анализ на участници с инфекция с HCV са наблюдавани 86% по-високи AUC за глекапревир и 54% по-високи AUC за пибрентасвир за участници с краен стадий на бъбречно увреждане, на диализа и недиализирани, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Може да се очакват по-големи увеличения, когато бъде отчетена несвързаната концентрация.

Най-общо, промените в експозициите на Maviret при инфектирани участници с HCV с бъбречно увреждане на диализа или не на диализа, не са клинично значими.

### Чернодробни увреждания

При клиничната доза, сравнена с не-HCV инфектирани участници с нормална чернодробна функция, AUC на глекапревир е 33% по-висока при участници с Child-Pugh A, 100% по-висока при участници с Child-Pugh B и се повишава до 11-кратно при участници с Child-Pugh C. AUC на пибрентасвир е сходна при участници с Child-Pugh A, 26% по-висока при участници с Child-Pugh B и 114% по-висока при участници с Child-Pugh C. Може да се очакват по-големи увеличения, когато бъде отчетена несвързаната концентрация.

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че след приложение на Maviret на участници с инфекция с HCV с компенсирана цирроза, експозицията на глекапревир е приблизително 2 пъти по-висока и експозицията на пибрентасвир е подобна на тази при участниците с HCV-инфекция без цирроза. Механизмът за различията в експозицията на глекапревир между пациенти с хроничен хепатит C със или без цирроза е неизвестен.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Глекапревир и пибрентасвир не са генотоксични в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации с използване на лимфоцити от човешка периферна кръв и *in vivo* микронуклеарни анализи на гризачи. Проучвания за канцерогенност с глекапревир и пибрентасвир не са провеждани.

Не се наблюдава ефект върху чифтосването, фертилитета на мъжките или женските животни или ранното ембрионално развитие при гризачи до най-високите изпитвани дози. Системната експозиция (AUC) на глекапревир и пибрентасвир е съответно приблизително 63 и 102 пъти по-висока отколкото експозицията при хора при препоръчителната доза.

При проучвания на репродуктивността при животни не са наблюдавани нежелани реакции при развитието, когато компонентите на Maviret са прилагани поотделно през органогенезата при експозиция до 53 пъти по-висока (плъхове: глекапревир) или 51 и 1,5 пъти по-висока (съответно мишки и зайци, пибрентасвир) от експозицията при хора при препоръчителната доза Maviret. Токсичността при майката (анорексия, по-ниско телесно тегло и по-слабо увеличаване на телесното тегло) с ембриофетална токсичност (увеличение по отношение на постимплантационната загуба и броя резорбции и намаляване в средното тегло на фетуса), изключват възможността за оценка на глекапревир при зайци при клинични експозиции. Няма ефект върху развитието, на който и да е от компонентите, при проучване за пери/постнаталното развитие при гризачи, при които системните експозиции на майката (AUC) на глекапревир и пибрентасвир са приблизително съответно 47 и 74 по-високи спрямо експозицията при хора при препоръчителната доза. Непроменен глекапревир е основният компонент, наблюдаван в млякото на плъхове в период на лактация, без да оказва влияние на малките. Пибрентасвир е единственият компонент, наблюдаван в млякото на плъхове в период на лактация, без да оказва влияние върху малките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на гранулата

Коповидон

Токоферсолан

Пропиленгликол монокаприлат

Колоиден силициев диоксид

Кроскармелоза натрий (само при глекапревир гранули)

Натриев стеарил фумарат

#### Обвивка на гранулата

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид

Макрогол

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Maviret обвити гранули се доставя в сашета от полиетилен терефталат (PET)/алуминий/полиетиленово фолио в картонени опаковки. Всяка картонена опаковка съдържа 28 сашета.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1213/003

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2017 г.  
Дата на последно подновяване: 22 март 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите от филмирани таблетки

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
ГЕРМАНИЯ

или

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
НИДЕРЛАНДИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите от обвити гранули в саше

AbbVie S.r.l.  
S.R. 148 Pontina km 52 SNC  
04011 Campoverde de Aprilia (LT)  
ИТАЛИЯ

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Maviret 100 mg/40 mg филмирани таблетки  
глекапревир/пибрентасвир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg глекапревир и 40 mg пибрентасвир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирани таблетки

84 (4 x 21) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1213/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

мавирет 100 mg/40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Maviret 100 mg/40 mg филмирани таблетки  
глекапревир/пибрентасвир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg глекапревир и 40 mg пибрентасвир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирани таблетки

21 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Изпийте всички 3 таблетки в 1 блистер веднъж дневно с храна

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1213/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

мавирет 100 mg/40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Maviret 100 mg/40 mg таблетки  
глекапревир/пибрентасвир

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie (като лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Maviret 50 mg/20 mg обвити гранули в саше  
глекапревир/пибрентасвир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяко саше съдържа 50 mg глекапревир и 20 mg пибрентасвир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и пропиленгликол. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

обвити гранули

28 сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1213/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

maviret 50 mg/20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Maviret 50 mg/20 mg обвити гранули в саше  
глекапревир/пибрентасвир  
перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

AbbVie (като лого)

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Maviret 100 mg/40 mg филмирани таблетки глекапревир/пибрентасвир (glecaprevir/pibrentasvir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Maviret и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемате Maviret
3. Как да приемате Maviret
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Maviret
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Maviret и за какво се използва

Maviret е антивирусно лекарство, използвано за лечение на възрастни и деца на възраст на и над 3 години с продължителна (хронична) инфекция с хепатит С. Това е инфекциозна болест, причинена от вируса на хепатит С, която засяга черния дроб. Maviret съдържа активните вещества глекапревир и пибрентасвир.

Maviret действа като спира размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. Това позволява инфекцията да бъде елиминирана от организма.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да започнете да приемате Maviret

##### Не приемайте Maviret:

- ако сте алергични към глекапревир, пибрентасвир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежки чернодробни проблеми, различни от хепатит С.
- ако приемате следните лекарства:
  - атазанавир (за инфекция с ХИВ)
  - аторвастатин или симвастатин (за понижаване на холестерола в кръвта)
  - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон (обикновено използвани при епилепсия)
  - дабигатран етексилат (за предотвратяване на образуване на кръвни съсиреци)
  - етинилестрадиол-съдържащи лекарства (като контрацептиви, включително вагинални пръстени, трансдермални пластири и таблетки)
  - рифампицин (за инфекции)
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билково лекарство, използвано при лека депресия).



Не приемайте Maviret, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате Maviret.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, ако страдате от следното, защото Вашия лекар може да поиска да Ви изследва по-подробно:

- чернодробни проблеми, различни от хепатит С
- настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В
- диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на Вашата противодиабетна терапия след започване на лечение с Maviret. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Maviret.

### **Кръвни изследвания**

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Maviret. Това се налага, за да може Вашият лекар да вземе решение:

- дали трябва да приемате Maviret и с каква продължителност
- дали лечението Ви е успешно и Ви е не сте носител на вируса на хепатит С.

### **Деца**

Не давайте това лекарство на деца под 3 годишна възраст или с тегло под 12 kg. Употребата на Maviret при деца на възраст под 3 години или с тегло под 12 kg все още не е проучена.

### **Други лекарства и Maviret**

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате Maviret дали приемате някое от лекарствата, посочени в таблицата по-долу. Може да се наложи лекарят да промени дозата на някое от тези лекарства.

<b>Лекарства, за които трябва да информирате Вашия лекар преди да започнете да приемате Maviret</b>	
<b>Лекарство</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
циклоспорин, такролимус	за потискане на имунната система
дарунавир, ефавиренц, лопинавир, ритонавир	при ХИВ инфекция
дигоксин	при проблеми със сърцето
флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
варфарин и други подобни лекарства*	за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци

\*Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните Ви изследвания, за да провери колко добре може да се съсирва кръвта Ви.

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате Maviret.

### **Бременност и контрацепция**

Ефектите на Maviret по време на бременност не са известни. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство, тъй като употребата на Maviret по време на бременност не се препоръчва. Лекарства за контрацепция, които съдържат етинилестрадиол, не трябва да се употребяват в комбинация с Maviret.

### **Кърмене**

Говорете с Вашия лекар преди да започнете да приемате Maviret, ако кърмите. Не е известно дали двете съставки в Maviret преминават в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Maviret не би трябвало да повлияе върху Вашата способност да шофирате или да използвате инструменти или машини.

### **Maviret съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### Maviret съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Maviret**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Maviret.

Maviret таблетки са предназначени за възрастни, деца на и над 12 години или деца с тегло 45 kg или повече. Maviret обвити гранули са предназначени за деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години и с тегло от 12 kg до 45 kg.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза за възрастни, деца на възраст на и над 12 години или деца с тегло най-малко 45 kg е три таблетки Maviret 100 mg/40 mg, приети заедно веднъж дневно.

Три таблетки в един блистер е дневната доза.

### **Как да приемате**

- Приемайте таблетките с храна.
- Поглъщайте таблетките цели.
- Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките, тъй като това може да повлияе на количеството Maviret в кръвта Ви.

Ако повърнете, след като сте приели Maviret, това може да се отрази върху количеството на Maviret в кръвта Ви. Това може да влоши действието на Maviret.

- Ако повърнете след **по-малко от 3 часа** след приема на Maviret, вземете друга доза.
- Ако повърнете след **повече от 3 часа** след приема на Maviret, не е необходимо да приемате друга доза до следващата Ви доза по график.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Maviret**

Ако случайно приемете повече от препоръчителната доза, веднага се свържете с Вашия лекар или отидете до най-близката болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си, за да покажете на лекаря какво сте взели.

### **Ако сте пропуснали да приемете Maviret**

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако пропуснете доза, изчислете колко време е минало откакто е трябвало да вземете Maviret.

- Ако забележите **в рамките на 18 часа** от времето, в което обичайно приемате Maviret, вземете дозата възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- Ако забележите след **18 или повече часа** от времето, в което обичайно приемате Maviret, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 от 10 души

- чувствате се много уморени (отпадналост)
- главоболие

**Чести:** може да засегнат до 1 от 10 души

- гадене
- диария
- усещане за слабост или липса на енергия (астения)
- повишаване на лабораторния показател за функцията на черния дроб (билирубин)

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- подуване на лицето, устните, езика, гърлото, корема, ръцете или краката

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- сърбеж

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Maviret

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Maviret**

- Активните вещества са глекапревир и пибрентасвир. Всяка таблетка съдържа 100 mg глекапревир и 40 mg пибрентасвир.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: коповидон (тип К 28), витамин Е полиетиленгликол сукцинат, безводен колоиден силициев диоксид, пропиленгликол монокаприлат (тип II), кроскармелоза натрий, натриев стеарилфумарат.
  - Филмово покритие на таблетката: хипромелоза (E464), лактоза монохидрат, титанов диоксид, макрогол 3350, червен железен оксид (E172).

Maviret съдържа лактоза и натрий. Вижте точка 2.

### **Как изглежда Maviret и съдържание на опаковката**

Таблетките Maviret са розови, продълговати, изпъкнали от двете страни (двойноизпъкнали) филмирани таблетки (таблетки) с размери 18,8 mm x 10,0 mm, с вдлъбнато релефно означение „NXT“ от едната страна.

Таблетките Maviret са опаковани в блистери от фолио, всеки от които съдържа по 3 таблетки. Maviret се предлага в опаковки от 84 таблетки като 4 кутии, всяка съдържаща 21 филмирани таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

### **Производител**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

или

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**  
АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**  
AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**  
AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**  
AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**  
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**  
AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**  
AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**  
AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**  
AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**  
AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**  
V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**  
AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**  
AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**  
AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**  
AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**  
AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**  
AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**  
AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**  
AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**  
AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**  
AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**За да чуете или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.**

## Листовка: информация за потребителя

### Maviret 50 mg/20 mg обвити гранули в саше глекапревир/пибрентасвир (glecaprevir/pibrentasvir)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вашето дете информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря или фармацевта на Вашето дете. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Maviret и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Maviret
3. Как да приемате Maviret
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Maviret
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

#### 1. Какво представлява Maviret и за какво се използва

Maviret е антивирусно лекарство, използвано за лечение на деца на възраст на и над 3 години с продължителна (хронична) инфекция с хепатит С. Това е инфекциозна болест, причинена от вируса на хепатит С, която засяга черния дроб. Maviret съдържа активните вещества глекапревир и пибрентасвир.

Maviret действа като спира размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. Това позволява инфекцията да бъде елиминирана от организма.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Maviret

##### Не давайте Maviret ако:

- Вашето дете е алергично към глекапревир, пибрентасвир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).
- Вашето дете има тежки чернодробни проблеми, различни от хепатит С.
- Вашето дете приема следните лекарства:
  - атазанавир (при инфекция с ХИВ)
  - аторвастатин или симвастатин (за понижаване на холестерола в кръвта)
  - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон (обикновено използвани при епилепсия)
  - дабигатран етексилат (за предотвратяване на образуване на кръвни съсиреци)
  - етинилестрадиол-съдържащи лекарства (като контрацептиви, включително вагинални пръстени, трансдермални пластири и таблетки)
  - рифампицин (при инфекции)

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билково лекарство, използвано при лека депресия).

Не давайте Maviret на Вашето дете, ако някое от гореизброените е приложимо. Ако не сте сигурни, говорете с лекаря или фармацевта на Вашето дете, преди да дадете Maviret.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с лекаря на Вашето дете, ако то страда от следните заболявания, защото лекарят може да поиска да изследва Вашето дете по-подробно:

- чернодробни проблеми, различни от хепатит С
- настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В
- диабет. Вашето дете може да се нуждае от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетната терапия след започване на лечение с Maviret. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Maviret.

### **Кръвни изследвания**

Лекарят на Вашето дете ще направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Maviret. Това се налага, за да може Вашият лекар да вземе решение:

- дали Вашето дете трябва да приема Maviret и с каква продължителност
- дали лечението е успешно и Вашето дете не е носител на вируса на хепатит С.

### **Деца на възраст под 3 години**

Не давайте това лекарство на деца под 3 годишна възраст или с тегло под 12 kg. Употребата на Maviret при деца на възраст под 3 години или с тегло под 12 kg все още не е проучена.

### **Други лекарства и Maviret**

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

**Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, преди да дадете Maviret, ако то приема някое от лекарствата, посочени в таблицата по-долу. Може да се наложи лекарят да промени дозата на някое от тези лекарства.**

<b>Лекарства, за които трябва да информирате лекаря на Вашето дете, преди да дадете Maviret</b>	
<b>Лекарство</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
циклоспорин, такролимус	за потискане на имунната система
дарунавир, ефавиренц, лопинавир, ритонавир	при ХИВ инфекция
дигоксин	при проблеми със сърцето
флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
варфарин и други подобни лекарства*	за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци

\*Може да се наложи лекарят на Вашето дете да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре може да се съсирва кръвта на детето Ви.

Ако някое от гореизброените се отнася до Вашето дете (или не сте сигурни), говорете с лекаря или фармацевта на Вашето дете, преди да започнете да давате Maviret.



### **Maviret съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вашето дете има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да дадете този лекарствен продукт.

### **Maviret съдържа пропиленгликол**

Това лекарство съдържа 4 mg пропиленгликол във всяко саше.

### **Maviret съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Maviret**

Винаги давайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете. Maviret обвити гранули са предназначени за деца на възраст от 3 години до по-малко от 12 години и с тегло от 12 kg до 45 kg. Maviret таблетки е предназначен за възрастни, деца на и над 12 години, или деца с тегло 45 kg или повече.

Лекарят на Вашето дете ще Ви каже колко дълго Вашето дете трябва да приема Maviret.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза за деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години е базирана на тяхното телесно тегло, както е показано в таблицата по-долу.

<b>Тегло на детето (kg)</b>	<b>Брой сашета веднъж дневно</b>
От 12 до по-малко от 20 kg	3 сашета
От 20 до по-малко от 30 kg	4 сашета
От 30 до по-малко от 45 kg	5 сашета

За деца с тегло 45 kg или повече говорете с лекаря на Вашето дете относно даването на таблетки Maviret.

### **Как да приемате Maviret**

- Давайте Maviret веднъж дневно точно преди или след лека закуска или хранене.
- Смесете всички гранули в сашето с малко количество от препоръчителната храна и глътнете. Гранулите не трябва да се разтрошават или дъвчат (вижте „Указания за употреба“ за списъка на препоръчителните храни).
- Не давайте Maviret гранули през сонда за хранене.

Ако Вашето дете повърне, след като приеме Maviret, това може да се отрази върху количеството на Maviret в кръвта. Това може да влоши действието на Maviret.

- Ако то повърне **по-малко от 3 часа** след приема на Maviret, дайте друга доза.
- Ако то повърне **повече от 3 часа** след приема на Maviret, не е необходимо да давате друга доза до следващата доза по график.

### **Ако то е приело повече от необходимата доза Maviret**

Ако то случайно е приело повече от препоръчителната доза, веднага се свържете с лекаря на Вашето дете или незабавно отидете до най-близката болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си, за да можете да покажете на лекаря какво е взело Вашето дете.

### **Ако сте пропуснали да дадете Maviret**

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако Вашето дете е пропуснало доза, изчислете колко време е минало откакто е трябвало да вземе Maviret.

- Ако забележите **в рамките на 18 часа** от времето, в което обичайно Вашето дете приема Maviret, дайте дозата възможно най-скоро. След това дайте следващата доза в обичайното време.
- Ако забележите след **18 или повече часа** от времето, в което обичайно Вашето дете приема Maviret, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря или фармацевта на Вашето дете.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 от 10 души

- чувствате се много уморени (отпадналост)
- главоболие

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- неразположение (гадене)
- диария
- усещане за слабост или липса на енергия (астения)
- повишаване на лабораторния показател за функцията на черния дроб (билирубин)

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- подуване на лицето, устните, езика, гърлото, корема, ръцете или краката

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- сърбеж

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Maviret

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Maviret**

- Активни вещества: глекапревир и пибрентасвир. Всяко саше съдържа 50 mg глекапревир и 20 mg пибрентасвир.
- Други съставки:
- коповидон, токоферсолан, пропиленгликол монокаприлат, колоиден силициев диоксид, кроскармелоза натрий (само в глекапревир гранули), натриев стеарил фумарат, хипромелоза (E464), лактоза монохидрат, титанов диоксид, макрогол, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)

Maviret съдържа лактоза, пропиленгликол и натрий. Вижте точка 2.

### **Как изглежда Maviret и съдържание на опаковката**

Maviret обвити гранули се доставя в сашета от полиестер/алуминий/полиетиленово фолио в картонени опаковки. Всяка картонена опаковка съдържа 28 сашета. Всяко саше съдържа розови и жълти гранули.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

### **Производител**

AbbVie S.r.l.  
S.R. 148 Pontina km 52 SNC  
04011 Campoverde di Aprilia (LT)  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

За да изслушате или поискате копие на тази листовка в <Брайл>, <едър печат> или <аудио>, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

## 7. Указания за употреба

Моля, прочетете цялата точка 7, преди да използвате Maviret гранули в сашета.

### Стъпка 1. Вземете броя сашета според предписанието от лекаря на Вашето дете

Тегло на детето (kg)	Брой сашета веднъж дневно	Количество храна (приблизително)
От 12 до по-малко от 20 kg	3 сашета	Около 1 – 2 чаени лъжички (5 – 10 ml) от препоръчителната храна, посочена в стъпка 2
От 20 до по-малко от 30 kg	4 сашета	
От 30 до по-малко от 45 kg	5 сашета	

За деца с тегло 45 kg или повече говорете с лекаря на Вашето дете относно даването на таблетки Maviret.

Не давайте повече от 5 сашета.

### Стъпка 2. Изберете подходяща храна, която да смесите с Maviret гранули

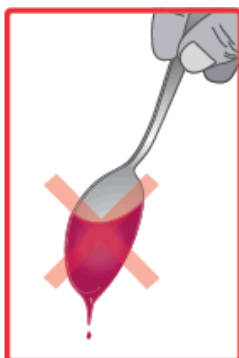
Подходящата храна трябва да се задържа на лъжицата. Тя трябва да е мека, с ниско съдържание на вода и да може да се гълта, без да се дъвче.



Примери за препоръчани храни:

- ✓ кисело мляко
- ✓ крема/меко сирене
- ✓ фъстъчено масло
- ✓ шоколадово-лешников крем за мазане
- ✓ гъст конфитюр
- ✓ друга храна, която се задържа на лъжицата

Забележка: в допълнение към храната, използвана за смесване на гранулите, Maviret също така трябва да се приема по същото време или веднага след храна или лека закуска. Храната, използвана за смесване на гранулите, не заменя храната или леката закуска за приемане с Maviret. **Не** използвайте храна, която капе от лъжицата, тъй като лекарството може да се разтвори бързо, да има горчив вкус и да стане по-малко ефективно. **Не** използвайте храна, към която Вашето дете е алергично.



Пример за храни, които да **не** използвате:

- ✗ течности или водниста храна
- ✗ ябълково пюре
- ✗ храна или течност, която е загрята или замразена
- ✗ хляб или други храни, които трябва да се дъвчат
- ✗ млека, различни от кисело мляко
- ✗ бебешки храни
- ✗ храни, които капят от лъжицата

За повече информация относно подходящите храни, се свържете с лекаря или фармацевта на Вашето дете.

### Стъпка 3. Съберете материалите



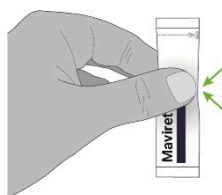
Поставете върху чиста повърхност:

- Кутия със сашетата в нея
- Мека храна
- Купа, която да се използва за смесване
- Чаена лъжичка
- Ножица



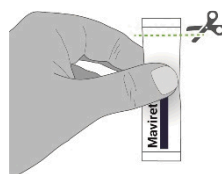
### Стъпка 4. Измерете храната

- Поставете малко количество (1 – 2 чаени лъжички или 5 – 10 ml) мека храна в купата.
- Гранулите в сашетата са много малки, затова поставете храната в купата, за да останат в нея.



### Стъпка 5. Пригответе сашето

- Потърсете пунктираната линия на сашето, за да намерите горния край.
- Дръжте сашето изправено нагоре и почукайте по горната част на сашето. Продължете да почуквате, докато гранулите вътре паднат на дъното.
- Опипайте горната част на сашето внимателно, за да се уверите, че всички гранули са в долната част.



### Стъпка 6. Срежете горната част на сашето

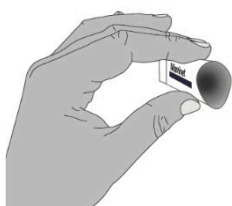
- Стиснете сашето в центъра, над гранулите вътре.
- Използвайте ножица, за да отрежете изцяло горната част на сашето.

Внимавайте: гранулите са много малки и лесно могат да изпаднат.



### Стъпка 7. Изсипете сашето

- Уверете се, че сашето е напълно отворено.
- Внимателно изсипете всички гранули (розови и жълти) от сашето в купата с храна.
- Почукайте сашето, за да излязат всички гранули.
- Повторете за всяко саше за дневната доза на Вашето дете.



### Стъпка 8. Проверете сашето

Погледнете вътре в сашето, за да се уверите, че няма останали гранули вътре.

**Не** оставяйте никакви гранули вътре, тъй като лекарството няма да действа толкова добре, колкото при приемане на цялата доза.

### Стъпка 9. Смесване



- Използвайте чаената лъжичка, за да разбъркате внимателно гранулите в храната.
- **Не** разтрошавайте гранулите. Ако гранулите бъдат разтрошени, те ще имат горчив вкус.
- **Не** съхранявайте сместа, дайте я на Вашето дете незабавно.

Ако не се даде в рамките на 5 минути, сместа може да има горчив вкус. Ако не се даде в рамките на 15 минути, лекарството може да е по-малко ефективно. Изхвърлете и започнете отново.

### Стъпка 10. Даване на лекарството



- Вземете малко количество от сместа с чаената лъжичка.
- Уверете се, че Вашето дете е глътнало сместа, без да я дъвче.
- Повторете, докато Вашето дете приеме цялата смес.
- Ако има останали гранули, добавете още храна и смесете. След това завършете дозата.
- Уверете се, че Вашето дете е приело цялата доза от лекарството.

**⚠** Ако Вашето дете пропусне доза, вижте точка 3 „Как да приемате Maviret“ за допълнителна информация.

### Стъпка 11. Потвърждаване на дозата за следващия ден



Проверете, за да се уверите, че има достатъчно сашета за следващата доза Maviret на Вашето дете.

За замяна на сашета или повторно изпълнение на рецептата се свържете с лекаря или фармацевта на Вашето дете.