

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **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 лактоза 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 юноши на възраст от 12 до <18 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 и юноши на възраст от 12 до <18 години*

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 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.

#### *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 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*

Не се налага корекция на дозата Maviret при юноши на възраст от 12 до <18 години (вж. точки 5.1 и 5.2). Безопасността и ефикасността на Maviret при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

### 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 естрадиол-съдържащи продукти, силни P-gp и CYP3A индуктори (например 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

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 галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **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-транспортращ 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, есикарбазепин, 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.

**Таблица 3: Взаимодействие между Maviret и други лекарствени продукти**

Лекарствен продукт според терапевтична област/възможен механизъм на взаимодействие	Ефект върху нивата на лекарствените 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	$\uparrow$ валсатран	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Не се налага коригиране на дозата.

(Инхибиране на ОАТР1В1/3)					
<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  (Инхибиране на ОАТР1В1/3)	↑ глекапревир	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Противопоказано е едновременното приложение (вж. точка 4.3).
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Рифампицин 600 mg веднъж дневно <sup>a</sup>  (Индукция на P- gp/BCRP/CYP3A)	↓ глекапревир	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ пибрентасвир	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
<b>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)	Противопоказано е едновременното приложение на Maviret с 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
	↑ норелгестромин	↔	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)	

					контрацептивен прогестаген.
<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/емтрицитабин/тенофовир дизопростил 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 дизопростил фумарат.
	Ефектът на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопростил 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/кобицистат/емтрицитабин/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/ритонавир 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 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ 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 OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ 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 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 на ден и дозата розувастатин не трябва да надвишава 5 mg на ден.
Розувастатин 5 mg веднъж дневно  (Инхибиране на OATP1B1/3, BCRP)	↑ розувастатин	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
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 ДАА.

<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.
	↑ пибрентасвир	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Циклоспорин 400 mg единична доза	↑ глекапревир	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Комбинирането на Maviret с такролимус трябва да бъде прилагано с повишено внимание. Очаква се повишаване на експозицията на такролимус. Следователно се препоръчва терапевтичен мониторинг на такролимус и дозата такролимус да се коригира съответно.
	↑ пибрентасвир	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Такролимус 1 mg единична доза  (CYP3A4 и P-gp 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 мониторинг на такролимус и дозата такролимус да се коригира съответно.
	глекапревир	↔	↔	↔	
	пибрентасвир	↔	↔	↔	
<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.
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Омепразол 40 mg веднъж дневно (1 час преди закуска)	↓ глекапревир	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ пибрентасвир	↔	↔	--	
Омепразол	↓ глекапревир	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	

40 mg веднъж дневно (вечер без храна)	↔ 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

- Влияние на рифампицин върху глекапревир и пибрентасвир 24 часа след последната доза рифампицин.
- Съобщава се за влияние на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.
- 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, бупренопфин, 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 ембрионално-фетална 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

Оценката на безопасността на Maviret при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза), лекувани в продължение на 8, 12 или 16 седмици, се основава на проучвания за разрешаване за употреба фаза 2 и 3, при които са оценени приблизително 2 300 пациенти. Най-често съобщаваната нежелана реакция (с честота  $\geq 10\%$ ) е 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.

#### **Таблично обобщение на нежеланите реакции**

Следните нежелани реакции са установени при пациенти, лекувани с Maviret. 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**

Честота	Нежелана реакция
<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	отпадналост
Чести	астения

#### 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 в EXPEDITION-4 (n=104) и EXPEDITION-5 (n=101). Най-честите нежелани реакции при пациенти с тежко бъбречно увреждане са сърбеж (17%) и отпадналост (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 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%), отпадналост (16%), гадене (8%) и сърбеж (7%).

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

Общият профил на безопасност при 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: директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AP57  
глекапревир и пибрентасвир

## 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<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 5.

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

HCV 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 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 понижават 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 понижават чувствителността към пибрентасвир 24 пъти в сравнение с активността на пибрентасвир в реплика на генотип 3a.

## *В клинични проучвания*

### Проучвания при 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 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 пациенти, 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 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, 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 7 обобщава клиничните проучвания, проведени с Maviret, при пациенти 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 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>б</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>в</sup>	Maviret 8 седмици (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>е</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 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>е</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 3б, 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>Пациенти, лекувани с NS5A инхибитор и/или PI със или без цироза</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>з</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 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>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. Включва 33 пациенти, 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-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 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 пациенти с инфекции генотип 1, 2, 4, 5 и 6, които са получили лечение с препоръчителната продължителност (сборни данни от ENDURANCE-1<sup>б</sup>, SURVEYOR-1, -2 и EXPEDITION-1, 2<sup>в</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>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 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>б</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, непоследени 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 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 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 пациенти без цироза), EXPEDITION-8 (нелекувани пациенти с цироза) и SURVEYOR-2 Част 3 (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>а</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Друго <sup>б</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 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>а</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 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 3б

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 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 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 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 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.

#### *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.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с глекапревир/пибрентасвир в една или повече подгрупи на педиатричната популация от 3 години до под 12 години при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

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

	<b>Глекапревир</b>	<b>Пибрентасвир</b>
<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>		
Метаболизъм	вторичен	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 ≥ 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/тегло*

Не се налага коригиране на дозата Maviret въз основа на пол или телесно тегло.

##### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата 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 юноши на възраст 12 години или по-големи. 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. Фармакокинетиката на глекапревир и пибрентасвир не е установена при педиатрични пациенти на възраст <12 години.

##### *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 компенсирана 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**

36 месеца

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

PVC/PE/PC/TFE блистерни опаковки от алуминиево фолио.  
Една опаковка съдържа 84 (4 x 21) 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.

## **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>

## **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**

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
ГЕРМАНИЯ

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
НИДЕРЛАНДИЯ

## **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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)**

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 при всички следващи съгласувани 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).

- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p><u>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS):</u>            За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином свързан с Maviret, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, въз основа на одобрен протокол.            Окончателният доклад от проучването трябва да се подаде до:</p>	<p>второ тримесечие 2023 г.</p>

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

## **A. 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 АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. 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 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

**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 АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. 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

**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**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Maviret 100 mg/40 mg филмирани таблетки

глекапревир/пибрентасвир  
(glecaprevir/pibrentasvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**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 юноши (от 12 години до под 18 години) с продължителна („хронична“) инфекция с хепатит С (инфекциозна болест, причинена от вируса на хепатит С, която засяга черния дроб). То 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 съсиреци в кръвта)
  - етинил естрадиол-съдържащи лекарства (като контрацептиви, включително вагинални пръстени и таблетки)

- рифампицин (за инфекции)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), (билка, използвана при слаба 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 противодиабетните Ви лекарства 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 Вие не сте носител на вируса на хепатит С.

### Деца

Не давайте това лекарство на деца под 12 години. Употребата на Maviret при деца на възраст под 12 години 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 съсиреци в кръвта

\*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, говорете с него преди да започнете да приемате това лекарство.

## **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.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза за възрастни и юноши (от 12 до <18 години) 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.
- Погълчайте таблетките цели.
- Не дъвчете, не натрошавайте или 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 приемайте двойна доза (две дози през много малък интервал от време).

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 (повдигане)
- диария
- усещане за слабост или липса на енергия (астения)

**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 „EXP“.

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 (Е464), лактоза монохидрат, титанов диоксид, макрогол 3350, червен железен оксид (Е172).

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

Таблетките Maviret са розови, продълговати, изпъкнали от двете страни (двойноизпъкнали) филмирани 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 и производител**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

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

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Тел/Тел: +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  
Тел/Тел: +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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**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**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Polska**

AbbVie Polska 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**

AbbVie Ltd  
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.**