

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Maviret 100 mg/40 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg glekaprevira i 40 mg pibrentasvira.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,48 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta dimenzija 18,8 mm x 10,0 mm, s utisnutom oznakom „NXT” na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Maviret je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Maviret treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s HCV infekcijom.

#### Doziranje

*Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina*

Preporučena doza lijeka Maviret je 300 mg/120 mg (tri tablete od 100 mg/40 mg odjednom), primijenjena peroralno jedanput na dan, s hranom (vidjeti dio 5.2).

Preporučena trajanja liječenja lijekom Maviret u bolesnika s HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 i kompenziranom bolešću jetre (s cirozom ili bez nje) navedena su u Tablici 1 i Tablici 2.

**Tablica 1: Preporučeno trajanje liječenja lijekom Maviret u bolesnika koji prethodno nisu primali terapiju za HCV**

Genotip	Preporučeno trajanje liječenja	
	Bez ciroze	S cirozom
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tjedana	8 tjedana

**Tablica 2: Preporučeno trajanje liječenja lijekom Maviret u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodnu terapiju kombinacijom peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir ili sofosbuvir + ribavirin**

Genotip	Preporučeno trajanje liječenja	
	Bez ciroze	S cirozom
GT 1, 2, 4-6	8 tjedana	12 tjedana
GT 3	16 tjedana	16 tjedana

Za informacije o bolesnicima koji nisu uspješno odgovorili na prethodnu terapiju inhibitorom NS3/4A i/ili NS5A, vidjeti dio 4.4.

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Maviret, propisanu dozu može uzeti unutar 18 sati nakon trenutka kada ju je trebao uzeti. Ako je od vremena kada se Maviret obično uzima prošlo više od 18 sati, propuštena doza **ne smije** se uzeti, a sljedeću dozu bolesnik treba uzeti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnicima treba napomenuti da ne smiju uzeti dvostruku dozu.

Ako bolesnik povrati unutar 3 sata nakon primjene doze, treba uzeti dodatnu dozu lijeka Maviret. Ako bolesnik povrati više od 3 sata nakon primjene doze, ne treba uzeti dodatnu dozu lijeka Maviret.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije, uključujući bolesnike na dijalizi (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). Primjena lijeka Maviret ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), a kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Bolesnici s jetrenim ili bubrežnim presatkom*

U primatelja jetrenog ili bubrežnog presatka, s cirozom ili bez nje, ocijenjeno je i preporučuje se liječenje u trajanju od 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). U bolesnika zaraženih genotipom 3 koji su prethodno liječeni kombinacijom peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir ili sofosbuvir + ribavirin treba razmotriti liječenje u trajanju od 16 tjedana.

#### *Bolesnici s istodobnom HIV-1 infekcijom*

Slijediti preporuke za doziranje navedene u Tablicama 1 i 2. Za preporuke za doziranje kod istodobne primjene s antiviroticima za liječenje HIV-a vidjeti dio 4.5.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka Maviret u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnicima treba napomenuti da tablete progutaju cijele, s hranom, te da ih ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti jer to može promijeniti bioraspoloživost djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže atazanavir, atorvastatinom, simvastatinom, dabigatraneteksilatom, lijekovima koji sadrže etinilestradiol, snažnim induktorima P-gp-a i CYP3A (npr. rifampicinom, karbamazepinom, gospinom travom (*Hypericum perforatum*), fenobarbitalom, fenitoinom i primidonom) (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), od kojih su neki imali smrtni ishod. Prije početka liječenja u svih bolesnika treba napraviti probir na HBV. U bolesnika s istodobnom HBV/HCV infekcijom postoji rizik od reaktivacije HBV-a pa ih stoga treba nadzirati i liječiti u skladu s važećim kliničkim smjernicama.

#### Oštećenje jetrene funkcije

Primjena lijeka Maviret ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), a kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Bolesnici koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje režimom koji je sadržavao inhibitor NS5A i/ili NS3/4A

U ispitivanjima MAGELLAN-1 i B16-439 ispitivani su bolesnici zaraženi virusom genotipa 1 (i vrlo mali broj bolesnika zaraženih virusom genotipa 4) koji nisu uspješno odgovorili na prethodne režime liječenja koji mogu uzrokovati rezistenciju na glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 5.1). U skladu s očekivanjima, rizik od neuspjeha bio je najveći u bolesnika koji su bili izloženi lijekovima iz obje skupine. Nije utvrđen algoritam rezistencije na temelju kojega bi se mogao predvidjeti rizik od neuspjeha liječenja prema početnoj rezistenciji. U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodne režime liječenja, pri ponovnom liječenju, sada s glekaprevirom/pibrentasvirom u ispitivanju MAGELLAN-1 općenito je utvrđeno akumuliranje rezistencije na obje skupine lijekova. Za bolesnike zaražene virusom genotipa 2, 3,5 ili 6 nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju. Maviret se ne preporučuje za ponovno liječenje bolesnika koji su prethodno bili izloženi inhibitorima NS3/4A i/ili inhibitorima NS5A.

#### Interakcije između lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena s nekolicinom lijekova, kako je detaljno navedeno u dijelu 4.5.

#### Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirotikom, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirotikom treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirotikom.

## Laktoza

Maviret sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Mogući utjecaj lijeka Maviret na druge lijekove

Glekaprevir i pibrentasvir inhibiraju P-glikoprotein (P-gp), protein koji uzrokuje otpornost raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) te polipeptidni prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1/3. Istodobna primjena s lijekom Maviret može povisiti plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati P-gp-a (npr. dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP-a (npr. rosuvastatin) ili prijenosnika OATP1B1/3 (npr. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Za specifične preporuke vezane za interakcije s osjetljivim supstratima P-gp-a, BCRP-a i OATP1B1/3 vidjeti Tablicu 3. Kod primjene drugih supstrata P-gp-a, BCRP-a ili OATP1B1/3 možda će biti potrebna prilagodba doze.

Glekaprevir i pibrentasvir slabi su inhibitori enzima citokroma P450 (CYP) 3A i uridin-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 *in vivo*. Nisu primijećena klinički značajna povećanja izloženosti osjetljivim supstratima CYP3A (midazolam, felodipin) ili UGT1A1 (raltegravir) kada su se primjenjivali istodobno s lijekom Maviret.

I glekaprevir i pibrentasvir inhibiraju pumpu za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) *in vitro*.

Ne očekuje se značajna inhibicija CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2K.

### Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom Maviret može doći do promjene jetrene funkcije, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalized Ratio*, INR).

### Mogući utjecaj drugih lijekova na Maviret

#### *Primjena sa snažnim induktorima P-gp-a/CYP3A*

Lijekovi koji su snažni induktori P-gp-a i CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin i primidon) mogli bi značajno sniziti plazmatske koncentracije glekaprevira ili pibrentasvira te dovesti do smanjenja terapijskog učinka lijeka Maviret ili gubitka virološkog odgovora. Istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Maviret je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijeka Maviret s lijekovima koji su umjereni induktori P-gp-a/CYP3A može sniziti plazmatske koncentracije glekaprevira i pibrentasvira (npr. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakaftor, krizotinib). Istodobna primjena s umjerenim induktorima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Glekaprevir i pibrentasvir supstrati su efluksnih prijenosnika P-gp-a i/ili BCRP-a. Glekaprevir je i supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari OATP1B1/3. Istodobna primjena lijeka Maviret s lijekovima koji inhibiraju P-gp i BCRP (npr. ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) može usporiti eliminaciju glekaprevira i pibrentasvira te tako povećati plazmatsku izloženost antiviruscima. Lijekovi koji inhibiraju OATP1B1/3 (npr. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) povisuju sistemske koncentracije glekaprevira.

## Utvrđene i druge moguće interakcije između lijekova

U Tablici 3 navodi se omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (interval pouzdanosti od 90%) učinka na koncentraciju lijeka Maviret i nekih čestih istodobno primjenjivanih lijekova. Smjer strelice označava smjer promjene izloženosti ( $C_{max}$ , AUC i  $C_{min}$ ) glekapreviru, pibrentasviru i istodobno primijenjenom lijeku ( $\uparrow$  = povećanje (više od 25%),  $\downarrow$  = smanjenje (više od 20%),  $\leftrightarrow$  = nema promjene (smanjenje za najviše 20% ili povećanje za najviše 25%)). Ovaj popis nije konačan.

**Tablica 3: Interakcije između lijeka Maviret i drugih lijekova**

Lijekovi prema terapijskim područjima/ mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijeka	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinički komentari
<b>BLOKATORI RECEPTORA ANGIOTENZINA II</b>					
Losartan jednokratna doza od 50 mg	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	$\uparrow$ losartan karboksilatna kiselina	2,18 (1,88; 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan jednokratna doza od 80 mg  (inhibicija OATP1B1/3)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>ANTIARITMICI</b>					
Digoksin jednokratna doza od 0,5 mg  (inhibicija P-gp-a)	$\uparrow$ digoksin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Preporučuje se oprez i praćenje terapijskih koncentracija digoksina.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>					
Dabigatraneteksilat jednokratna doza od 150 mg  (inhibicija P-gp-a)	$\uparrow$ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>ANTIKONVULZIVI</b>					
Karbamazepin 200 mg dvaput na dan  (indukcija P-gp-a/CYP3A)	$\downarrow$ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Istodobna primjena može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Maviret te je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	$\downarrow$ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoin, fenobarbital, primidon	Interakcija nije ispitivana. Očekivano: $\downarrow$ glekaprevir i $\downarrow$ pibrentasvir				
<b>ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI</b>					
Rifampicin jednokratna doza od 600 mg  (inhibicija OATP1B1/3)	$\uparrow$ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	$\leftrightarrow$ pibrentasvir	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	--	
Rifampicin 600 mg jedanput na dan <sup>a</sup>	$\downarrow$ glekaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	

(indukcija P-gp-a/BCRP-a/CYP3A)	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>LIJEKOVI KOJI SADRŽE ETINILESTRADIOL</b>					
Etinilestradiol (EE)/norgestimat 35 µg/250 µg jedanput na dan	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Istodobna primjena lijeka Maviret s lijekovima koji sadrže etinilestradiol kontraindicirana je zbog povišenja vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.3). Nije potrebno prilagođavati dozu kod istodobne primjene s levonorgestrelom, noretindronom ili norgestimatom kao kontraceptivnim progestagenom.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg jedanput na dan	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>BILJNI LIJEKOVI</b>					
Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (indukcija P-gp-a/CYP3A)	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ glekaprevir i ↓ pibrentasvir				Istodobna primjena može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Maviret te je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg jedanput na dan <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Istodobna primjena s atazanavirom kontraindicirana je zbog rizika od povišenja vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg jedanput na dan	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Istodobna primjena s darunavirom se ne preporučuje.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksilfumarat 600/200/300 mg jedanput na dan	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Istodobna primjena s efavirenzom može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Maviret i stoga se ne preporučuje. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s tenofovir-dizoproksilfumaratom.
	Učinak kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksilfumarat na glekaprevir i pibrentasvir nije izravno kvantitativno mjeren u ovom ispitivanju, no izloženosti glekapreviru i pibrentasviru bile su značajno niže nego u povijesnim kontrolama.				
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	

tenofoviralfenamid  (inhibicija P-gp-a, BCRP-a i OATP-a kobicistatom, inhibicija OATP-a elvitegravinom)	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Istodobna primjena se ne preporučuje.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dvaput na dan  (inhibicija UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HCV INFEKCIJE</b>					
Sofosbuvir jednokratna doza od 400 mg  (inhibicija P-gp-a/BCRP-a)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>					
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan  (inhibicija OATP1B1/3, P-gp-a, BCRP-a, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Istodobna primjena s atorvastatinom i simvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Simvastatin 5 mg jedanput na dan  (inhibicija OATP1B1/3, P-gp-a, BCRP-a)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinska kiselina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg jedanput na dan  (inhibicija OATP1B1/3, P-gp-a, BCRP-a)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Istodobna primjena se ne preporučuje. U slučaju primjene lovastatina, njegova doza ne smije biti veća do 20 mg/dan, a bolesnike treba nadzirati.
	↑ lovastatinska kiselina	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg jedanput na dan  (inhibicija OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Preporučuje se oprez. Doza pravastatina ne smije biti veća od 20 mg na dan, dok doza rosuvastatina ne smije biti veća od 5 mg na dan.
Rosuvastatin 5 mg jedanput na dan  (inhibicija OATP1B1/3, BCRP-a)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	



Fluvastatin Pitavastatin	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ fluvastatin i ↑ pitavastatin			Vjerojatno će doći do interakcija s fluvastatinom i pitavastatinom te se tijekom istodobne primjene preporučuje oprez. Na početku liječenja direktno djelujućim antivirusicima preporučuje se primjena niske doze.	
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>					
Ciklosporin jednokratna doza od 100 mg	↑ glekaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Primjena lijeka Maviret ne preporučuje se u bolesnika kojima trebaju stabilne doze ciklosporina > 100 mg na dan. Ako nije moguće izbjeći ovu kombinaciju te ako njezina korist nadilazi rizik, može se razmotriti istodobna primjena ovih lijekova uz pažljivo kliničko praćenje.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciklosporin jednokratna doza od 400 mg	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	Ako nije moguće izbjeći ovu kombinaciju te ako njezina korist nadilazi rizik, može se razmotriti istodobna primjena ovih lijekova uz pažljivo kliničko praćenje.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus jednokratna doza od 1 mg  (inhibicija CYP3A4 i P-gp-a)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Maviret u kombinaciji s takrolimusom treba primjenjivati uz oprez. Očekuje se porast izloženosti takrolimusu. Stoga se preporučuje terapijsko praćenje koncentracija takrolimusa te odgovarajuća prilagodba njegove doze.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORI PROTONSKE PUMPE</b>					
Omeprazol 20 mg jedanput na dan  (povišenje želučanog pH)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jedanput na dan (1 sat prije doručka)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jedanput na dan (navečer, bez hrane)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

<b>ANTAGONISTI VITAMINA K</b>		
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitivana.	Kod primjene svih antagonista vitamina K preporučuje se pažljivo praćenje INR-a zbog promjena jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom Maviret.

- a. Učinak rifampicina na glekaprevir i pibrentasvir 24 sata nakon posljednje doze rifampicina.  
 b. Naveden je učinak atazanavira i ritonavira na prvu dozu glekaprevira i pibrentasvira.  
 c. U ispitanika s HCV infekcijom i presatkom organa koji su primali medijan doze ciklosporina od 100 mg na dan, izloženost glekapreviru povećala se 2,4 puta u odnosu na one koji nisu primali ciklosporin.

Provedena su dodatna ispitivanja interakcija između lijekova, koja nisu ukazala na klinički značajne interakcije lijeka Maviret sa sljedećim lijekovima: abakavirom, amlodipinom, buprenorfinom, kofeinom, dekstrometorfanom, dolutegravirom, emtricitabinom, felodipinom, lamivudinom, lamotriginom, metadonom, midazolamom, naloksonom, noretindronom ili drugim kontraceptivima koji sadrže samo progestin, rilpivirinom, tenofoviralafenamidom i tolbutamidom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni glekaprevira ili pibrentasvira u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja primjene glekaprevira ili pibrentasvira u štakora/miševa ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju. Kod primjene glekaprevira u kunića primijećena je toksičnost za majku povezana s gubitkom embrija/fetusa, zbog čega u toj vrsti nije bilo moguće ocijeniti glekaprevir pri kliničkim razinama izloženosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena lijeka Maviret u trudnoći.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se glekaprevir ili pibrentasvir u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se glekaprevir i pibrentasvir izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Maviret, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku glekaprevira i/ili pibrentasvira na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke glekaprevira ili pibrentasvira na plodnost pri razinama izloženosti većima od onih koje se postižu u ljudi nakon primjene preporučene doze (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Maviret ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena sigurnosti lijeka Maviret u ispitanika s kompenziranom bolešću jetre (s cirozom ili bez nje) koji su liječeni 8, 12 ili 16 tjedana temelji se na registracijskim ispitivanjima lijeka faze 2 i 3, u kojima je ocijenjeno približno 2300 ispitanika. Najčešće prijavljene nuspojave (incidencija  $\geq 10\%$ ) bile su glavobolja i umor. Ozbiljne nuspojave (prolazni cerebralni ishemijski napadaj) zabilježene su u manje od 0,1% ispitanika liječenih lijekom Maviret. Udio ispitanika liječenih lijekom Maviret koji su trajno prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio je 0,1%. Sveukupno su vrsta i težina nuspojava u ispitanika s cirozom bile usporedive s onima opaženima u ispitanika bez ciroze.

### **Tablični prikaz nuspojava**

U bolesnika liječenih lijekom Maviret utvrđene su sljedeće nuspojave. Nuspojave u nastavku razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 4: Nuspojave utvrđene kod primjene lijeka Maviret**

Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Manje često	angioedem
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	proljevanje, mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Nepoznato	pruritus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Vrlo često	umor
Često	astenija

### Opis odabranih nuspojava

*Nuspojave u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, uključujući ispitanike na dijalizi*  
Sigurnost lijeka Maviret u ispitanika s kroničnom bubrežnom bolešću (uključujući ispitanike na dijalizi) te kroničnom HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 i kompenziranom bolešću jetre (s cirozom ili bez nje) ocijenjena je u ispitivanjima EXPEDITION-4 (n=104) i EXPEDITION-5 (n=101). Najčešće nuspojave u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije bile su pruritus (17%) i umor (12%) u ispitivanju EXPEDITION-4 te pruritus (14,9%) u ispitivanju EXPEDITION-5.

### *Nuspojave u ispitanika s jetrenim ili bubrežnim presatkom*

Sigurnost lijeka Maviret ocijenjena je nakon transplantacije u 100 primatelja jetrenog ili bubrežnog presatka s kroničnom HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4 ili 6 bez ciroze (MAGELLAN-2). Sveukupan sigurnosni profil u primatelja presadaka bio je usporediv s onim opaženim u ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanjima faze 2 i 3. Nuspojave opažene u 5% ili više ispitanika koji su primali Maviret tijekom 12 tjedana bile su glavobolja (17%), umor (16%), mučnina (8%) i pruritus (7%).

### *Sigurnost u bolesnika s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom*

Sveukupan sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom (ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2) bio je usporediv s onim opaženim u bolesnika koji su imali samo HCV infekciju.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost lijeka Maviret u adolescenata s HCV infekcijom genotipa 1-6 temelji se na podacima iz otvorenog ispitivanja faze 2/3 koje je uključivalo 47 ispitanika u dobi od 12 do  $< 18$  godina liječenih

lijekom Maviret tijekom 8 do 16 tjedana (DORA-1. dio). Opažene nuspojave bile su usporedive s onima opaženima u kliničkim ispitivanjima lijeka Maviret u odraslih.

#### Povišenja serumskih vrijednosti bilirubina

U 1,3% ispitanika primijećena su povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina najmanje 2 puta iznad gornje granice normale (GGN), koja su povezana s inhibicijom prijenosnika i metabolizma bilirubina posredovanom glekaprevirom. Povišenja vrijednosti bilirubina bila su asimptomatska i prolazna te su se obično javljala u ranoj fazi liječenja. Zabilježena su prvenstveno povišenja vrijednosti indirektnog bilirubina, koja nisu povezana s povišenjima vrijednosti ALT-a. Direktna hiperbilirubinemija prijavljena je u 0,3% ispitanika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Najveća zabilježena doza primijenjena u zdravih dobrovoljaca iznosila je 1200 mg glekaprevira jedanput na dan tijekom 7 dana te 600 mg pibrentasvira jedanput na dan tijekom 10 dana. Nakon primjene višestrukih doza glekaprevira (700 mg ili 800 mg) jedanput na dan tijekom  $\geq 7$  dana, u 1 od 70 zdravih ispitanika primijećena su asimptomatska povišenja serumskih vrijednosti ALT-a ( $> 5 \times$  GGN). U slučaju predoziranja, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Glekaprevir i pibrentasvir neće se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: direktno djelujući antivirusici, ATK oznaka: J05AP57 glekaprevir i pibrentasvir

#### Mehanizam djelovanja

Maviret je fiksna kombinacija doza dvaju pangenotipska direktno djelujuća antivirusna lijeka: glekaprevira (inhibitora proteaze NS3/4A) i pibrentasvira (inhibitora NS5A), koji ciljano djeluju na HCV u nekoliko različitih stadija životnog ciklusa virusa.

#### *Glekaprevir*

Glekaprevir je pangenotipski inhibitor proteaze NS3/4A HCV-a, koja je potrebna za proteolitičko cijepanje poliproteina kojeg kodira HCV (u zrele oblike proteina NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i neophodna za virusnu replikaciju.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir je pangenotipski inhibitor proteina NS5A HCV-a, koji je neophodan za replikaciju virusne RNK i sklapanje viriona. Mehanizam djelovanja pibrentasvira opisan je na temelju antivirusne aktivnosti u staničnoj kulturi i ispitivanja provedenih radi mapiranja rezistencije na lijek.

#### Antivirusna aktivnost

Vrijednosti  $EC_{50}$  glekaprevira i pibrentasvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju NS3 ili NS5A iz laboratorijskih sojeva prikazane su u Tablici 5.

**Tablica 5: Aktivnost glekaprevira i pibrentasvira protiv staničnih linija replikona HCV-a genotipa 1-6**

Podtip HCV-a	EC <sub>50</sub> glekaprevira, nM	EC <sub>50</sub> pibrentasvira, 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	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = nije dostupno

Aktivnost glekaprevira *in vitro* ispitivala se i u biokemijskom testu, u kojem su vrijednosti IC<sub>50</sub> bile podjednako niske u svim genotipovima.

Vrijednosti EC<sub>50</sub> glekaprevira i pibrentasvira protiv kimeričkih replikona koji kodiraju NS3 ili NS5A iz kliničkih izolata prikazane su u Tablici 6.

**Tablica 6: Aktivnost glekaprevira i pibrentasvira protiv prolaznih replikona koji sadrže NS3 ili NS5A iz kliničkih izolata HCV-a genotipa 1-6**

Podtip HCV-a	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Broj kliničkih izolata	Medijan vrijednosti EC <sub>50</sub> , nM (raspon)	Broj kliničkih izolata	Medijan vrijednosti EC <sub>50</sub> , nM (raspon)
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	ND	ND	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	ND	ND	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = nije dostupno

## Rezistencija

### *U staničnoj kulturi*

Aminokiselinske supstitucije u proteinima NS3 ili NS5A koje su izdvojene u staničnoj kulturi ili važne za tu skupinu inhibitora fenotipski su okarakterizirane u replikonima.

Supstitucije u proteinu NS3 na položajima 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ili 170, koje su važne za skupinu inhibitora HCV proteaze, nisu utjecale na aktivnost glekaprevira. Supstitucije na aminokiselinskom položaju 168 u proteinu NS3 nisu imale učinka kod genotipa 2, dok su neke supstitucije na položaju 168 smanjile osjetljivost na glekaprevir do 55 puta (genotipovi 1, 3, 4) ili smanjile osjetljivost > 100 puta (genotip 6). Neke su supstitucije na položaju 156 smanjile osjetljivost na glekaprevir (genotipovi 1-4) > 100 puta. Supstitucije na aminokiselinskom položaju 80 nisu

smanjile osjetljivost na glekaprevir, osim supstitucije Q80R kod genotipa 3a, koja je smanjila osjetljivost na glekaprevir 21 put.

Pojedinačne supstitucije na položajima 24, 28, 30, 31, 58, 92 ili 93 u proteinu NS5A kod genotipova 1-6, koje su važne za razred inhibitora NS5A, nisu utjecale na aktivnost pibrentasvira. Konkretno, kod genotipa 3a supstitucija A30K ili Y93H nije utjecala na aktivnost pibrentasvira. Neke kombinacije supstitucija kod genotipova 1a i 3a (uključujući A30K+Y93H kod genotipa 3a) pokazale su smanjenje osjetljivosti na pibrentasvir. Kod replikona genotipa 3b, prisutnost polimorfizama K30 i M31 koji se prirodno pojavljuju u proteinu NS5A smanjila je osjetljivost na pibrentasvir 24 puta u odnosu na aktivnost pibrentasvira u replikonu genotipa 3a.

#### *U kliničkim ispitivanjima*

##### *Ispitivanja u ispitanika s cirozom ili bez nje koji prethodno nisu bili liječeni i onih koji su prethodno liječeni peginterferonom (pegIFN), ribavirinom (RBV) i/ili sofosbuvrirom*

Od približno 2300 ispitanika liječenih lijekom Maviret tijekom 8, 12 ili 16 tjedana u kliničkim registracijskim ispitivanjima lijeka faze 2 i 3, njih 22 je doživjelo virološki neuspjeh (2 s infekcijom genotipom 1, 2 s infekcijom genotipom 2, 18 s infekcijom genotipom 3).

Od 2 ispitanika s infekcijom genotipom 1 koja su doživjela virološki neuspjeh, u jednoga je tijekom liječenja došlo do supstitucije A156V u proteinu NS3 te supstitucije Q30R/L31M/H58D u proteinu NS5A, a u jednoga je došlo do supstitucije Q30R/H58D u proteinu NS5A (dok je na početku ispitivanja i nakon liječenja bila prisutna supstitucija Y93N).

U 2 ispitanika s infekcijom genotipom 2 nisu primijećene supstitucije u proteinu NS3 ili NS5A nastale tijekom liječenja (u oba je ispitanika na početku ispitivanja i nakon liječenja bio prisutan polimorfizam M31 u proteinu NS5A).

Među 18 ispitanika s infekcijom genotipom 3 koji su liječeni lijekom Maviret tijekom 8, 12 ili 16 tjedana i doživjeli virološki neuspjeh, u njih 11 primijećene su supstitucije Y56H/N, Q80K/R, A156G ili Q168L/R u proteinu NS3 nastale tijekom liječenja. U 5 su ispitanika na početku ispitivanja i nakon liječenja bile prisutne supstitucije A166S ili Q168R. U 16 ispitanika primijećene su supstitucije M28G, A30G/K, L31F, P58T ili Y93H u proteinu NS5A nastale tijekom liječenja, dok je u njih 13 na početku ispitivanja i nakon liječenja bila prisutna supstitucija A30K (n=9) ili Y93H (n=5).

##### *Ispitivanja u ispitanika s kompenziranom cirozom ili bez nje koji su prethodno liječeni inhibitorima NS3/4A proteaze i/ili inhibitorima NS5A*

Od 113 ispitanika koji su u ispitivanju MAGELLAN-1 liječeni lijekom Maviret tijekom 12 ili 16 tjedana, njih 10 je doživjelo virološki neuspjeh. Među 10 ispitanika s infekcijom genotipom 1 koji su doživjeli virološki neuspjeh, u njih 7 opažene su supstitucije V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ili D168A/T u proteinu NS3 koje su nastale tijekom liječenja. U 5 od tih 10 ispitanika su na početku ispitivanja i nakon liječenja bile prisutne kombinacije supstitucija V36M, Y56H, R155K/T ili D168A/E u proteinu NS3. U svih ispitanika s infekcijom genotipom 1 koji su doživjeli virološki neuspjeh je na početku ispitivanja bila prisutna jedna ili više supstitucija u proteinu NS5A: L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecija P32, H58C/D ili Y93H, a u njih 7 su u trenutku virološkog neuspjeha primijećene dodatne supstitucije u proteinu NS5A nastale tijekom liječenja: M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ili Y93H.

Među 177 ispitanika s kroničnom HCV infekcijom genotipa 1 (kod svih viroloških neuspjeha bila je prisutna infekcija genotipom 1a) koji su prethodno liječeni inhibitorom NS5A + sofosbuvrirom a koji su u ispitivanju B16-439 primali Maviret tijekom 12 tjedana (9 od 13) ili 16 tjedana (4 od 13), njih 13 je doživjelo virološki neuspjeh. Među 13 ispitanika koji su doživjeli virološki neuspjeh, u njih 4 su u trenutku virološkog neuspjeha primijećene supstitucije u proteinu NS3 nastale tijekom liječenja: A156V (n=2) ili R155W + A156G (n=2); u 3 od ta 4 ispitanika na početku ispitivanja i u trenutku virološkog neuspjeha bila je prisutna i supstitucija Q80K. U 12 od 13 ispitanika koji su doživjeli virološki neuspjeh primijećen je na početku ispitivanja jedan ili više polimorfizama u proteinu NS5A na specifičnim aminokiselinskim položajima (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ili

Y93H/N), a u 10 od 13 ispitanika u trenutku neuspjeha liječenja razvile su se dodatne supstitucije u proteinu NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

#### Učinak aminokiselinskih polimorfizama HCV-a prisutnih na početku ispitivanja na odgovor na liječenje

Provedena je analiza objedinjenih podataka o prethodno neliječenim ispitanicima i ispitanicima prethodno liječenima pegiliranim interferonom, ribavirinom i/ili sofosbuvvirom koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 primali Maviret, kako bi se istražila povezanost između polimorfizama prisutnih na početku ispitivanja i ishoda liječenja te opisale supstitucije primijećene nakon virološkog neuspjeha. Polimorfizmi povezani s referentnom sekvencom specifičnom za pojedini podtip i prisutni na početku ispitivanja na aminokiselinskim položajima 155, 156 i 168 u proteinu NS3 te položajima 24, 28, 30, 31, 58, 92 i 93 u proteinu NS5A ocijenjeni su sekvenciranjem nove generacije (engl. *next-generation sequencing*) uz prag detekcije od 15%. Na početku ispitivanja polimorfizmi u proteinu NS3 primijećeni su u 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) odnosno 2,9% (1/34) ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4, 5 odnosno 6. Na početku ispitivanja polimorfizmi u proteinu NS5A primijećeni su u 26,8% (225/841) ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1, 79,8% (331/415) s genotipom 2, 22,1% (136/615) s genotipom 3, 49,7% (80/161) s genotipom 4, 12,9% (4/31) s genotipom 5 odnosno 54,1% (20/37) ispitanika s genotipom 6.

*Genotip 1, 2, 4, 5 i 6:* Polimorfizmi prisutni na početku ispitivanja kod genotipova 1, 2, 4, 5 i 6 nisu utjecali na ishod liječenja.

*Genotip 3:* U ispitanika koji su primali preporučeni režim (n=313), polimorfizmi prisutni na početku ispitivanja u proteinu NS5A (uključujući Y93H) ili NS3 nisu imali značajnog utjecaja na ishode liječenja. Svi ispitanici (15/15) s polimorfizmom Y93H te 77% (17/22) njih s polimorfizmom A30K u proteinu NS5A na početku ispitivanja postigli su SVR12 (engl. *Sustained virologic response*, SVR). Ukupna prevalencija A30K i Y93H na početku ispitivanja iznosila je 7,0% odnosno 4,8%. U prethodno neliječenih ispitanika s cirozom te prethodno liječenih ispitanika mogućnost ocjene utjecaja polimorfizama NS5A na početku ispitivanja bila je ograničena zbog niske prevalencije A30K (3,0%, 4/132) ili Y93H (3,8%, 5/132).

#### Križna rezistencija

Podaci prikupljeni *in vitro* pokazuju da je većina supstitucija u proteinu NS5A na aminokiselinskim položajima 24, 28, 30, 31, 58, 92 ili 93 koje su povezane s rezistencijom na ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir ili velpatasvir ostala osjetljiva na pibrentasvir. Određene kombinacije supstitucija u proteinu NS5A na navedenim položajima pokazale su smanjenu osjetljivost na pibrentasvir. Glekaprevir je iskazao potpunu djelatnost protiv supstitucija povezanih s rezistencijom u proteinu NS5A, dok je pibrentasvir bio potpuno djelatatan protiv supstitucija povezanih s rezistencijom u proteinu NS3. I glekaprevir i pibrentasvir bili su potpuno djelatni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na nukleotidne i nenukleotidne inhibitore NS5B.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U Tablici 7 sažeto su prikazana klinička ispitivanja lijeka Maviret provedena u ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6.

**Tablica 7: Klinička ispitivanja lijeka Maviret provedena u ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6.**

Genotip (GT)	Kliničko ispitivanje	Sažetak dizajna ispitivanja
<b>Ispitanici bez ciroze koji su prethodno neliječeni i koji su prethodno liječeni peginterferonom (ili interferonom) i/ili ribavirinom i/ili sofosbuvikom</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret tijekom 8 tjedana (n=351) ili 12 tjedana (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret tijekom 8 tjedana (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) ili placebo (n=100) tijekom 12 tjedana
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret tijekom 8 tjedana (n=199) ili 12 tjedana (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret tijekom 8 tjedana (n=157) ili 12 tjedana (n=233) Sofosbuvir + daklatavir tijekom 12 tjedana (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret tijekom 8 tjedana (samo PN, n=29) ili 12 tjedana (n=76) ili 16 tjedana (samo PL, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret tijekom 12 tjedana (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret tijekom 8 tjedana (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret tijekom 12 tjedana (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret tijekom 8 tjedana (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret tijekom 8 tjedana (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 PN) (n=356) ili 16 tjedana (GT3 samo PL) (n=6)
<b>Ispitanici s cirozom koji su prethodno neliječeni i koji su prethodno liječeni peginterferonom (ili interferonom) i/ili ribavirinom i/ili sofosbuvikom</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret tijekom 12 tjedana (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret tijekom 12 tjedana (samo PN, n=64) ili 16 tjedana (samo PL, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret tijekom 12 tjedana (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret tijekom 12 tjedana (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 PN) (n=157) ili 16 tjedana (GT3 samo PL) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret tijekom 8 tjedana (n=343) (samo PN)
<b>Ispitanici s KBB-om stadija 3b, 4 i 5, s cirozom ili bez nje</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret tijekom 12 tjedana (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret tijekom 8 tjedana (n=84) ili 12 tjedana (n=13) ili 16 tjedana (n=4)
<b>Ispitanici s cirozom ili bez nje koji su prethodno liječeni inhibitorom NS5A i/ili inhibitorom proteaze</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret tijekom 12 tjedana (n=66) ili 16 (n=47) tjedana
GT1	B16-439	Maviret tijekom 12 tjedana (n=78) ili 16 tjedana (n=78) ili Maviret + ribavirin tijekom 12 tjedana (n=21) <sup>g</sup>
<b>Ispitanici s cirozom ili bez nje koji su istodobno imali HCV/HIV-1 infekciju</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret tijekom 8 tjedana (n=137) ili 12 tjedana (n=16)
<b>Primatelji jetrenog ili bubrežnog presatka</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret tijekom 12 tjedana (n=100)
<b>Ispitanici adolescenti (12 do &lt; 18 godina)</b>		
GT1-6	DORA (1. dio)	Maviret tijekom 8 tjedana (n=44) ili 16 tjedana (n=3)

PN=prethodno neliječeni, PRS-PL=prethodno liječeni (uključujući prethodno liječenje koje je uključivalo peginterferon (ili interferon) i/ili ribavirin i/ili sofosbuvir), KBB=kronična bubrežna bolest

a. Uključuje 33 ispitanika s istodobnom HIV-1 infekcijom

b. Ispitanici s genotipom 2 iz 1. i 2. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 8 tjedana (n=54) ili 12 tjedana (n=25); ispitanici s genotipom 2 iz 4. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 8 tjedana (n=145).

c. Ispitanici s genotipom 3 bez ciroze iz 1. i 2. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 8 tjedana (n=29) ili 12 tjedana (n=54); ispitanici s genotipom 3 bez ciroze iz 3. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 12 tjedana (n=22) ili 16 tjedana (n=22).

d. Ispitanici s genotipom 3 i cirozom iz 2. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 12 tjedana (n=24) ili 16 tjedana (n=4); ispitanici s genotipom 3 i cirozom iz 3. dijela ispitivanja SURVEYOR-2 – Maviret tijekom 12 tjedana (n=40) ili 16 tjedana (n=47).

e. Ispitanici s genotipom 1 ili 4 iz 1. dijela ispitivanja MAGELLAN-1 – Maviret tijekom 12 tjedana (n=22); ispitanici s genotipom 1 ili 4 iz 2. dijela ispitivanja MAGELLAN-1 – Maviret tijekom 12 tjedana (n=44) ili 16 tjedana (n=47).

f. VOYAGE-1 i VOYAGE-2 bila su azijska regionalna ispitivanja.

g. Maviret se ne preporučuje za ponovno liječenje bolesnika koji su prethodno bili izloženi inhibitorima NS3/4A i/ili inhibitorima NS5A (vidjeti dio 4.4).



Serumske vrijednosti HCV RNK mjerile su se tijekom kliničkih ispitivanja testom Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verzija 2.0), čija je donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) iznosila 15 IU/ml (osim u ispitivanjima SURVEYOR-1 i SURVEYOR-2, u kojima se koristio Roche COBAS TaqMan test reverzne transkriptaze-lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (engl. *reverse transcriptase-PCR*, RT-PCR), verzija 2.0, čiji je LLOQ iznosio 25 IU/ml). Primarna mjera ishoda za utvrđivanje stope izlječenja od HCV-a u svim ispitivanjima bila je održani virološki odgovor (SVR12), definiran kao vrijednost HCV RNK niža od LLOQ u 12. tjednu nakon prestanka liječenja.

*Klinička ispitivanja u prethodno neliječenih ili prethodno liječenih ispitanika s cirozom ili bez nje*  
 Od 2409 ispitanika s kompenziranom bolešću jetre (s cirozom ili bez nje) koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno liječeni kombinacijama peginterferona, ribavirina i/ili sofosbuvira i u kojih je medijan dobi iznosio 53 godine (raspon: 19 do 88); njih 73,3% prethodno nije bilo liječeno, a 26,7% prethodno je liječeno kombinacijom koja je sadržavala sofosbuvir, ribavirin i/ili peginterferon; 40,3% imalo je HCV infekciju genotipa 1; 19,8% imalo je HCV infekciju genotipa 2; 27,8% imalo je HCV infekciju genotipa 3; 8,1% imalo je HCV infekciju genotipa 4; 3,4% imalo je HCV infekciju genotipa 5-6; 13,1% imalo je  $\geq 65$  godina; 56,6% bili su muškarci; 6,2% bili su crnci; 12,3% imalo je cirozu; 4,3% imalo je teško oštećenje bubrežne funkcije ili je bilo u terminalnoj fazi bubrežne bolesti; u njih 20,0% indeks tjelesne mase iznosio je najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 7,7% imalo je istodobnu HIV-1 infekciju, a medijan vrijednosti HCV RNK na početku ispitivanja iznosio je 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

**Tablica 8: SVR12 u bolesnika zaraženih genotipom 1, 2, 4, 5 i 6 koji prethodno nisu bili liječeni i onih koji su prethodno liječeni<sup>a</sup> peginterferonom, ribavirinom i/ili sofosbuvvirom, a koji su primali lijek tijekom preporučenog razdoblja (objedinjeni podaci iz ispitivanja ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2 i EXPEDITION-1, -2<sup>b</sup>, -4 i 8)**

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
<b>SVR12 u ispitanika bez ciroze</b>					
8 tjedana	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Ishod u ispitanika bez SVR12</b>					
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Relaps <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Ostalo <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 u ispitanika s cirozom</b>					
8 tjedana	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 tjedana	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Ishod u ispitanika bez SVR12</b>					
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Relaps <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Ostalo <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

a. Postotak ispitanika prethodno liječenih peginterferonom, ribavirinom i sofosbuvvirom iznosi 26%, 14%, 24%, 0% odnosno 13% za genotipove 1, 2, 4, 5 odnosno 6. Nijedan od ispitanika s GT5 nije prethodno liječen peginterferonom, ribavirinom i sofosbuvvirom, dok su 3 ispitanika s GT6 prethodno liječena peginterferonom, ribavirinom i sofosbuvvirom.

b. Uključuje ukupno 154 ispitanika s istodobnom HIV-1 infekcijom u ispitivanjima ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2 koja su primala lijek tijekom preporučenog razdoblja.

c. Relaps se definirao kao vrijednost HCV RNK  $\geq$  LLOQ u bolesnika koji su završili liječenje a u kojih je na kraju liječenja utvrđen odgovor.

d. Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, koji su izgubljeni iz praćenja ili koji su se povukli iz ispitivanja.

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1, 2, 4, 5 ili 6 u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su uključeni u ispitivanje EXPEDITION-4, njih 97,8% (91/93) postiglo je SVR12 i nijedan nije doživio virološki neuspjeh.

#### *Kliničko ispitivanje u ispitanika s infekcijom genotipom 5 ili 6*

Ispitivanje ENDURANCE-5,6 bilo je otvoreno ispitivanje provedeno u 84 ispitanika s HCV infekcijom genotipa 5 (N=23) ili 6 (N=61) koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno liječeni kombinacijama peginterferona (ili interferona) i/ili ribavirina i/ili sofosbuvira (PRS). Ispitanici bez ciroze primali su lijek Maviret tijekom 8 tjedana, a ispitanici s kompenziranom cirozom primali su lijek Maviret tijekom 12 tjedana. Među 84 liječena ispitanika, medijan dobi iznosio je 59 godina (raspon 24-79); 27% imalo je HCV infekciju genotipa 5, 73% imalo je HCV infekciju genotipa 6; 54% bile su žene, 30% bili su bijelci, 68% bili su Azijati; 90% prethodno nije primilo liječenje za HCV; 11% imalo je kompenziranu cirozu.

Ukupna stopa SVR12 bila je 97,6% (82/84). Stopa SVR12 bila je 95,7% (22/23) u ispitanika s infekcijom genotipom 5 i 98,4% (60/61) u ispitanika s infekcijom genotipom 6. Jedan ispitanik s infekcijom genotipom 5 bez ciroze koji prethodno nije bio liječen doživio je relaps i jedan ispitanik s infekcijom genotipom 6 i kompenziranom cirozom koji prethodno nije bio liječen doživio je virološki neuspjeh tijekom liječenja.

#### *Ispitanici s infekcijom genotipom 1, 2, 4, 5 ili 6 s cirozom koji su primali lijek Maviret tijekom 8 tjedana*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Maviret koji se primjenjivao tijekom 8 tjedana u prethodno neliječenih ispitanika s genotipom 1, 2, 4, 5 ili 6 i kompenziranom cirozom jetre ocijenjene su u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (EXPEDITION-8). Među 280 liječenih ispitanika, medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 34 do 88); 81,8% imalo je HCV infekciju genotipa 1; 10% imalo je HCV infekciju genotipa 2; 4,6% imalo je HCV infekciju genotipa 4; 0,4% imalo je HCV infekciju genotipa 5; 3,2% imalo je HCV infekciju genotipa 6; 60% bili su muškarci; 9,6% bili su crnci.

Ukupna stopa SVR12 bila je 98,2% (275/280). Nije bilo viroloških neuspjeha.

#### *Ispitanici s infekcijom genotipom 3*

Djelotvornost lijeka Maviret u ispitanika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 3 koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno liječeni kombinacijama peginterferona, ribavirina i/ili sofosbuvira dokazana je u kliničkim ispitivanjima ENDURANCE-3 (u prethodno neliječenih ispitanika bez ciroze) i EXPEDITION-8 (u prethodno neliječenih ispitanika s cirozom), te u 3. dijelu kliničkog ispitivanja SURVEYOR-2 (u ispitanika s cirozom ili bez nje i/ili prethodno liječenih ispitanika).

Ispitivanje ENDURANCE-3 bilo je djelomično randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje provedeno u prethodno neliječenih ispitanika s infekcijom genotipom 3. Ispitanici su randomizirani (2:1) za primanje ili lijeka Maviret tijekom 12 tjedana ili kombinacije sofosbuvira i daklatavira tijekom 12 tjedana. U ispitivanje je naknadno uključena i treća (nerandomizirana) skupina koja je primala Maviret tijekom 8 tjedana. Ispitivanje EXPEDITION-8 bilo je otvoreno ispitivanje s jednom skupinom provedeno u prethodno neliječenih ispitanika s kompenziranom cirozom i infekcijom genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ili 6, koji su lijek Maviret primali tijekom 8 tjedana. Ispitivanje SURVEYOR-2, 3. dio, bilo je otvoreno ispitivanje u kojem se ocjenjivala djelotvornost lijeka Maviret u prethodno liječenih ispitanika s infekcijom genotipom 3 bez ciroze i s kompenziranom cirozom tijekom 16 tjedana. Od svih prethodno liječenih bolesnika, njih 46% (42/91) nije uspješno odgovorilo na prethodni režim liječenja koji je sadržavao sofosbuvir.

**Tablica 9: SVR12 u prethodno neliječenih bolesnika s infekcijom genotipom 3 bez ciroze (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret, 8 tjedana N=157	Maviret, 12 tjedana N=233	SOF + DKV, 12 tjedana N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Razlika između liječenja -1,2%; interval pouzdanosti 95% (-5,6% do 3,1%)		
	Razlika između liječenja -0,4%; interval pouzdanosti 97,5% (-5,4% do 4,6%)		
<b>Ishod u ispitanika bez SVR12</b>			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Relaps <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Ostalo <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Relaps se definirao kao vrijednost HCV RNK  $\geq$  LLOQ u bolesnika koji su završili liječenje a u kojih je na kraju liječenja utvrđen odgovor.

b. Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, koji su izgubljeni iz praćenja ili koji su se povukli iz ispitivanja.

U objedinjenoj analizi prethodno neliječenih bolesnika bez ciroze (uključujući podatke iz ispitivanja faze 2 i faze 3) u kojih se SVR12 ocjenjivao prema prisutnosti A30K na početku ispitivanja, bolesnici s polimorfizmom A30K liječeni 8 tjedana postigli su brojčano nižu stopu SVR12 nego oni liječeni 12 tjedana [78% (14/18) naspram 93% (13/14)].

**Tablica 10: SVR12 u bolesnika s infekcijom genotipom 3, s cirozom ili bez nje (SURVEYOR-2, 3. dio i EXPEDITION-8)**

	Prethodno neliječeni ispitanici s cirozom	Prethodno neliječeni ispitanici s cirozom	Prethodno liječeni ispitanici s cirozom ili bez nje
	Maviret 8 tjedana (N=63)	Maviret 12 tjedana (N=40)	Maviret 16 tjedana (N=69)
<b>SVR</b>	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Ishod u ispitanika bez SVR12</b>			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Relaps <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Ostalo <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>SVR prema statusu ciroze</b>			
Bez ciroze	ND	ND	95,5% (21/22)
S cirozom	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Relaps se definirao kao vrijednost HCV RNK  $\geq$  LLOQ u bolesnika koji su završili liječenje a u kojih je na kraju liječenja utvrđen odgovor.

b. Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, koji su izgubljeni iz praćenja ili koji su se povukli iz ispitivanja.

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 3 u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su uključeni u ispitivanje EXPEDITION-4, njih 100% (11/11) postiglo je SVR12.

#### Ispitanici s infekcijom genotipom 3b

Genotip 3b je podtip prijavljen u relativno malom broju bolesnika s HCV infekcijom u Kini i u nekoliko država u južnoj i jugoistočnoj Aziji, ali rijetko izvan ove regije. Ispitivanja VOYAGE-1 i VOYAGE-2 provedena su u Kini, Singapuru i Južnoj Koreji u ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1-6 bez ciroze (VOYAGE-1) ili s kompenziranom cirozom (VOYAGE-2) koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno liječeni kombinacijama interferona, peginterferona, ribavirina i/ili sofosbuvira (PRS). Svi ispitanici bez ciroze ili s kompenziranom cirozom primali su lijek Maviret tijekom 8, odnosno 12 tjedana, osim ispitanika s genotipom 3 koji su prethodno bili liječeni PRS-om, a koji su lijek Maviret primali tijekom 16 tjedana. Ukupna stopa SVR12 iznosila je 97,2% (352/362) u ispitivanju VOYAGE-1, odnosno 99,4% (159/160) u ispitivanju VOYAGE-2.

Među ispitanicima s genotipom 3b bez ciroze, primijećena je brojčano niža stopa SVR12 od 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) za ispitanike koji prethodno nisu bili liječeni i 50% (2/4) za ispitanike koji su prethodno bili liječeni PRS-om] u odnosu na ispitanike s genotipom 3a bez ciroze (92,9% (13/14)). Tri ispitanika s genotipom 3b koja prethodno nisu bila liječena doživjela su relaps i dva ispitanika s genotipom 3b koji su prethodno bili liječeni PRS-om doživjela su virološki neuspjeh tijekom liječenja. Među ispitanicima s kompenziranom cirozom, ukupna stopa SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 3b iznosila je 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) za ispitanike koji prethodno nisu bili liječeni i 100% (1/1) za ispitanike koji su prethodno bili liječeni PRS-om] i 100% (6/6) za ispitanike s infekcijom genotipom 3a. Jedan ispitanik s infekcijom genotipom 3b koji prethodno nije bio liječen doživio je relaps.

*Ukupna stopa SVR12 iz kliničkih ispitivanja provedenih u prethodno neliječenih ili prethodno liječenih ispitanika s cirozom ili bez nje*

Među ispitanicima koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno liječeni kombinacijama interferona, peginterferona, ribavirina i/ili sofosbuvira (PRS), a koji su primali lijek tijekom preporučenog razdoblja, sveukupno je njih 97,5% (1395/1431) postiglo SVR12, dok je njih 0,2% (3/1431) doživjelo virološki neuspjeh tijekom liječenja, a njih 0,9% (12/1407) relaps nakon liječenja.

Među ispitanicima s kompenziranom cirozom koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno bili liječeni PRS-om, a primali su lijek tijekom preporučenog razdoblja, njih 97,1% (431/444) postiglo je SVR12 (među kojima je SVR12 postiglo 97,7% [335/343] prethodno neliječenih ispitanika), dok je njih 0,2% (1/444) doživjelo virološki neuspjeh tijekom liječenja, a njih 0,9% (4/434) relaps nakon liječenja.

Među prethodno neliječenim ispitanicima bez ciroze koji su primali lijek tijekom preporučenog razdoblja od 8 tjedana, njih 97,5% (749/768) postiglo je SVR12, dok je njih 0,1% (1/768) doživjelo virološki neuspjeh tijekom liječenja, a njih 0,7% (5/755) relaps nakon liječenja.

Među ispitanicima bez ciroze koji su prethodno bili liječeni PRS-om i koji su primali lijek tijekom preporučenog razdoblja, njih 98,2% (215/219) postiglo je SVR12, dok je njih 0,5% (1/219) doživjelo virološki neuspjeh tijekom liječenja, a njih 1,4% (3/218) relaps nakon liječenja.

Prisutnost istodobne HIV-1 infekcije virusom nije utjecala na djelotvornost. Stopa SVR12 među ispitanicima s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno bili liječeni PRS-om, a primali su lijek tijekom 8 tjedana (ispitanici bez ciroze) ili tijekom 12 tjedana (ispitanici s kompenziranom cirozom), iznosila je 98,2% (165/168) u ispitivanjima ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2. Jedan je ispitanik (0,6%, 1/168) doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja, a ni u jednoga (0%, 0/166) nije zabilježen relaps.

*Kliničko ispitivanje u primatelja jetrenog ili bubrežnog presatka*

MAGELLAN-2 bilo je otvoreno ispitivanje s jednom skupinom provedeno nakon transplantacije u 100 primatelja jetrenog ili bubrežnog presatka s HCV infekcijom genotipa 1-6 bez ciroze, koji su primali Maviret tijekom 12 tjedana. U ispitivanje su bili uključeni ispitanici koji prethodno nisu primali liječenje za HCV ili su bili liječeni kombinacijama (peg)interferona, ribavirina i/ili sofosbuvira, uz izuzetak ispitanika s infekcijom genotipa 3, od kojih nijedan prethodno nije bio liječen.

Među 100 liječenih ispitanika, medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 39 do 78); 57% imalo je HCV infekciju genotipa 1; 13% imalo je HCV infekciju genotipa 2; 24% imalo je HCV infekciju genotipa 3; 4% imalo je HCV infekciju genotipa 4; 2% imalo je HCV infekciju genotipa 6; 75% bili su muškarci; 8% bili su crnci; 66% prethodno nije primilo liječenje za HCV; nijedan nije imao cirozu, a 80% imalo je početni stadij fibroze F0 ili F1; 80% ispitanika uključeno je nakon transplantacije jetre, a 20% nakon transplantacije bubrega. Imunosupresivi čija je istodobna primjena bila dozvoljena bili su ciklosporin u dozi od  $\leq 100$  mg/dan, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mikofenolatna kiselina, prednizon i prednizolon.

Ukupna stopa SVR12 u ispitanika nakon transplantacije iznosila je 98,0% (98/100). Zabilježen je jedan relaps i nijedan virološki neuspjeh tijekom liječenja.

#### *Kliničko ispitivanje u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega*

EXPEDITION-5 bilo je otvoreno ispitivanje provedeno u 101 ispitanika s HCV infekcijom genotipa 1-6 bez ciroze ili s kompenziranom cirozom i kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) stadija 3b, 4 ili 5. Ispitanici nisu bili prethodno liječeni ili su bili prethodno liječeni kombinacijama (peg)interferona, ribavirina i/ili sofosbuvira te su primali lijek Maviret tijekom 8, 12 ili 16 tjedana prema odobrenim trajanjima liječenja.

Među 101 liječenim ispitanikom, medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon 32-87); 53% imalo je HCV infekciju genotipa 1; 27% imalo je HCV infekciju genotipa 2; 15% imalo je HCV infekciju genotipa 3; 4% imalo je HCV infekciju genotipa 4; 59% bili su muškarci; 73% bili su bijelci; 80% prethodno nije primilo liječenje za HCV; 13% imalo je cirozu i 65% imalo je početni stadij fibroze F0 ili F1; 7% imalo je KBB stadija 3b; 17% imalo je KBB stadija 4, a 76% imalo je KBB stadija 5 (svi su primali dijalizu); 84 ispitanika primalo je liječenje tijekom 8 tjedana, 13 ispitanika primalo je liječenje tijekom 12 tjedana, a 4 ispitanika primalo je liječenje tijekom 16 tjedana.

Ukupna stopa SVR12 bila je 97% (98/101). Nije bilo viroloških neuspjeha.

#### *Starije osobe*

U klinička ispitivanja lijeka Maviret bilo je uključeno 328 ispitanika u dobi od 65 i više godina (13,8% od ukupnog broja ispitanika). Stope odgovora primijećene u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina bile su slične onima u bolesnika u dobi od  $< 65$  godina u svim liječenim skupinama.

#### *Pedijatrijska populacija*

DORA (1. dio) bilo je otvoreno ispitivanje koje je ocjenjivalo sigurnost i djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina koji su primali lijek Maviret u dozi od 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg filmom obložene tablete) tijekom 8 ili 16 tjedana. U ispitivanje DORA (1. dio) bilo je uključeno 47 ispitanika. Medijan dobi iznosio je 14 godina (raspon: 12 do 17); njih 79% imalo je HCV infekciju genotipa 1, 6% imalo je HCV infekciju genotipa 2, 9% imalo je HCV infekciju genotipa 3, 6% imalo je HCV infekciju genotipa 4; 55% bile su žene; 11% bili su crnci; 77% prethodno nije primilo liječenje za HCV; 23% bilo je prethodno liječeno interferonom; 4% imalo je istodobnu HIV infekciju; nijedan nije imao cirozu; srednja vrijednost težine iznosila je 59 kg (raspon: 32 do 109 kg).

Ukupna stopa SVR12 iznosila je 100% (47/47). Niti jedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka glekaprevir/pibrentasvir u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dobi od 3 do manje od 12 godina za liječenje kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva sastavnica lijeka Maviret navedena su u Tablici 11.

**Tablica 11: Farmakokinetička svojstva sastavnica lijeka Maviret u zdravih odraslih ispitanika**

	<b>Glekaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Apsorpcija</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Učinak hrane (u odnosu na primjenu natašte) <sup>b</sup>	↑ 83 - 163%	↑ 40 - 53%
<b>Distribucija</b>		
% lijeka koji se veže za proteine u plazmi ljudi	97,5	> 99,9
Omjer koncentracije u krvi i plazmi	0,57	0,62
<b>Biotransformacija</b>		
Metabolizam	sekundaran	nema
<b>Eliminacija</b>		
Glavni put eliminacije	Izlučivanje putem žuči	Izlučivanje putem žuči
t <sub>1/2</sub> (h) u stanju dinamičke ravnoteže	6 - 9	23 - 29
% doze koja se izlučuje mokraćom <sup>c</sup>	0,7	0
% doze koja se izlučuje kroz feces <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Prijenos</b>		
Supstrat prijenosnika	P-gp, BCRP i OATP1B1/3	P-gp i nije isključen BCRP

a. Medijan T<sub>max</sub> nakon jednokratnih doza glekaprevira i pibrentasvira u zdravih ispitanika.

b. Srednja vrijednost sistemske izloženosti uz obrok s umjerenim do visokim udjelom masti.

c. Primjena jednokratne doze [<sup>14</sup>C]-glekaprevira ili [<sup>14</sup>C]-pibrentasvira u ispitivanjima masene bilance.

d. Oksidacijski metaboliti ili njihovi nusproizvodi činili su 26% radioaktivne doze. U plazmi nisu primijećeni metaboliti glekaprevira.

U bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C bez ciroze, nakon 3 dana monoterapije glekaprevirom u dozi od 300 mg na dan (N=6) ili pibrentasvirom u dozi od 120 mg na dan (N=8), geometrijske srednje vrijednosti AUC<sub>24</sub> iznosile su 13 600 ng·h/ml za glekaprevir te 459 ng·h/ml za pibrentasvir. Procjena farmakokinetičkih parametara uz pomoć populacijskih farmakokinetičkih modela nosi inherentnu nesigurnost zbog nelinearnosti doze i križne interakcije između glekaprevira i pibrentasvira. Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela lijeka Maviret, u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, vrijednosti AUC<sub>24</sub> u stanju dinamičke ravnoteže za glekaprevir i pibrentasvir iznosile su 4800 odnosno 1430 ng·h/ml u ispitanika bez ciroze (N=1804), dok su i ispitanika s cirozom (N=280) iznosile 10 500 odnosno 1530 ng·h/ml. U odnosu na zdrave ispitanike (N=230), za ispitanike s HCV infekcijom bez ciroze procijenjene vrijednosti AUC<sub>24, ss</sub> bile su slične (razlika od 10%) za glekaprevir i 34% niže za pibrentasvir.

### **Linearnost/nelinearnost**

AUC glekaprevira povećavao se više nego proporcionalno dozi (uz 1200 mg jedanput na dan izloženost je bila 516 puta veća nego uz 200 mg jedanput na dan), što može biti povezano sa zasićenjem prijenosnika za unos tvari i efluksnih prijenosnika.

U dozama do 120 mg AUC pibrentasvira povećavao se više nego proporcionalno dozi (uz 120 mg jedanput na dan izloženost je bila za više od 10 puta veća nego uz 30 mg jedanput na dan), dok je u dozama ≥ 120 mg pokazao linearnu farmakokinetiku. Nelinearno povećanje izloženosti u dozama < 120 mg može biti povezano sa zasićenjem efluksnih prijenosnika.

Bioraspoloživost pibrentasvira kod istodobne primjene s glekaprevirom 3 puta je veća nego kod samostalne primjene pibrentasvira. Istodobna primjena s pibrentasvirom u manjoj mjeri utječe na glekaprevir.

## Farmakokinetika u posebnim populacijama

### *Rasa/etničko podrijetlo*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret s obzirom na rasu ili etničko podrijetlo.

### *Spol/tjelesna težina*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret s obzirom na spol ili tjelesnu težinu.

### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u starijih bolesnika. Populacijska farmakokinetička analiza u ispitanika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog dobnog raspona (12 do 88 godina) dob nije imala klinički značajnog učinka na izloženost glekapreviru ili pibrentasviru.

### *Pedijatrijska populacija*

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Maviret u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Izloženost glekapreviru i pibrentasviru u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina bila je usporediva onoj u odraslih iz ispitivanja faze 2/3. Farmakokinetika glekaprevira i pibrentasvira u pedijatrijskih bolesnika u dobi od < 12 godina nije ustanovljena.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, vrijednosti AUC glekaprevira i pibrentasvira povećale su se za  $\leq 56\%$  u ispitanika bez HCV infekcije koji su imali blago, umjereno ili teško oštećenje bubrežne funkcije ili su bili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, a nisu bili na dijalizi. U ispitanika bez HCV infekcije ovisnih o dijalizi, vrijednosti AUC glekaprevira i pibrentasvira bile su slične neovisno o dijalizi (razlika od  $\leq 18\%$ ). U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u ispitanika zaraženih HCV-om primijećen je 86% veći AUC glekaprevira i 54% veći AUC pibrentasvira u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, neovisno o dijalizi, u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kada se u obzir uzme koncentracija nevezanog lijeka, mogu se očekivati veća povećanja.

Sveukupno, promjene u izloženosti lijeku Maviret u ispitanika s HCV infekcijom i oštećenjem bubrežne funkcije, neovisno o dijalizi, nisu klinički značajne.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

U usporedbi s ispitanicima bez HCV infekcije i normalnom jetrenom funkcijom, nakon primjene kliničke doze AUC glekaprevira bio je 33% veći u ispitanika s Child-Pugh stadijem A te 100% veći u ispitanika s Child-Pugh stadijem B, dok se u ispitanika s Child-Pugh stadijem C povećao 11 puta. AUC pibrentasvira bio je sličan u ispitanika s Child-Pugh stadijem A, 26% veći u ispitanika s Child-Pugh stadijem B te 114% veći u ispitanika s Child-Pugh stadijem C. Kada se u obzir uzme koncentracija nevezanog lijeka, mogu se očekivati veća povećanja.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je nakon primjene lijeka Maviret u ispitanika s HCV infekcijom s kompenziranom cirozom izloženost glekapreviru bila približno dvostruko veća, dok je izloženost pibrentasviru bila slična onoj u ispitanika s HCV infekcijom bez ciroze. Mehanizam koji dovodi do razlike između izloženosti glekapreviru u bolesnika s kroničnim hepatitisom C i cirozom te onih bez ciroze nije poznat.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Glekaprevir i pibrentasvir nisu bili genotoksični u nizu *in vitro* ili *in vivo* testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na limfocitima iz ljudske periferne krvi te *in vivo* mikronukleusni test na glodavcima. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti glekaprevira i pibrentasvira.

U glodavaca nisu primijećeni učinci na parenje, plodnost ženki i mužjaka ili rani razvoj embrija kada su se primjenjivale doze sve do najviše ispitivane doze. Sistemske izloženosti (AUC) glekapreviru i

pibrentasviru bile su približno 63 odnosno 102 puta veće od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze.

U ispitivanjima reprodukcije na životinjama nisu primijećeni štetni učinci na razvoj kada su se sastavnice lijeka Maviret primjenjivale zasebno tijekom organogeneze pri izloženosti do 53 puta (štakori; glekaprevir), 51 put (miševi, pibrentasvir) ili 1,5 puta (kunići; pibrentasvir) većoj od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze lijeka Maviret. Zbog toksičnosti za majku (anoreksija, manja tjelesna težina i manji porast tjelesne težine) i određene embriofetalne toksičnosti (povećanje broja postimplantacijskih gubitaka i broja resorpcija te smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine fetusa) nije bilo moguće ocijeniti glekaprevir u kunića pri kliničkim razinama izloženosti. Ni jedna od sastavnica nije pokazala učinak na razvoj u ispitivanjima perinatalnog i postnatalnog razvoja u glodavaca, u kojima je sistemska izloženost (AUC) majke glekapreviru i pibrentasviru bila približno 47 odnosno 74 puta veća od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze. Nepromijenjeni glekaprevir bio je glavna sastavnica primijećena u mlijeku ženki štakora u laktaciji, ali nije imao učinka na mladunčad koja je sisala. Pibrentasvir je bio jedina sastavnica primijećena u mlijeku ženki štakora u laktaciji, ali nije imao učinka na mladunčad koja je sisala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kopovidon (tip K 28)  
vitamin E (tokoferol) polietilenglikolsukcinat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
propilenglikolmonokaprilat (tip II)  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev stearilfumarat

#### Film ovojnica

hipromeloza 2910 (E464)  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid  
makrogol 3350  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranja od PVC/PE/PCTFE aluminijske folije.  
Pakiranje sadrži 84 (4 x 21) filmom obložene tablete.



## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1213/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. srpnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NJEMAČKA

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
NIZOZEMSKA

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<u>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS):</u> Kako bi se ocijenila ponovna pojava hepatocelularnog karcinoma povezana s lijekom Maviret, nositelj odobrenja će provesti i podnijeti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka, koristeći podatke prikupljene u kohorti dobro definirane skupine bolesnika na temelju dogovorenog protokola ispitivanja. Završno izvješće iz ispitivanja treba predati do:	2. tromjesečje 2023.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Maviret 100 mg/40 mg filmom obložene tablete  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg glekaprevira i 40 mg pibrentasvira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložene tablete

84 (4 x 21) filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1213/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

maviret

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Maviret 100 mg/40 mg filmom obložene tablete  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg glekaprevira i 40 mg pibrentasvira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložene tablete

21 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Uzmite sve 3 tablete iz 1 blistera zajedno, jedanput na dan s hranom

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1213/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

maviret

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Maviret 100 mg/40 mg tablete  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie (kao logo)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Maviret 100 mg/40 mg filmom obložene tablete glekaprevir/pibrentasvir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Maviret i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Maviret
3. Kako uzimati Maviret
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Maviret
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Maviret i za što se koristi

Maviret je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata (od 12 do manje od 18 godina) s dugotrajnim („kroničnim”) hepatitisom C (zaraznom bolešću koja zahvaća jetru, a uzrokuje ju virus hepatitisa C). Sadrži djelatne tvari glekaprevir i pibrentasvir.

Maviret djeluje tako da sprječava umnožavanje virusa hepatitisa C te širenje zaraze na druge stanice. Time omogućuje uklanjanje infekcije iz tijela.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Maviret

**Nemojte uzimati Maviret:**

- ako ste alergični na glekaprevir, pibrentasvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate i neke druge teške jetrene tegobe osim hepatitisa C
- ako uzimate sljedeće lijekove:
  - atazanavir (za liječenje HIV infekcije)
  - atorvastatin ili simvastatin (za snižavanje razine kolesterola u krvi)
  - karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon (obično se koriste za liječenje epilepsije)
  - dabigatraneteksilat (za sprječavanje krvnih ugrušaka)
  - lijekove koji sadrže etinilestradiol (kao što su kontracepcijski lijekovi, uključujući vaginalne prstene i tablete)
  - rifampicin (za liječenje infekcija)
  - gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek za liječenje blage depresije)

Nemojte uzeti Maviret ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Maviret.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako imate nešto od navedenoga u nastavku, jer će Vas možda htjeti pomnije pratiti:

- imate druge jetrene tegobe osim hepatitisa C
- imate ili ste ranije imali infekciju virusom hepatitisa B
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Maviret, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Maviret

### Krvne pretrage

Liječnik će napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Maviret kako bi:

- utvrdio trebate li uzimati Maviret i koliko dugo
- potvrdio da je liječenje bilo učinkovito i da u Vašem tijelu više nema virusa hepatitisa C

### Djeca

Ovaj lijek ne smije se davati djeci mlađoj od 12 godina. Primjena lijeka Maviret u djece mlađe od 12 godina nije još ispitana.

### Drugi lijekovi i Maviret

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** prije nego uzmete Maviret ako uzimate neki od lijekova navedenih u sljedećoj tablici. Liječnik će možda morati promijeniti dozu tih lijekova.

<b>Lijekovi o kojima morate obavijestiti liječnika prije nego uzmete Maviret</b>	
<b>Lijek</b>	<b>Namjena lijeka</b>
ciklosporin, takrolimus	za potiskivanje imunološkog sustava
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	za liječenje HIV infekcije
digoksin	za liječenje srčanih tegoba
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za snižavanje razine kolesterola u krvi
varfarin i drugi slični lijekovi*	za sprječavanje krvnih ugrušaka

\*Liječnik će Vam možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi utvrdio koliko Vam se dobro krv zgrušava.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Maviret.

### Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka Maviret tijekom trudnoće nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek, jer se primjena lijeka Maviret u trudnoći ne preporučuje. Kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol ne smiju se koristiti u kombinaciji s lijekom Maviret.

### Dojenje

Ako dojite, obratite se svom liječniku prije nego uzmete Maviret. Nije poznato izlučuju li se dva lijeka koja Maviret sadrži u majčino mlijeko.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Maviret ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima te rada s alatima ili strojevima.

### **Maviret sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **3. Kako uzimati Maviret**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Maviret.

#### **Koliko lijeka uzeti**

Preporučena doza za odrasle i adolescente (od 12 do < 18 godina) je tri tablete lijeka Maviret 100 mg/40 mg odjednom, jedanput na dan.

Dnevna doza su tri tablete sadržane u jednom blisteru.

#### **Kako uzeti lijek**

- Tablete uzmite s hranom.
- Tablete progutajte cijele.
- Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete jer to može utjecati na količinu lijeka Maviret u krvi.

Ako povratite nakon što uzmete Maviret, to može utjecati na količinu lijeka u krvi. Zbog toga Maviret možda neće djelovati dovoljno dobro.

- Ako povratite **unutar 3 sata** od uzimanja lijeka Maviret, uzmite još jednu dozu.
- Ako povratite **nakon 3 sata** od uzimanja lijeka Maviret, nemojte uzeti još jednu dozu nego pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

#### **Ako uzmete više lijeka Maviret nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete veću dozu od preporučene, obratite se svom liječniku ili odmah otidite u najbližu bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom kako biste mogli pokazati liječniku što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Maviret**

Važno je da ne propustite uzeti nijednu dozu ovog lijeka.

Ako ipak propustite dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste trebali uzeti Maviret:

- Ako primijetite da ste propustili uzeti Maviret **unutar 18 sati** od uobičajenog vremena uzimanja lijeka, uzmite dozu što je prije moguće. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti Maviret **18 ili više sati** nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, pričekajte i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u prekratkom vremenskom razdoblju).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- izrazit umor
- glavobolja

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- mučnina
- proljev

- slabost ili nedostatak energije (astenija)

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- oticanje lica, usana, jezika, grla, trbuha, ruku ili nogu

**Nepoznato:** ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- svrbež

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Maviret**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Maviret sadrži**

- Djelatne tvari su glekaprevir i pibrentasvir. Jedna tableta sadrži 100 mg glekaprevira i 40 mg pibrentasvira.
- Drugi sastojci su:
  - Jezgra tablete: kopovidon (tip K 28), vitamin E polietilenglikolsukcinat, bezvodni koloidni silicijev dioksid, propilenglikolmonokaprilat (tip II), umrežena karmelozanatrij, natrijev stearilfumarat.
  - Film ovojnica tablete: hipromeloza (E464), laktoza hidrat, titanijev dioksid, makrogol 3350, crveni željezov oksid (E172).

### **Kako Maviret izgleda i sadržaj pakiranja**

Maviret tablete su ružičaste, ovalne, zaobljene s obje strane (bikonveksne), filmom obložene tablete dimenzija 18,8 mm x 10,0 mm, s utisnutom oznakom „NXT“ na jednoj strani.

Maviret tablete zapakirane su u blistere od folije od kojih svaki sadrži 3 tablete. Maviret je dostupan u pakiranju od 84 tablete, koje se sastoji od 4 kutije, od kojih svaka sadrži 21 filmom obloženu tabletu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**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 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 Biofarmacevtska 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**  
AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute na <Brailleovu pismu>, u <velikom fontu> ili u obliku <audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.**