

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Maviret 100 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg glekapreviro (*glecaprevirum*) ir 40 mg pibrentasviro (*pibrentasvirum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,48 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rausvos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių matmenys 18,8 mm x 10,0 mm, su įspaudu „NXT“ vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Maviret yra skirtas suaugusiųjų ir 3 metų bei vyresnių vaikų lėtinės hepatito C viruso (HCV) infekcijos gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Maviret turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis HCV infekcija užsikrėtusių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji, paaugliai nuo 12 metų ir vyresni, ar vaikai, sveriantys ne mažiau kaip 45 kg
Rekomenduojama Maviret dozė yra 300 mg/120 mg (trys 100 mg/40 mg tabletės), vartojama per burną tuo pačiu metu vieną kartą per parą su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, užsikrėtusiems 1, 2, 3, 4, 5 arba 6-ojo genotipo HCV infekcija ir sergantiems kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos), nurodyta 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo HCV

Genotipas	Rekomenduojama gydymo trukmė	
	Nėra cirozės	Cirozė
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 savaitės	8 savaitės

2 lentelė. Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu ir ribavirinu su sofosbuviru arba be jo, arba sofosbuviru ir ribavirinu buvo neveiksmingas

Genotipas	Rekomenduojama gydymo trukmė	
	Nėra cirozės	Cirozė
GT 1, 2, 4-6	8 savaitės	12 savaitių
GT 3	16 savaitių	16 savaitių

Rekomendacijos pacientams, kuriems ankstesnis gydymas NS3/4A- ir (arba) NS5A inhibitoriumi buvo neveiksmingas, pateiktos 4.4 skyriuje.

Praleistos dozės

Pamiršus pavartoti Maviret, paskirtąją dozę galima išgerti per 18 valandų laikotarpį po įprastai paskirto vartojimo laiko. Jei praėjo daugiau kaip 18 valandų nuo įprastai paskirto Maviret vartojimo laiko, praleistosios Maviret dozės gerti **negalima**, o kitą dozę pacientas turi išgerti įprastu laiku. Pacientus reikia įspėti, jog negalima vartoti dvigubos dozės.

Jeigu pacientas vėmė 3 valandų laikotarpiu po vaistinio preparato vartojimo, reikia išgerti papildomą Maviret dozę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau nei 3 valandoms po vaistinio preparato vartojimo, papildomos Maviret dozės vartoti nereikia.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams Maviret dozės keisti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra bet kurio laipsnio inkštų funkcijos sutrikimas, įskaitant dializuojamus pacientus, Maviret dozės keisti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), Maviret dozės keisti nereikia. Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3, 4.4, ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems persodintos kepenys ar inkstai

Įvertinus 12 savaitių trukmės gydymą, jis yra rekomenduojamas pacientams su ar be cirozės, kuriems persodintos kepenys ar inkstai (žr. 5.1 skyrių). 16-os savaitių trukmės gydymas turėtų būti svarstomas 3-iojo genotipo virusu užsikrėtusiems pacientams, kurie buvo anksčiau gydyti pegiliuotu interferonu ir ribavirinu su sofosbuviru arba be jo, arba sofosbuviru ir ribavirinu.

Pacientai kartu užsikrėtę ŽIV-1 infekcija

Reikia laikytis dozavimo rekomendacijų, pateiktų 1 ir 2 lentelėse. Dozavimo rekomendacijos,

vartojant kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV, pateiktos 4.5 skyriuje.

Vaikų populiacija

Maviret saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 3 metų ar sveriantiems mažiau nei 12 kg vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Maviret dengtos granulės skirtos vaikams nuo 3 metų iki mažiau nei 12 metų, sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau nei 45 kg. Paketėliuose esančių dengtų granulių dozavimo instrukcijas, atsižvelgiant į kūno svorį, rasite Maviret preparato charakteristikų santraukoje. Kadangi vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetikos profiliai yra skirtingi, tabletės ir dengtos granulės nėra keičiamos tarpusavyje. Todėl visą gydymo kursą reikia vartoti tą pačią vaistinio preparato farmacinę formą (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pacientus reikia įspėti, jog tabletę reikia nuryti visą, su maistu, tablečių negalima kramtyti, traiškyti ar laužyti, kadangi tai gali pakeisti veikliųjų medžiagų bioprieinamumą (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra atazanaviro, taip pat kartu su atorvastatinu, simvastatinu, dabigatranu, eteksilatu, vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, stipriais P-gp ir CYP3A induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatais, fenobarbitaliu, fenitoinu ir primidonu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hepatito B viruso suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydymo metu ar pabaigus gydymą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant gydymą, visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie yra kartu užsikrėtę ir HBV, yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas NS3/4A- ir (arba) NS5A-inhibitoriumi buvo neveiksmingas

MAGELLAN-1 ir B16-439 tyrimuose buvo ištirti 1-ojo genotipo infekcija užsikrėtę pacientai (ir labai mažas skaičius 4-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių pacientų), kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas ir galimai galėjo sąlygoti atsparumą glekaprevirui/pibrentasvirui (žr. 5.1 skyrių). Nesėkmingo gydymo rizika, kaip tikėtasi, didžiausia tiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti abiejų grupių vaistiniais preparatais. Atsparumo algoritmas, leidžiantis prognozuoti gydymo nesėkmės riziką atsižvelgiant į pradinį atsparumą, nenustatytas. Kumuliacinis atsparumas dviems vaistinių preparatų grupėms buvo būdingas MAGELLAN-1 tyrimo pacientams, kuriems pakartotinis gydymas glekapreviru/pibrentasviru buvo nesėkmingas. Duomenų apie pakartotinį 2, 3, 5 ar 6 genotipais

užsikrėtusių pacientų gydymą nėra. Nerekomenduojama Maviret skirti pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A ir/arba NS5A inhibitoriais.

Vaistinių preparatų sąveikos

Nerekomenduojama vartoti su kai kuriais vaistiniais preparatais, detalesnė informacija pateikta 4.5 skyriuje.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP), diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį, HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP) pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP), apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

Laktozė

Maviret sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas Maviret poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Glekapreviras ir pibrentasviras yra P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl., *breast cancer resistance protein [BCRP]*) ir organinių anijonų pernašos polipeptido (angl., *organic anion transporting polipeptide [OATP]*) 1B1/3 inhibitorius. Kartu vartojamas Maviret gali padidinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp (pvz., dabigatrano eteksilatas, digoksinas), BCRP (pvz., rozuvastatinas) ar OATP1B1/3 (pvz., atorvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas) substratai, koncentracijas plazmoje. 3 lentelėje pateiktos specifinės rekomendacijos dėl sąveikos su jautriais P-gp, BCRP ir OATP1B1/3 substratais. Kitų P-gp, BCRP ar OATP1B1/3 substratų atveju gali prireikti keisti dozes.

Glekapreviras ir pibrentasviras yra silpni citochromo P450 (CYP) 3A ir uridino gliukuroniltransferazės (UGT) 1A1 inhibitoriai *in vivo*. Vartojant kartu su Maviret, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo jautrių CYP3A (midazolamo, felodipino) ar UGT1A1 (raltegraviro) substratų ekspozicijos padidėjimo.

Ir glekapreviras, ir pibrentasviras slopina tulžies druskų išskyrimo siurblių (angl., *bile salt export pump (BSEP)*) *in vitro*.

Nenumatomas reikšmingas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K slopinimas.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi Maviret gydymo metu gali pakisti kepenų funkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (ang. *INR-International Normalized Ratio*) reikšmes.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Maviret

Vartojimas kartu su stipriais P-gp/CYP3A induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp ir CYP3A induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, jonažolė (*Hypericum perforatum*), fenobarbitalis, fenitoinas ir primidonas) gali reikšmingai sumažinti glekapeviro arba pibrentasviro koncentracijas plazmoje, dėl ko gali susilpnėti Maviret terapinis poveikis arba išnykti virusologinis atsakas. Tokių vaistinių preparatų vartoti kartu su Maviret draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant Maviret kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp/CYP3A induktoriai plazmoje (pvz., okskarbazepinu, eslikarbazepinu, lumakaftoru, krizotinibu), gali sumažėti glekapeviro ir pibrentasviro koncentracijos. Nerekomenduojama vartoti kartu su vidutinio stiprumo induktoriais (žr. 4.4 skyrių).

Glekapeviro ir pibrentasviro yra šalinimo transporterių P-gp ir (arba) BCRP substratai. Glekapeviro taip pat yra kepenų absorbcijos transporterių OATP1B1/3 substratas. Maviret vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir BCRP (pvz., ciklosporinu, kobicistatu, dronedaronu, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru), gali sulėtėti glekapeviro ir pibrentasviro eliminacija ir dėl to gali padidėti jų ekspozicija plazmoje. Vaistiniai preparatai, kurie slopina OATP1B1/3 (pvz., elvitegraviras, ciklosporinas, darunaviras, lopinaviras), padidina glekapeviro sisteminę koncentraciją.

Nustatyta ir kita galima vaistinių preparatų sąveika

3 lentelėje pateiktos poveikio Maviret bei kai kurių dažnai kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijoms mažiausių kvadratų vidurkių santykio (90 % pasikliautinio intervalo) reikšmės. Rodyklės kryptis rodo glekapeviro, pibrentasviro ir kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos (C_{max} , AUC ir C_{min}) pokyčio kryptį (\uparrow = padidėja (daugiau nei 25 %), \downarrow = sumažėja (daugiau nei 20 %), \leftrightarrow = nėra pokyčio (sumažėja 20 % ar mažiau arba padidėja 25 % ar mažiau)). Tai nėra baigtinis sąrašas. Visi sąveikos tyrimai buvo atlikti suaugusiems.

3 lentelė. Maviret sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį /galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikinės pastabos
ANGIOTENZINO-II RECEPTORIŲ BLOKATORIAI					
Losartanas vienkartinė 50 mg dozė	losartano \uparrow	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Dozės keisti nereikia.
	losartano karboksirūgštis \uparrow	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartanas vienkartinė 80 mg dozė (OATP1B1/3 slopinimas)	valsartano \uparrow	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Dozės keisti nereikia.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Digoksinas	digoksino \uparrow	1,72	1,48	--	Rekomenduojama

vienkartinė 0,5 mg dozė (P-gp slopinimas)		(1,45, 2,04)	(1,40, 1,57)		vartoti atsargiai ir stebėti digoksino terapinę koncentraciją.
ANTIKOAGULIAITAI					
Dabigatrano eteksilatas vienkartinė 150 mg dozė (P-gp slopinimas)	dabigatrano ↑	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą (P-gp/CYP3A indukcija)	glekapreviro ↓	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Vartojant kartu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviro ↓	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas	Netirta. Numatomas: glekapreviro ↓ ir pibrentasviro ↓				
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Rifampicinas vienkartinė 600 mg dozė (OATP1B1/3 slopinimas)	glekapreviro ↑	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
Rifampicinas 600 mg vieną kartą per parą ^a (P-gp/BCRP/CYP3A indukcija)	glekapreviro ↓	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	pibrentasviro ↓	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ETINILESTRADIOLIO					
Etinilestradiolis (EE)/Norgestimatas 35 µg/250 µg vieną kartą per parą	EE ↑	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Maviret negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio dėl ALT padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
	norelgestromino ↑	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	norgestrelis ↑	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/Levonorgestrelis 20 µg/100 µg vieną kartą per parą	EE ↑	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Dozės keisti nereikia, vartojant kartu su kontraceptiniais progestagenais: levonorgestreliu, noretidronu arba norgestimatu.
	norgestrelis ↑	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					

Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indukcija)	Netirta. Numatomas: glekapreviro ↓ ir pibrentasviro ↓				Vartojant kartu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV					
Atazanaviras + ritonaviras 300/100 mg vieną kartą per parą ^b	glekapreviro ↑	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Vartoti kartu su atazanaviru negalima dėl ALT padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviro ↑	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Darunaviras + ritonaviras 800/100 mg vieną kartą per parą	glekapreviro ↑	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Vartoti kartu su darunaviru nerekomenduojama.
	pibrentasviro ↔	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenzas/emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas 600/200/300 mg vieną kartą per dieną	tenofoviro ↑	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Vartojant kartu su efavirenzu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti nerekomenduojama. Nenumatoma kliniškai reikšminga sąveika su tenofoviro dizoproksilio fumaratu.
	Šiame tyrime nebuvo tiesiogiai kiekybiškai įvertintas efavirenzos/emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio fumarato poveikis glekaprevirui ir pibrentasvirui, tačiau glekapreviro ir pibrentasviro ekspozicija buvo reikšmingai mažesnė lyginant su istoriniais kontroliniais duomenimis.				
Elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/ tenofoviro alafenamidas (kobicistatas slopina P-gp, BCRP ir OATP, elvitegraviras slopina OATP)	tenofoviro ↔	↔	↔	↔	Dozės keisti nereikia.
	glekapreviro ↑	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	pibrentasviro ↑	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	glekapreviro ↑	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Kartu vartoti nerekomenduojama.
	pibrentasviro ↑	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą (UGT1A1 slopinimas)	raltegraviro ↑	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Dozės keisti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV					
Sofosbuviras vienkartinė 400 mg dozė	sofosbuviro ↑	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Dozės keisti nereikia.
	GS-331007↑	↔	↔	1,85	

(P-gp/BCRP slopinimas)				(1,67, 2,04)	
	glekapreviro ↔	↔	↔	↔	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	↔	
HMG-KOA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI					
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A slopinimas)	atorvastatino ↑	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Negalima vartoti kartu su atorvastatinu ir simvastatinu (žr. 4.3 skyrių).
Simvastatinas 5 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP slopinimas)	simvastatino ↑ simvastatino rūgštis ↑	1,99 (1,60, 2,48) 10,7 (7,88, 14,6)	2,32 (1,93, 2,79) 4,48 (3,11, 6,46)	-- --	
Lovastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP slopinimas)	lovastatino ↑ lovastatino rūgštis ↑	↔ 5,73 (4,65, 7,07)	1,70 (1,40, 2,06) 4,10 (3,45, 4,87)	-- --	Kartu vartoti nerekomenduojama. Jei vartojama kartu, lovastatino dozė neturėtų viršyti 20 mg per parą, o pacientus reikia stebėti.
Pravastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3 slopinimas)	pravastatino ↑	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Rekomenduojama vartoti atsargiai. Pravastatino dozė neturėtų viršyti 20 mg per parą, o rozuvastatino dozė neturėtų viršyti 5 mg per parą.
Rozuvastatinas 5 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, BCRP slopinimas)	rozuvastatino ↑	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatinas, Pitavastatinas	Netirta. Numatomas: fluvastatino ↑ ir pitavastatino ↑				Tikėtina sąveika su fluvastatinu ir pitavastatinu, todėl kartu vartoti rekomenduojama atsargiai. Gydymą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistinėmis preparatais rekomenduojama pradėti skiriant mažą statino dozę.
IMUNOSUPRESANTAI					
Ciklosporinas vienkartinė 100 mg dozė	glekapreviro ^c ↑ pibrentasviro ↑	1,30 (0,95, 1,78) ↔	1,37 (1,13, 1,66) ↔	1,34 (1,12, 1,60) 1,26	Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems reikia pastovių

				(1,15, 1,37)	ciklosporino dozių > 100 mg per parą.
Ciklosporinas vienkartinė 400 mg dozė	glekapreviro ↑	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Jei toks derinys neišvengiamas, reikia apsvarstyti, ar vartojant kartu ir atidžiai stebint klinikinę būklę nauda bus didesnė už riziką.
	pibrentasviro ↑	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimuzas vienkartinė 1 mg dozė (CYP3A4 ir P-gp slopinimas)	takrolimuzo ↑	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Maviret vartoti kartu su takrolimuzu reikia atsargiai. Numatoma, kad gali padidėti takrolimuzo ekspozicija. Dėl to rekomenduojama stebėti takrolimuzo terapinį poveikį ir atitinkamai keisti takrolimuzo dozę.
	glekapreviro ↔	↔	↔	↔	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	↔	
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI					
Omeprazolas 20 mg vieną kartą per parą (skrandžio pH padidėjimas)	glekapreviro ↓	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Dozės keisti nereikia.
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą (1 val prieš pusryčius)	glekapreviro ↓	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą (vakare, be maisto)	glekapreviro ↓	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
VITAMINO K ANTAGONISTAI					
Vitamino K antagonistai	Netirta.				Vartojant kartu su visais vitamino K antagonistais, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį, kadangi gydymo Maviret metu pakinta kepenų funkcija.

DAA (angl. *Direct Acting Antiviral*)= tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai

a. Rifampicino poveikis glekaprevirui ir pibrentasvirui praėjus 24 val. po paskutinės rifampicino dozės.

b. Nurodytas atazanaviro ir ritonaviro poveikis pirmajai glekapreviro ir pibrentasviro dozei.

c. HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems persodintas organas ir kurie vartojo 100 mg ciklosporino vidutinę dozę per parą, 2,4 karto padidėjo glekapeviro ekspozicija, lyginant su tais, kurie nevartojo ciklosporino.

Papildomi vaistų sąveikos tyrimai buvo atlikti su šiais vaistiniais preparatais, kliniškai reikšmingos sąveikos su Maviret nenustatyta: abakaviru, amlodipinu, buprenorfinu, kofeinu, dekstrometorfanu, dolutegraviru, emtricitabinu, felodipinu, lamivudinu, lamotriginu, metadonu, midazolamu, naloksonu, noretindronu ar kitais tik progestino turinčiais kontraceptikais, rilpivirinu, tenofoviro alafenamidu ir tolbutamidu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie glekapeviro ar pibrentasviro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su žiurkėmis/pelėmis, kurioms buvo duodama glekapeviro ar pibrentasviro, tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Pastebėtas toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms, gavusioms glekapeviro, susijęs su embrionų ir vaisių žūtimi, dėl to šiai rūšiai nebuvo galima įvertinti glekapeviro poveikio esant klinikinei ekspozicijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl saugumo nėštumo metu Maviret vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar glekapeviro arba pibrentasviro išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad glekapeviro ir pibrentasviro išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo Maviret.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie glekapeviro ir (arba) pibrentasviro poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais neparodė žalingo glekapeviro ar pibrentasviro poveikio vaisingumui, esant ekspozicijai, didesnei už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Maviret gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jungtiniuose II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę tiriamieji, sergantys 1, 2, 3, 4 ar 6 genotipo HCV infekcija ir gydyti Maviret, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, (dažnis $\geq 10\%$) buvo galvos skausmas ir nuovargis. Mažiau nei 0,1% Maviret gydytų tiriamųjų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos (trumpalaikis išemijos priepuolis). Maviret gydytų tiriamųjų, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, proporcija buvo 0,1%.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kuriems yra cirozė arba jos nėra, 8, 12 ar 16 savaičių gydytiems Maviret, II ir III fazės registracinių tyrimų metu arba vaistiniam preparatui patekus į rinką. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$),

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ar nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Maviret

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnos	angioedema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnos	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnos	viduriavimas, pykinimas
<i>Odos ir poodinių audinių sutrikimai</i>	
Nežinomos	niežulys
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnos	nuovargis
Dažnos	astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažnos	bendrojo bilirubino padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, įskaitant dializuojamus tiriamuosius

Maviret saugumas tiriamiesiems, sergantiems lėtine inkstų liga (įskaitant dializuojamus tiriamuosius) ir 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo lėtine HCV infekcija su kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos) buvo įvertintas suaugusiųjų tyrimuose EXPEDITION-4 (n=104) ir EXPEDITION-5 (n=101).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, EXPEDITION-4 tyrime buvo niežulys (17%) ir nuovargis (12%), o EXPEDITION-5 tyrime – niežulys (14,9 %).

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems persodintos kepenys arba inkstai

Maviret saugumas buvo įvertintas 100-ui suaugusių pacientų, sergančių 1, 2, 3, 4 ar 6 genotipo lėtine HCV infekcija be cirozės (MAGELLAN-2), kuriems persodintos kepenys arba inkstai. Bendras saugumo profilis pacientams, kuriems persodintas organas, buvo panašus į stebėtą tiriamiesiems 2 ir 3 fazės tyrimuose. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos daugiau kaip ar lygiai 5 % tiriamųjų, vartojusių Maviret 12 savaitių, buvo galvos skausmas (17 %), nuovargis (16 %), pykinimas (8 %) ir niežulys (7 %).

Tiriamųjų, kurie kartu yra užsikrėtę ir ŽIV-1 / HCV, saugumas

Bendras saugumo profilis suaugusiems tiriamiesiems kartu užsikrėtusiems HCV / ŽIV-1 (ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2) buvo toks pat kaip tik HCV užsikrėtusiems suaugusiems tiriamiesiems.

Vaikų populiacija

Maviret saugumas HCV GT1-6 užsikrėtusiems paaugliams pagrįstas II/III fazės atvirojo tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 47 tiriamieji nuo 12 iki < 18 metų ir kurie buvo gydyti Maviret nuo 8 iki 16 savaitių (DORA I dalis). Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į stebėtas suaugusiems Maviret klinikinių tyrimų metu.

Bilirubino koncentracijos serume padidėjimas

Bendrojo bilirubino padidėjimas (susijęs su bilirubino transporterių ir metabolizmo slopinimu dalyvaujant glekaprevirui) iki lygio, mažiausiai 2 kartus viršijančio viršutinę normos ribą (VNR), buvo stebėtas 1,3% tiriamųjų. Bilirubino kiekio padidėjimai buvo asimptominiai, laikini ir paprastai pasireiškėdavo ankstyvuojų gydymo laikotarpiu. Bilirubino kiekio padidėjimai daugiausiai buvo

netiesioginiai ir nesusiję su ALT aktyvumo padidėjimu. Tiesioginė hiperbilirubinemija pasireiškė 0,3 % tiriamųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausios aprašytos dozės, skirtos sveikiems savanoriams, buvo 1200 mg glekapreviro, vartojamo vieną kartą per parą 7 paras ir 600 mg pibrentasviro, vartojamo vieną kartą per parą 10 parų. Asimptominis serumo ALT padidėjimas (> 5x VNR) pasireiškė 1 iš 70 sveikų savanorių po kartotinių glekapreviro dozių (700 mg arba 800 mg), vartotų vieną kartą per parą ≥ 7 paras. Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokių nors toksinio poveikio požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių). Nedelsiant reikia pradėti simptominių gydymą. Glekapreviras ir pibrentasviras nėra reikšmingai pašalinami hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemiškai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas: J05AP57.

Veikimo mechanizmas

Maviret yra dviejų, visų genotipų HCV virusus tiesiogiai veikiančių, veikliųjų medžiagų glekapreviro (NS3/4A proteazės inhibitoriaus) ir pibrentasviro (NS5A inhibitoriaus) fiksuotų dozių derinys, veikiantis įvairias HCV viruso gyvavimo ciklo fazes.

Glekapreviras

Glekapreviras yra visų genotipų HCV NS3/4A proteazės, kurios reikia HCV koduojamų poliproteinų proteoliziniui suardymui (į brandžios formos NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymus) ir kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Pibrentasviras

Pibrentasviras yra visų genotipų HCV NS5A, kuri yra būtina viruso RNR replikacijai ir viriono surinkimui, inhibitorius. Pibrentasviro veikimo mechanizmas apibūdintas, remiantis ląstelių antivirusinio aktyvumo kultūrų tyrimais ir atsparumą vaistams lemiančių genų žemėlapių (angl. *drug resistance mapping*) tyrimais.

Antivirusinis aktyvumas

Glekapreviro ir pibrentasviro EC₅₀ reikšmės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS3 ir NS5A sekas iš laboratorinių padermių, pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Glekapreviro ir pibrentasviro aktyvumas prieš 1- 6 HCV genotipų replikonų ląstelių

linijas

HCV potipis	Glekapreviro EC ₅₀ , nM	Pibrentasviro EC ₅₀ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = nėra duomenų

Glekapreviro *in vitro* aktyvumas taip pat buvo tirtas biocheminiame tyrime, kuriame nustatytos panašios mažos IC₅₀ reikšmės skirtingiems genotipams.

Glekapreviro ir pibrentasviro EC₅₀ reikšmės prieš chimerinius replikonus, koduojančius NS3 ar NS5A sekas iš klinikinių izoliatų, pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Glekapreviro ir pibrentasviro aktyvumas prieš laikinus replikonus, kuriuose yra NS3 ar NS5A iš 1-6 HCV genotipų klinikinių izoliatų

HCV potipis	Glekapreviras		Pibrentasviras	
	Klinikinių izoliatų skaičius	EC ₅₀ mediana, nM (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	EC ₅₀ mediana, nM (ribos)
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 = nėra duomenų

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Iš ląstelių kultūrų atrinktų arba inhibitorių klasei svarbių NS3 ar NS5A aminorūgščių pakeitimų fenotipai buvo apibūdinti replikonų tyrimuose.

HCV proteazės inhibitorių klasei svarbūs pakeitimai NS3 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 arba 170 pozicijose neturėjo įtakos glekapreviro aktyvumui. NS3 pakeitimai amino rūgšties 168 pozicijoje

neturėjo įtakos 2-am genotipui, tuo tarpu kai kurie pakeitimai 168 pozicijoje sumažino jautrumą glekaprevirui iki 55 kartų (1, 3, 4 genotipų) ar > 100 kartų (6 genotipo). Kai kurie pakeitimai 156 pozicijoje sumažino jautrumą glekaprevirui (1-4 genotipų) > 100 kartų. Pakeitimas amino rūgšties 80 pozicijoje nesumažino jautrumo glekaprevirui, išskyrus pakeitimą Q80R 3a genotipui, kuris sumažino jautrumą glekaprevirui 21 kartą.

Pavieniai NS5A inhibitorių klasei svarbūs pakeitimai 1-6 genotipų NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 ar 93 pozicijose neturėjo įtakos pibrentasviro aktyvumui. Specifiškai 3a genotipui, A30K arba Y93H neturėjo įtakos pibrentasviro aktyvumui. Kai kurie 1a ir 3a genotipų pakeitimų deriniai (įskaitant A30K+Y93H 3a genotipui) sumažino jautrumą pibrentasvirui. 3b genotipo replikone esantys natūraliai atsirandantys NS5A K30 ir M31 polimorfizmai 24 kartus sumažina jautrumą pibrentasvirui lyginant su pibrentasviro aktyvumu 3a genotipo replikone.

Klinikinių tyrimų metu

Tyrimai su anksčiau negydytais ir anksčiau peginterferonu (pegIFN), ribavirinu (RBV) ir (arba) sofosbuviru gydytais suaugusiais tiriamaisiais su kepenų ciroze arba be jos

Dvidešimt dviems iš apie 2300 tiriamųjų, kurie registraciniuose 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti Maviret 8, 12 arba 16 savaitių, pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (2 užsikrėtusiems 1-ojo genotipo, 2 – 2-ojo genotipo, 18 – 3-ojo genotipo infekcija).

Iš dviejų 1-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, vienam tiriamajam nustatytas su gydymu susijęs NS3 A156V pakeitimas ir NS5A Q30R/L31M/H58D pakeitimas, o kitam - NS5A Q30R/H58D pakeitimas (tuo tarpu Y93N buvo prieš gydymą ir po gydymo).

Nei vienam iš dviejų 2-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių tiriamųjų nebuvo nustatyta su gydymu susijusių NS3 ar NS5A pakeitimų (abiem tiriamiesiems NS5A M31 polimorfizmas buvo prieš ir po gydymo).

Iš 18 3-ojo genotipo virusu užsikrėtusių tiriamųjų, gydytų Maviret 8, 12 ar 16 savaitių, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, 11 tiriamųjų nustatyti su gydymu susiję NS3 Y56H/N, Q80K/R, A156G ar Q168L/R pakeitimai. 5 tiriamiesiems A166S ar Q168R buvo prieš ir po gydymo. 16 tiriamųjų nustatyti su gydymu susiję NS5A M28G, A30G/K, L31F, P58T ar Y93H pakeitimai, o 13 tiriamųjų turėjo A30K (n=9) arba Y93H (n=5) prieš ir po gydymo.

Suaugusių tiriamųjų su kompensuota ciroze arba be jos, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A proteazės ir (arba) NS5A inhibitoriais, tyrimai

10 iš 113 tiriamųjų, kurie MAGELLAN-1 tyrime buvo gydyti Maviret 12 arba 16 savaitių, pasireiškė virusologinis neveiksmingumas. Iš 10 1-ojo genotipo virusu užsikrėtusių tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, su gydymu susiję NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V arba D168A/T pakeitimai nustatyti 7 tiriamiesiems. Penki iš 10 turėjo NS3V36M, Y56H, R155K/T ar D168A/E derinius prieš ir po gydymo. Visi 1-ojo genotipo virusu užsikrėtę tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, prieš gydymą turėjo vieną ar daugiau NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M pakeitimų, P32 iškritimą, H58C/D ar Y93H, 7 tiriamiesiems pasireiškus neveiksmingumui papildomai nustatyti su gydymu susiję NS5A M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ar Y93H pakeitimai.

Trylikai iš 177 tiriamųjų, užsikrėtusių lėtine HCV GT1 infekcija (visi tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, buvo užsikrėtę GT1a infekcija), kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas NS5A inhibitoriumi + SOF ir kurie B16-439 tyrime buvo gydyti Maviret 12 savaitių (9 iš 13) arba 16 savaitių (4 iš 13), pasireiškė virusologinis neveiksmingumas. Iš 13 virusologinio neveiksmingumo atvejų 4 tiriamiesiems pasireiškus neveiksmingumui nustatyti su gydymu susiję NS3 pakeitimai: A156V (n=2) arba R155W + A156G (n=2); 3 iš šių 4 tiriamųjų prieš tyrimą ir pasireiškus neveiksmingumui taip pat turėjo Q80K. Dvylika iš 13 tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis

neveiksmingumas, turėjo vieną ar daugiau NS5A polimorfizmų, prieš tyrimą aptiktų būdingose amino rūgšties pozicijose (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q arba Y93H/N), ir 10 iš 13 tiriamųjų pasireiškusių gydymo neveiksmingumui nustatyti papildomi NS5A pakeitimai (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

Pradinio HCV amino rūgščių polimorfizmo įtaka atsakui į gydymą

Siekiant įvertinti ryšį tarp pradinio polimorfizmo ir gydymo baigties bei aprašyti pakeitimus, nustatytus pasireiškusių virusologiniam neveiksmingumui, atlikta jungtinė analizė anksčiau negydytų bei anksčiau pegiliuotu interferonu, ribavirinu ir (arba) sofosbuviru gydytų suaugusių tiriamųjų, kurie 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gydomi Maviret. Pradinis polimorfizmas potipiui specifinių referentinių sekų NS3 amino rūgšties 155, 156 ir 168 pozicijose bei NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 ir 93 pozicijose atžvilgiu buvo įvertintas taikant naujos kartos sekoskaitos technologiją su 15 % aptikimo riba. Pradinis NS3 polimorfizmas nustatytas atitinkamai 1,1 % (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) ir 2,9% (1/34) tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 3, 4, 5, ir 6 genotipo HCV infekcija. Pradinis NS5A polimorfizmas nustatytas atitinkamai 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) ir 54,1 % (20/37) tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 3, 4, 5, ir 6 genotipo HCV infekcija.

1, 2, 4, 5, ir 6 genotipai: pradinis 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipų polimorfizmas neturėjo įtakos gydymo baigčiai.

3 genotipas: Tiriamiesiems, kurie buvo gydomi rekomenduojamu režimu (n=313), pradinis NS5A (įskaitant Y93H) ar NS3 polimorfizmas neturėjo reikšmingos įtakos gydymo baigtims. Visi tiriamieji (15/15) su pradiniu NS5A Y93H ir 77 % (17/22) tiriamųjų su A30K pasiekė IVA12. Bendras A30K ir Y93H paplitimas prieš gydymą buvo, atitinkamai, 7,0% ir 4,8%. Galimybė įvertinti pradinio NS5A polimorfizmo įtaką anksčiau negydytiems ciroze sergantiems tiriamiesiems bei anksčiau gydytiems tiriamiesiems buvo ribota dėl mažo A30K (3,0%, 4/132) ar Y93H (3,8%, 5/132) dažnio.

Kryžminis atsparumas

In vitro duomenys rodo, kad dauguma su atsparumu susijusių pakeitimų NS5A amino rūgšties 24, 28, 30, 31, 58, 92 ar 93 pozicijose, sąlygojančių atsparumą ombitasvirui, daklatasvirui, ledipasvirui, elbasvirui, ar velpatasvirui, išliko jautrūs pibrentasvirui. Kai kurie pakeitimų šiose NS5A pozicijose deriniai sumažino jautrumą pibrentasvirui. Glekapreviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu susijusius NS5A pakeitimus, tuo tarpu pibrentasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu susijusius NS3 pakeitimus. Tiek glekapreviras, tiek pibrentasviras buvo visiškai aktyvūs prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu NS5B nukleotidų ir ne nukleotidų inhibitoriams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

7 lentelėje pateikta Maviret klinikinių tyrimų santrauka, kuriuose dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV užsikrėtę suaugę ir paaugliai tiriamieji.

7 lentelė. Maviret klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV užsikrėtę tiriamieji

Genotipas (GT)	Klinikinis tyrimas	Tyrimo plano santrauka
AN ir AG PRS tiriamieji, nesergantys ciroze		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 savaites (n=351) arba 12 savaičių (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 savaites (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) arba placebo (n=100) 12 savaičių
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 savaites (n=199) arba 12 savaičių (n=25)

GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 savaites (n=157) arba 12 savaitių (n=233) Sofosbuviras + daklatasviras 12 savaitių (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 savaites (tik AN, n=29) arba 12 savaitių (n=76) arba 16 savaitių (tik AG, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 savaitių (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 savaites (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 savaitių (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 savaites (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 savaites (GT1, 2, 4, 5, ir 6 ir GT3 AN) (n=356) arba 16 savaitių (tik GT3 AG) (n=6)
AN ir AG PRS tiriamieji, sergantys ciroze		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 savaitių (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 savaitių (tik AN, n=64) arba 16 savaitių (tik AG, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 savaitių (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 savaitių (GT1, 2, 4, 5, ir 6 ir GT3 AN) (n=157) arba 16 savaitių (tik GT3 AG) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 savaites (n=343) (tik AN)
Tiriamieji, sergantys 3b, 4 ar 5 stadijos LIL, su ciroze arba be jos		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 savaitių (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 savaites (n=84) arba 12 savaitių (n=13), arba 16 savaitių (n=4)
Anksčiau NS5A inhibitoriumi ir (arba) PI gydyti tiriamieji su ciroze arba be jos		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 savaitių (n=66) arba 16 savaitių (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 savaitių (n=78) arba 16 savaitių (n=78) arba Maviret + RBV 12 savaitių (n=21) ^g
HCV / ŽIV-1 ko-infekuotieji tiriamieji su ar be cirozės		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 savaites (n=137) arba 12 savaitių (n=16)
Asmenys, kuriems persodintos kepenys ar inkstai		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 savaitių (n=100)
Tiriamieji paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų)		
GT1-6	DORA (I dalis)	Maviret 8 savaites (n=44) arba 16 savaitių (n=3)

AN=anksčiau negydyti, AG PRS=anksčiau gydyti (ankstesnis gydymas pegIFN (arba IFN), ir (arba) RBV ir (arba) sofosbuviru), PI=proteazės inhibitorius, LIL=lėtinė inkstų liga

a. įskaitant 33 tiriamuosius iš tyrimo ENDURANCE-1, kartu užsikrėtusius ŽIV-1. Įskaitant 2 tiriamuosius iš tyrimo DORA, kartu užsikrėtusius ŽIV-1

b. GT2 iš tyrimo SURVEYOR-2 1-osios ir 2-osios dalies - Maviret 8 savaites (n=54) arba 12 savaitių (n=25); GT2 iš tyrimo SURVEYOR-2 4-osios dalies - Maviret 8 savaites (n=145).

c. GT3 be cirozės iš tyrimo SURVEYOR-2 1-osios ir 2-osios dalies - Maviret 8 savaites (n=29) arba 12 savaitių (n=54); GT3 be cirozės iš tyrimo SURVEYOR-2 3-iosios dalies - Maviret 12 savaitių (n=22) arba 16 savaitių (n=22).

d. GT3 su ciroze ir tyrimo SURVEYOR-2 2-osios dalies - Maviret 12 savaitių (n=24) arba 16 savaitių (n=4); GT3 su ciroze iš tyrimo SURVEYOR-2 3-iosios dalies - Maviret 12 savaitių (n=40) arba 16 savaitių (n=47).

e. GT1, 4 iš tyrimo MAGELLAN-1 1-osios dalies - Maviret 12 savaitių (n=22); GT1,4 iš tyrimo MAGELLAN-1 2-osios dalies - Maviret 12 savaitių (n=44) arba 16 savaitių (n=47).

f. tyrimai VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 buvo atlikti Azijos regione.

g. Nerekomenduojama Maviret skirti pakartotinam gydymui pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A ir (arba) NS5A inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu HCV RNR koncentracijos serume buvo matuojamos naudojant Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testą (versija 2.0), kurio apatinė kiekybinio aptikimo riba (LLOQ) 15 TV/ml (išskyrus SURVEYOR-1 ir SURVEYOR-2, kurių metu naudotas Roche COBAS TaqMan realaus laiko atvirkštinės transkriptazės-PGR (RT-PGR) testas v. 2.0, kurio LLOQ 25 TV/ml).

Ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA12), apibūdinamas kaip HCV RNR < LLOQ praėjus 12 savaitių

po gydymo pabaigos, buvo pagrindinė vertinamoji baigtis nustatant HCV išgijimo dažnį visuose tyrimuose.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti arba gydyti tiriamieji, kuriems yra cirozė arba jos nėra

2409 gydytų suaugusių tiriamųjų, sergančių kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos), kurie anksčiau nebuvo gydyti arba anksčiau gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais, amžiaus mediana buvo 53 metai (intervalas: 19 - 88); 73,3 % anksčiau nebuvo gydyti, 26,7 % anksčiau buvo gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniu; 40,3 % buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV; 19,8 % buvo užsikrėtę 2-ojo genotipo HCV; 27,8 % buvo užsikrėtę 3-ojo genotipo HCV; 8,1 % buvo užsikrėtę 4-ojo genotipo HCV; 3,4 % buvo užsikrėtę 5-6-ojo genotipų HCV; 13,1 % buvo 65 metų ar vyresni; 56,6 % buvo vyrai; 6,2 % buvo juodaodžiai; 12,3 % sirgo ciroze; 4,3 % buvo su sunkiu inkstų nepakankamumu arba galutinės stadijos inkstų liga; 20,0 % kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m²; 7,7 % buvo kartu užsikrėtę ir ŽIV-1 ir pradinės HCV RNR koncentracijos mediana buvo 6,2 log₁₀ TV/ml.

8 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems arba anksčiau peginterferonu, ribavirinu ir (arba) sofosbuviru gydytiems^a suaugusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipo infekcija, kurie gavo rekomenduojamos trukmės gydymą (jungtiniai ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, ir EXPEDITION-1, 2^b, 4 ir 8 tyrimų duomenys)

	1 genotipas	2 genotipas	4 genotipas	5 genotipas	6 genotipas
IVA12 tarp tiriamųjų, nesergančių ciroze					
8 savaitės	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys					
VNV gydymo metu	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Atkrytis ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Kiti ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
IVA12 tarp tiriamųjų, sergančių ciroze					
8 savaitės	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 savaičių	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys					
VNV gydymo metu	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Atkrytis ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Kiti ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VNV=virusologinis neveiksmingumas

a. Anksčiau PRS gydytų tiriamųjų dalis buvo 26%, 14%, 24%, 0% ir 13% tarp tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipu, atitinkamai. Nei vienas iš GT5 tiriamųjų anksčiau nebuvo gydytas PRS, 3 GT6 tiriamieji anksčiau buvo gydyti PRS.

b. ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2 tyrimai apima iš viso 154 tiriamuosius, kurie yra kartu užsikrėtę ir ŽIV-1, ir kurių gydymo trukmė buvo kaip rekomenduojama.

c. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiesiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.

d. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Iš į EXPEDITION-4 įtrauktų tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 4, 5 ar 6 genotipo infekcija ir sergančių galutinės stadijos inkstų liga, 97,8% (91/93) pasiekė IVA12 be virusologinio neveiksmingumo.

Klinikinis tyrimas tiriamiesiems, užsikrėtusiems 5 arba 6 genotipo infekcija

ENDURANCE-5,6 buvo atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 84 HCV GT5 (n=23) arba GT6 (n=61) infekcija užsikrėtę AN arba AG-PRS suaugę tiriamieji. Tiriamieji be cirozės vartojo Maviret 8 savaites, o tiriamieji su kompensuota ciroze vartojo Maviret 12 savaičių. 84 gydytų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 24 iki 79 metų); 27 % buvo užsikrėtę 5 genotipo HCV, 73 % buvo užsikrėtę 6 genotipo HCV; 54 % tiriamųjų buvo moterys, 30 % baltaodžiai, 68 % azijiečiai, 90 % anksčiau negydyti dėl HCV; 11 % buvo su kompensuota ciroze.

Bendrasis IVA12 dažnis buvo 97,6 % (82 iš 84). IVA12 dažnis GT5 užsikrėtusiems tiriamiesiems buvo 95,7 % (22 iš 23), o GT6 užsikrėtusiems tiriamiesiems – 98,4 % (60 iš 61). Gydomo metu vienam AN GT5 infekcija užsikrėtusiam tiriamajam be cirozės pasireiškė atkrytis ir vienam AN GT6 infekcija užsikrėtusiam tiriamajam su kompensuota ciroze pasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

Tiriamieji, užsikrėtę 1, 2, 4, 5 arba 6 genotipo infekcija, sergantys ciroze, Maviret vartoję 8 savaites
Maviret saugumas ir efektyvumas vartojant 8 savaites, anksčiau negydytiems suaugusiems tiriamiesiems užsikrėtusiems GT 1, 2, 4, 5 ar 6 infekcija su kompensuota kepenų ciroze buvo vertinamas vienos grupės atvirame tyrime (EXPEDITION-8).

Iš 280 gydytų tiriamųjų, amžiaus mediana buvo 60 metų (ribos: nuo 34 iki 88); 81,8% užsikrėtę 1 genotipo HCV, 10% užsikrėtę 2 genotipo HCV, 4,6% užsikrėtę 4 genotipo HCV, 0,4% užsikrėtę 5 genotipo HCV, 3,2% užsikrėtę 6 genotipo HCV; 60% vyrai; 9,6% juodaodžiai.

Bendrasis IVA12 dažnis buvo 98,2 % (275 iš 280). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Tiriamieji, užsikrėtę 3 genotipo infekcija

Maviret veiksmingumas gydant tiriamuosius, užsikrėtusius 3 genotipo lėtinio hepatito C infekcija, kurie anksčiau nebuvo gydyti arba gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais, pademonstruotas ENDURANCE-3 (anksčiau negydyti, nesergantys ciroze suaugę tiriamieji), EXPEDITION-8 (anksčiau negydyti, ciroze sergantys suaugę tiriamieji), ir SURVEYOR-2 3 dalies (suaugusieji su ciroze arba be jos ir (arba) gydyti anksčiau) klinikiniuose tyrimuose.

ENDURANCE-3 buvo dalinai atsitiktinių imčių, atviras, aktyviu gydymu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti tiriamieji, užsikrėtę 3 genotipo infekcija. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu (2:1) buvo paskirtas 12 savaičių trukmės gydymas Maviret arba sofosbuviro ir daklatasviro deriniu; vėliau tyrimas papildytas trečia grupe (nerandomizuota), kuri buvo gydyta Maviret 8 savaites. EXPEDITION-8 buvo vienos grupės atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti tiriamieji, kurie sirgo kompensuota ciroze ir 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo infekcija, ir jie buvo gydomi Maviret 8 savaites. SURVEYOR-2 3-oji dalis buvo 16 savaičių trukmės atvirasis tyrimas, siekiant įvertinti Maviret veiksmingumą anksčiau gydytiems 3 genotipo infekcija užsikrėtusiems tiriamiesiems, kurie nesirgo ciroze ar sirgo kompensuota ciroze. Tarp anksčiau gydytų tiriamųjų, 46% (42/91) ankstesnis gydymo režimas su sofosbuviru buvo neveiksmingas.

9 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 3-iojo genotipo infekcija, kuriems nebuvo cirozės (ENDURANCE-3)

IVA	Maviret 8 savaitės N=157	Maviret 12 savaičių N=233	SOF+DCV 12 savaičių N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Gydymo skirtumas -1,2%; 95 % pasikliautinis intervalas (nuo -5,6% iki 3,1%)	
	Gydymo skirtumas -0,4%; 97,5% pasikliautinis intervalas (nuo -5,4% iki		

	4,6%)		
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Atkrytis ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Kiti ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

- a. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.
b. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Atliekant anksčiau negydytų, ciroze nesergančių suaugusių pacientų jungtinę analizę (įskaitant 2 ir 3 fazės tyrimų duomenis), kurios metu IVA12 buvo vertinamas atsižvelgiant į prieš gydymą esantį A30K, nustatyta, kad skaitine reikšme mažesnis IVA12 dažnis buvo pasiektas A30K turėjusiems pacientams, gydytiems 8 savaites lyginant su 12 savaičių gydytais pacientais [78% (14/18) lyginant su 93% (13/14)].

10 lentelė. IVA12 tiriamiesiems, užsikrėtusiems 3-jojo genotipo infekcija, kurie sirgo arba nesirgo ciroze (SURVEYOR-2 3 dalis ir EXPEDITION-8)

	Anksčiau negydyti, sergantys ciroze	Anksčiau negydyti, sergantys ciroze	Anksčiau gydyti, sergantys arba nesergantys ciroze
	Maviret 8 savaičių (N=63)	Maviret 12 savaičių (N=40)	Maviret 16 savaičių (N=69)
IVA	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Atkrytis ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Kiti ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
IVA pagal cirozės būseną			
Cirozės nėra	ND	ND	95,5% (21/22)
Cirozė	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

- a. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.
b. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Iš į EXPEDITION-4 įtrauktų tiriamųjų, užsikrėtusių 3 genotipo infekcija ir sergančių galutinės stadijos inkstų liga, 100 % (11/11) pasiekė IVA12.

Tiriamieji, užsikrėtę 3b genotipo infekcija

GT3b yra potipis, nustatytas palyginti nedideliame kiekiui HCV infekuotų pacientų Kinijoje ir keliose Pietų ir Pietryčių Azijos šalyse, tačiau retai už šio regiono ribų. Tyrimai VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 buvo atlikti Kinijoje, Singapūre ir Pietų Korėjoje suaugusiems tiriamiesiems užsikrėtusiems 1-6 genotipo HCV be cirozės (VOYAGE-1) arba su kompensuota ciroze (VOYAGE-2), kurie buvo anksčiau negydyti (AN) arba anksčiau gydyti interferono, peg-interferono, ribavirino ir/arba sofosbuviro deriniu (AG-PRS). Visi tiriamieji be cirozės arba su kompensuota ciroze atitinkamai gydyti Maviret 8 arba 12 savaičių, išskyrus GT3 AG-PRS tiriamuosius, kurie gydyti Maviret 16 savaičių. Tyrimuose VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 bendrasis IVA12 dažnis buvo atitinkamai 97,2% (352/362) ir 99,4% (159/160).

Tarp GT3b tiriamųjų be cirozės buvo nustatytas mažesnis IVA12 dažnis – 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) AN tiriamiesiems ir 50% (2/4) AG-PRS tiriamiesiems] lyginant su GT3a tiriamaisiais be cirozės (92,9% (13/14)). Trims AN GT3b tiriamiesiems pasireiškė atkrytis ir dviems AG-PRS GT3b

tiriamiesiems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu. Tarp tiriamųjų su kompensuota ciroze, bendrasis IVA12 dažnis GT3b infekuotiems tiriamiesiems buvo 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) AN tiriamiesiems ir 100% (1/1) AG-PRS tiriamiesiems] ir 100% (6/6) GT3a infekuotiems tiriamiesiems. Vienam GT3b AN tiriamajam pasireiškė atkrytis.

Bendrasis IVA12 dažnis klinikiniuose tyimuose su prieš tai negydytais ir jau gydytais suaugusiais tiriamaisiais, kuriems yra cirozė arba jos nėra

Iš anksčiau negydytų (AN) arba anksčiau gydytų interferono, peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro (AG-PRS) deriniais tiriamųjų, kurie gavo rekomenduojamos trukmės gydymą, 97,5 % (1395/1431) pasiekė IVA12, tuo tarpu 0,2 % (3/1431) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,9 % (12/1407) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AN ar AG-PRS tiriamųjų su kompensuota ciroze, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 97,1 % (431/444) pasiekė IVA12 (iš kurių 97,7 % [335/343] AN tiriamųjų pasiekė IVA12), kai tuo tarpu 0,2 % (1/444) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,9 % (4/434) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AN tiriamųjų be cirozės, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 8 savaites, 97,5 % (749/768) pasiekė IVA12, kai 0,1 % tiriamųjų (1/768) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,7 % (5/755) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AG-PRS tiriamųjų be cirozės, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 98,2 % (215/219) pasiekė IVA12, kai tuo tarpu 0,5 % (1/219) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 1,4 % (3/218) pasireiškė atkrytis po gydymo.

ŽIV-1 ko-infekcijos buvimas veiksmingumui įtakos neturėjo. Tyrimuose ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2 IVA12 dažnis tarp AN ir AG-PRS tiriamųjų, taip pat užsikrėtusių ir ŽIV-1, gydytų 8 arba 12 savaičių (kuriems, atitinkamai, nebuvo cirozės arba buvo kompensuota cirozė), buvo 98,2 % (165/168). Vienam tiriamajam gydymo metu pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (0,6 %, 1/168) ir nė vienas tiriamasis neatkrito (0 %, 0/166).

Klinikinis tyrimas su asmenimis, kuriems persodintos kepenys ar inkstai

MAGELLAN-2 buvo vienos grupės atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 100-as HCV GT1-6 infekuotų suaugusių tiriamųjų be cirozės, kuriems buvo persodintos kepenys ar inkstas; jie 12 savaičių vartojo Maviret. Tyrime dalyvavo asmenys, anksčiau negydyti nuo HCV, ar jau gavę gydymą (peg) interferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais, išskyrus GT-3 užsikrėtusius asmenis, kurie visi buvo anksčiau negydyti nuo HCV.

100 gydytų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas 39-78); 57 % užsikrėtę 1 genotipo HCV, 13 % – 2 genotipo HCV, 24 % – 3 genotipo HCV, 4 % – 4 genotipo HCV, 2 % – 6 genotipo HCV infekcija; 75 % buvo vyrai; 8 % – juodaodžiai; 66 % buvo anksčiau negydyti nuo HCV; nė vienas nebuvo cirozės ir 80 % pradinio vertinimo metu buvo F0 arba F1 fibrozės laipsnis; 80 % tiriamųjų buvo atlikta kepenų transplantacija ir 20 % – inkstų transplantacija. Kartu buvo leidžiama vartoti imunosupresantų: ciklosporino ≤ 100 mg per parą, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo, azatioprino, mikofenolio rūgšties, prednizono ir prednizolono.

Bendras IVA12 dažnis tiriamiesiems, kuriems atlikta transplantacija, buvo 98,0 % (98 iš 100). Buvo vienas atkryčio atvejis ir nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Klinikinis tyrimas su asmenimis, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų

Atliktas atvirasis EXPEDITION-5 tyrimas, kuriame dalyvavo 101 HCV GT1-6 infekuotas suaugęs tiriamasis asmuo, kuriam nebuvo cirozės arba buvo kompensuota ciroze ir kuris sirgo 3b, 4 ar 5 stadijos lėtine inkstų liga (LIL). Tiriamieji buvo arba anksčiau negydyti arba jau gydyti (peg) interferono, ribavirino, ir (arba) sofosbuviro deriniais ir jiems pagal patvirtintas gydymo trukmes 8, 12 arba 16 savaičių buvo skiriamas Maviret.

101 gydyto tiriamojo asmens amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas 32-87); 53 % buvo užsikrėtę 1 genotipo HCV; 27 % – 2 genotipo HCV; 15 % – 3 genotipo HCV; 4 % – 4 genotipo HCV; 59 % buvo vyrai; 73 % buvo baltaodžiai; 80 % buvo anksčiau negydyti nuo HCV; 13 % tiriamųjų buvo cirozė ir 65 % pradinio vertinimo metu buvo nustatytas F0 arba F1 fibrozės laipsnis; 7 % sirgo 3b stadijos LIL; 17 % – 4 stadijos LIL ir 76 % – 5 stadijos LIL (visi dializuojami); 84 tiriamieji gydyti 8 savaites, 13 tiriamųjų gydyti 12 savaitių ir 4 tiriamieji gydyti 16 savaitių.

Bendrasis IVA12 dažnis buvo 97 % (98 iš 101). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Virusologinio atsako ilgalaikiškumas

Ilgalaikio stebėjimo tyrime (M13-576) 99,5 % (374 iš 376) suaugusių tiriamųjų asmenų, kurie ankstesniuose Maviret tyrimuose pasiekė IVA12, ilgalaikis virusologinis atsakas išliko iki paskutinio stebėjimo vizito (stebėjimo mediana buvo 35,5 mėn.): 100 %, 99,6 %, ir 95,8 % tiriamųjų asmenų, Maviret vartojusių atitinkamai 8, 12 ir 16 savaitių. Iš 2 tiriamųjų asmenų, kuriems IVA neišliko, 1 asmeniui praėjus 390 dienų po gydymo Maviret pasireiškė vėlyvas atkrytis, o kitam tiriamajam asmeniui pasireiškė pakartotinė infekcija, kurią sukėlė skirtingo genotipo HCV.

Senyi pacientai

Maviret klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 328 pacientai, sulaukę 65 metų ir daugiau (13,8% visų tiriamųjų). Įvairiose gydymo grupėse, atsako dažnis tarp ≥ 65 metų amžiaus pacientų buvo panašus kaip tarp pacientų, jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

DORA tyrimas (I dalis) buvo atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti saugumą ir veiksmingumą paaugliams nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų, kuriems buvo skirta Maviret 300 mg / 120 mg dozė (trys 100 mg / 40 mg plėvele dengtos tabletės) 8 arba 16 savaitių. 47 tiriamieji buvo įtraukti į DORA tyrimą (I dalį). Amžiaus mediana buvo 14 metų (intervalas: nuo 12 iki 17 metų); 79 % buvo užsikrėtę 1 genotipo HCV, 6 % – 2 genotipo HCV, 9 % – 3 genotipo HCV, o 6 % – 4 genotipo HCV; 55 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties; 11 % buvo juodaodžiai; 77 % anksčiau negydyti nuo HCV; 23 % buvo anksčiau gydyti interferonu; 4 % buvo kartu užsikrėtę ŽIV infekcija; nė vienas neturėjo cirozės; vidutinis tiriamųjų svoris buvo 59 kg (intervalas: nuo 32 iki 109 kg).

Bendrasis IVA12 dažnis buvo 100 % (47 iš 47). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Maviret granulių preparato charakteristikų santraukoje nurodyti DORA klinikinio tyrimo 2 dalies, kuriame dalyvavo 80 vaikų nuo 3 iki 12 metų ir kuris truko 8, 12 ar 16 savaitių, Maviret granulių dozių pagal svorį saugumo ir veiksmingumo vertinimo duomenys.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Maviret komponentų farmakokinetinės savybės pateiktos 11 lentelėje.

11 lentelė. Maviret komponentų farmakokinetinės savybės sveikiems suaugusiems savanoriams

	Glekapreviras	Pibrentasviras
Absorbicija		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Maisto įtaka (lyginant su būseną nevalgus) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Pasiskirstymas		
% susijungę su žmogaus plazmos baltymais	97,5	>99,9

Kraujo-plazmos santykis	0,57	0,62
Biotransformacija		
Biotransformacija	antrinis	nevyksta
Eliminacija		
Pagrindinis eliminacijos kelias	išsiskyrimas su tulžimi	išsiskyrimas su tulžimi
$t_{1/2}$ (h) pusiausvyros būsenoje	6 - 9	23 - 29
Su šlapimu išskiriamos dozės dalis % ^c	0,7	0
Su išmatomis išskiriamos dozės dalis % ^c	92,1 ^d	96,6
Transportas		
Transporterio substratas	P-gp, BCRP, ir OATP1B1/3	P-gp ir neatmetus BCRP

- T_{max} mediana sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę glekapreviro ir pibrentasviro dozę.
- Vidutinė sisteminė ekspozicija po vidutinio riebumo ar riebaus maisto.
- Po vienkartinės [¹⁴C]glekapreviro arba [¹⁴C]pibrentasviro dozės masės balanso tyrimuose.
- Oksidaciniai metabolitai arba jų šalutiniai produktai sudarė 26 % radioaktyvios dozės. Glekapreviro metabolitų plazmoje nerasta.

Lėtine hepatito C infekcija sergantiems pacientams be cirozės, kurie 3 paras vartojo glekapreviro 300 mg per parą (N=6) arba pibrentasviro 120 mg per parą (N=8) monoterapiją, AUC_{24} geometrinio vidurkio reikšmės buvo 13600 ng·h/ml glekaprevirui ir 459 ng·h/ml pibrentasvirui. Sunku tiksliai įvertinti farmakokinetikos parametrus, taikant populiacijos farmakokinetikos modelį, dėl dozės netiesiškumo ir kryžminės sąveikos tarp glekapreviro ir pibrentasviro. Remiantis Maviret populiacijų farmakokinetikos modeliais lėtine hepatito C infekcija sergantiems pacientams, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai glekapreviro ir pibrentasviro AUC_{24} reikšmės buvo, atitinkamai, 4800 ir 1430 ng·h/ml tiriamiesiems, nesergantiems ciroze (N=1804), ir 10500 ir 1530 ng·h/ml tiriamiesiems, sergantiems ciroze (N=280). Lyginant su sveikais tiriamaisiais (N=230), HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, nesergantiems ciroze, populiacijos $AUC_{24, ss}$ įverčiai buvo panašūs (10% skirtumas) glekaprevirui ir 34% mažesni pibrentasvirui.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Glekapreviro AUC didėjo daugiau nei proporcingai suvartojamai dozei (vartojant 1200 mg dozę vieną kartą per parą, ekspozicija buvo 516 kartų didesnė lyginant su 200 mg doze, vartojama vieną kartą per parą), tai gali būti susiję su absorbcijos ir šalinimo transporterių prisotinimu.

Vartojant dozes iki 120 mg, pibrentasviro AUC didėjo daugiau nei proporcingai suvartojamai dozei (ekspozicija buvo daugiau nei 10 kartų didesnė vartojant 120 mg dozę vieną kartą per parą, lyginant su 30 mg doze vieną kartą per parą), tačiau vartojant dozes ≥ 120 mg jo farmakokinetika buvo tiesinė. Netiesinis ekspozicijos padidėjimas vartojant <120 mg dozes gali būti susijęs su šalinimo transporterių prisotinimu.

Pibrentasviro biologinis prieinamumas, vartojant kartu su glekapreviru, yra 3 kartus didesnis nei vartojant vien tik pibrentasvirą. Kartu vartojamo pibrentasviro įtaka glekaprevirui yra mažesnė.

Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Rasė / etninė grupė

Dėl rasės ar etninės grupės, Maviret dozės keisti nereikia.

Lytis / svoris

Dėl lyties ar kūno svorio, kai jis yra ≥ 45 kg, Maviret dozės keisti nereikia

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Maviret dozės keisti nereikia. HCV užsikrėtusių tiriamųjų populiacijų farmakokinetikos analizė parodė, kad ištirtose amžiaus ribose (nuo 12 iki 88 metų) amžius neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio glekapreviro arba pibrentasviro ekspozicijai.

Vaikų populiacija

Vaikams nuo 12 metų ir vyresniems ar sveriantiems ne mažiau nei 45 kg, Maviret dozės keisti nereikia. Glekapreviro ir pibrentasviro ekspozicijos paaugliams nuo 12 iki < 18 metų buvo panašios į nustatytąsias suaugusiųjų grupėje II/III fazės tyrimų metu.

Maviret yra tiekiamas granuliu farmacine forma vaikams nuo 3 metų iki mažiau nei 12 metų ir sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau nei 45 kg, ir dozuojamas pagal kūno svorį. Vaikai, sveriantys 45 kg ar daugiau, turi vartoti tablečių formą. Kadangi farmacinių formų farmakokinetikos profiliai yra skirtingi, tabletės ir dengtos granulės nėra keičiamos tarpusavyje.

Glekapreviro ir pibrentasviro farmakokinetika vaikams, jaunesniems nei 3 metų ar sveriantiems mažiau nei 12 kg, neiširta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, glekapreviro ir pibrentasviro AUC buvo $\leq 56\%$ didesnė HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems su lengvu, vidutiniu, sunkiu inkstų nepakankamumu ar nedializuojamiems tiriamiesiems su galutinės stadijos inkstų nepakankamumu. Nuo dializių priklausomiems HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems glekapreviro ir pibrentasviro AUC buvo panašios tiek dializės metu, tiek metu, kai dializė neatliekama ($\leq 18\%$ skirtumas). HCV užsikrėtusių tiriamųjų populiacijų farmakokinetikos analizės metodu nustatyta, kad 86% didesnės glekapreviro ir 54% didesnės pibrentasviro AUC reikšmės stebėtos galutinės stadijos inkstų liga sergantiems dializuojamiems arba nedializuojamiems tiriamiesiems, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Padidėjimas gali būti didesnis, vertinant nesusijungusių veikliųjų medžiagų koncentracijas.

Apibendrinant, Maviret ekspozicijos pokyčiai dializuojamiems ar nedializuojamiems HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems su inkstų nepakankamumu buvo kliniškai nereikšmingi.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lyginant su HCV užsikrėtusiais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali, vartojant klinikines dozes glekapreviro AUC buvo 33% didesnė A klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems, 100% didesnė B klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems ir 11 kartų didesnė C klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems. Pibrentasviro AUC buvo panaši A klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems, 26% didesnė B klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems ir 114% didesnė C klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems. Padidėjimas gali būti didesnis, vertinant nesusijungusių veikliųjų medžiagų koncentracijas.

Populiacijų farmakokinetikos analizė parodė, kad Maviret pavartojus HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, sergantiems kompensuota ciroze, glekapreviro ekspozicija buvo apie 2 kartus didesnė, o pibrentasviro ekspozicija buvo panaši, kaip ciroze nesergančių HCV užsikrėtusių tiriamųjų. Glekapreviro ekspozicijos skirtumo lėtiniu hepatitu C sergantiems pacientams su ciroze ar be cirozės mechanizmas yra nežinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Glekaprevirus ir pibrentasvirus nesukėlė genotoksinio poveikio įvairiuose *in vitro* ar *in vivo* tyrimuose, įskaitant mutageniškumo tyrimus su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimus su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir pelių mikrobranduolių tyrimus *in vivo*. Glekapreviro ir pibrentasviro kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Net ir didžiausios tirtos dozės neturėjo poveikio graužikų poravimuisi, patelių ar patinų vaisingumui, ankstyvajam embrionų vystymuisi. Glekapreviro ir pibrentasviro sisteminės ekspozicijos (AUC), atitinkamai, maždaug 63 ir 102 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę.

Nepastebėta nepageidaujamo poveikio vystymuisi gyvūnų reprodukcijos tyrimuose, kai organogenezės laikotarpiu skirti atskiri Maviret komponentai esant ekspozicijoms iki 53 kartų (žiurkės; glekapreviras) arba 51 ir 1,5 karto (pelės ir triušiai; pibrentasviras) didesnėms už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę. Glekapreviro poveikis triušiams esant klinikinėms ekspozicijoms negalėjo būti įvertintas dėl pasireiškusio toksinio poveikio vaikingoms patelėms (anoreksija, mažesnis kūno svoris ir mažesnis svorio prieaugis) kartu su tam tikru toksiniu poveikiu embrionui/vaisiui (padažnėjo embrionų gaišimas po implantacijos ir rezorbcijų skaičius, sumažėjo vidutinis vaisiaus kūno svoris). Graužikų peri-/postnatalinio vystymosi tyrimuose nei viena iš medžiagų neturėjo poveikio vystymuisi, kai glekapreviro ir pibrentasviro sisteminė ekspozicija (AUC) vaikingoms patelėms maždaug 47 ir 74 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę. Nepakitęs glekapreviras buvo pagrindinė medžiaga žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlus poveikio žindomiems jaunikliams. Pibrentasviras buvo vienintelė medžiaga žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlus poveikio žindomiems jaunikliams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kopovidonas (K 28 tipo)
Vitamino E (tokoferolio) polietilenglikolio sukcinatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Propilenglikolio monokaprilatas (II tipo)
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė

Hipromeliozė 2910 (E464)
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PCTFE aliuminio lizdinių plokštelių pakuotės.
Pakuotėje yra 84 (4 dėžutės po 21 tabletę) plėvele dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1213/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. liepos 26 d.
Paskutiniojo perregistravimo data: 2022 m. kovo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Maviret 50 mg/20 mg dengtos granulės paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg glekapreviro ir 20 mg pibrentasviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas.

Kiekviename dengtų granulių paketėlyje yra 26 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 4 mg propilenglikolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Dengtos granulės

Rausvos ir geltonos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Maviret dengtos granulės yra skirtos 3 metų ir vyresnių vaikų lėtinės hepatito C viruso (HCV) infekcijos gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Maviret turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis HCV infekcija užsikrėtusių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau kaip 45 kg
Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, užsikrėtusiems 1, 2, 3, 4, 5 arba 6-ojo genotipo HCV infekcija ir sergantiems kompensuota kepenų liga, kai cirozė yra arba jos nėra), nurodyta 1 ir 2 lentelėse. 3 lentelėje nurodytas paketėlių skaičius ir dozė vaikams pagal kūno svorį. Granules reikia vartoti kartu su maistu vieną kartą per parą.

1 lentelė. Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo HCV

Genotipas	Rekomenduojama gydymo trukmė	
	Nėra cirozės	Cirozė
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 savaitės	8 savaitės

2 lentelė. Rekomenduojama gydymo Maviret trukmė pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu ir ribavirinu su sofosbuviru arba be jo, arba sofosbuviru ir ribavirinu buvo neveiksmingas

Genotipas	Rekomenduojama gydymo trukmė	
	Nėra cirozės	Cirozė
GT 1, 2, 4-6	8 savaitės	12 savaitių
GT 3	16 savaitių	16 savaitių

Rekomendacijos pacientams, kuriems ankstesnis gydymas NS3/4A- ir (arba) NS5A-inhibitoriumi buvo neveiksmingas, pateiktos 4.4 skyriuje.

3 lentelė. Dozavimo rekomendacijos vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų

Vaiko svoris (kg)	Paketėlių skaičius kartą per parą (glekapreviras + pibrentasviras)
Nuo \geq 12 kg iki $<$ 20 kg	3 paketėliai (150 mg + 60 mg)
Nuo \geq 20 kg iki $<$ 30 kg	4 paketėliai (200 mg + 80 mg)
Nuo \geq 30 kg iki $<$ 45 kg	5 paketėliai (250 mg + 100 mg)

Vaikams, kurie sveria 45 kg arba daugiau, reikia vartoti suaugusiems skirtą Maviret tablečių dozę. Apie dozavimą skaitykite Maviret plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Praleista dozė

Pamiršus pavartoti Maviret, paskirtąją dozę galima išgerti per 18 valandų laikotarpį po įprastai paskirto vartojimo laiko. Jei praėjo daugiau kaip 18 valandų nuo įprastai paskirto Maviret vartojimo laiko, praleistosios Maviret dozės gerti **negalima**, o kitą dozę pacientas turi išgerti įprastu laiku. Pacientus reikia įspėti, jog negalima vartoti dvigubos dozės.

Jeigu pacientas vėmė 3 valandų laikotarpiu po vaistinio preparato vartojimo, reikia išgerti papildomą Maviret dozę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau nei 3 valandoms po vaistinio preparato vartojimo, papildomos Maviret dozės vartoti nereikia.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra bet kurio laipsnio inkštų funkcijos sutrikimas, įskaitant dializuojamus pacientus, Maviret dozės keisti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), Maviret dozės keisti nereikia. Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3, 4.4, ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems persodintos kepenys ar inkstai

Įvertinus 12 savaitių trukmės gydymą, jis yra rekomenduojamas pacientams su ar be cirozės, kuriems persodintos kepenys ar inkstai (žr. 5.1 skyrių). 16-os savaitių trukmės gydymas turėtų būti svarstomas 3-iojo genotipo virusu užsikrėtusiems pacientams, kurie buvo anksčiau gydyti pegiliuotu interferonu ir ribavirinu su sofosbuviru arba be jo, arba sofosbuviru ir ribavirinu.

Pacientai kartu užsikrėtę ŽIV-1 infekcija

Reikia laikytis dozavimo rekomendacijų, pateiktų 1 ir 2 lentelėse. Dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV, pateiktos 4.5 skyriuje.

Vaikų populiacija

Maviret saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 12 kg, neištirti. Duomenų nėra. Vaikai, sveriantys 45 kg arba daugiau, turi vartoti tablečių. Kadangi vaistinio preparato farmacinių formų farmakokinetikos profiliai yra skirtingi, tabletės ir dengtos granulės nėra keičiamos tarpusavyje. Todėl visą gydymo kursą reikia vartoti tą pačią vaistinio preparato farmacinę formą (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

- Pacientams reikia nurodyti vartoti rekomenduojamą Maviret dozę su maistu vieną kartą per parą.
- Visas paros dozei skirtas granules (visą reikiamo skaičiaus paketėlių, rausvų ir geltonų granulių, turinį) reikia užbarstyti ant nedidelio kiekio minkšto, mažai vandens turinčio maisto, kuris prilimpa prie šaukšto ir kurį galima nuryti nekramtant (pvz., žemės riešutų sviesto, šokoladinės lazdyno riešutų užtepėlės, minkšto / kreminio sūrio, tirštos uogienės arba graikiško jogurto).
- Negalima vartoti skysčio ar maisto produktų, kurie lašėtų ar slystų nuo šaukšto, nes vaistinis preparatas gali greitai ištirpti ir tapti mažiau veiksmingas.
- Maisto ir granulių mišinį reikia nedelsiant nuryti; granulių negalima smulkinti ar kramtyti.
- Maviret granulių negalima vartoti per enterinio maitinimo vamzdelius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra atazanaviro, taip pat kartu su atorvastatinu, simvastatinu, dabigatranu, eteksilatu, vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, stipriais P-gp ir CYP3A induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatais, fenobarbitaliu, fenitoinu ir primidonu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hepatito B viruso suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydymo metu ar pabaigus gydymą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant gydymą, visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie yra kartu užsikrėtę ir HBV, yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas NS3/4A- ir (arba) NS5A-inhibitoriumi buvo neveiksmingas

MAGELLAN-1 ir B16-439 tyrimuose buvo ištirti 1-ojo genotipo infekcija užsikrėtę pacientai (ir labai mažas skaičius 4-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių pacientų), kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas ir galimai galėjo sąlygoti atsparumą glekaprevirui/pibrentasvirui (žr. 5.1 skyrių). Nesėkmingo gydymo rizika, kaip tikėtasi, buvo didžiausia tiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti abiejų grupių vaistiniaisiais preparatais. Atsparumo algoritmas, leidžiantis prognozuoti gydymo nesėkmės riziką atsižvelgiant į pradinį atsparumą, nenustatytas. Kumuliacinis atsparumas dviems vaistinių preparatų grupėms buvo būdingas MAGELLAN-1 tyrimo pacientams, kuriems pakartotinis gydymas glekapreviru/pibrentasviru buvo nesėkmingas. Duomenų apie pakartotinį 2, 3, 5 ar 6 genotipais užsikrėtusių pacientų gydymą nėra. Nerekomenduojama Maviret skirti pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A ir/arba NS5A inhibitoriais.

Vaistinių preparatų sąveikos

Nerekomenduojama vartoti su kai kuriais vaistiniaisiais preparatais, detalesnė informacija pateikta 4.5 skyriuje.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptomatinė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniaisiais preparatais. Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

Laktozė

Maviret sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Propilenglikolis

Kiekviename šio vaistinio preparato paketėlyje yra 4 mg propilenglikolio.

Natris

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas Maviret poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Glekapreviras ir pibrentasviras yra P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl., *breast cancer resistance protein [BCRP]*) ir organinių anijonų pernašos polipeptido (angl., *organic anion transporting polipeptide [OATP]*) 1B1/3 inhibitoriai. Kartu vartojamas Maviret gali padidinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp (pvz., dabigatrano eteksilatas, digoksinas), BCRP (pvz., rozuvastatinas) ar OATP1B1/3 (pvz., atorvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas) substratai, koncentracijas plazmoje. 4 lentelėje pateiktos specifinės rekomendacijos dėl

sąveikos su jautriais P-gp, BCRP ir OATP1B1/3 substratais. Kitų P-gp, BCRP ar OATP1B1/3 substratų atveju gali prireikti keisti dozes.

Glekapreviras ir pibrentasviras yra silpni citochromo P450 (CYP) 3A ir uridino gliukuroniltransferazės (UGT) 1A1 inhibitoriai *in vivo*. Vartojant kartu su Maviret, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo jautrių CYP3A (midazolamo, felodipino) ar UGT1A1 (raltegraviro) substratų ekspozicijos padidėjimo.

Ir glekapreviras, ir pibrentasviras slopina tulžies druskų išskyrimo siurblių (angl., *bile salt export pump* (BSEP)) *in vitro*.

Nenumatomas reikšmingas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2K slopinimas.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi Maviret gydymo metu gali pakisti kepenų funkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (angl. *INR-International Normalized Ratio*) reikšmes.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Maviret

Vartojimas kartu su stipriais P-gp/CYP3A induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp ir CYP3A induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, jonažolė (*Hypericum perforatum*), fenobarbitalis, fenitoinas ir primidonas) gali reikšmingai sumažinti glekapreviro arba pibrentasviro koncentracijas plazmoje, dėl ko gali susilpnėti Maviret terapinis poveikis arba atsakas gali būti nepasiektas. Tokių vaistinių preparatų vartoti kartu su Maviret draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant Maviret kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp/CYP3A induktoriai (pvz., okskarbazepinu, eslikarbazepinu, lumakaftoru, krizotininu), gali sumažėti glekapreviro ir pibrentasviro koncentraciją plazmoje. Nerekomenduojama vartoti kartu su vidutinio stiprumo induktoriais (žr. 4.4 skyrių).

Glekapreviras ir pibrentasviras yra šalinimo transporterių P-gp ir (arba) BCRP substratai. Glekapreviras taip pat yra kepenų absorbcijos transporterių OATP1B1/3 substratas. Maviret vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir BCRP (pvz., ciklosporinu, kobicistatu, dronedaronu, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru), gali sulėtėti glekapreviro ir pibrentasviro eliminacija ir dėl to gali padidėti jų ekspozicija plazmoje. Vaistiniai preparatai, kurie slopina OATP1B1/3 (pvz., elvitegraviras, ciklosporinas, darunaviras, lopinaviras), padidina glekapreviro sisteminę koncentraciją.

Nustatyta ir kita galima vaistinių preparatų sąveika

4 lentelėje pateiktos poveikio Maviret bei kai kurių dažnai kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijoms mažiausių kvadratų vidurkių santykio (90 % pasikliautinio intervalo) reikšmės. Rodyklės kryptis rodo glekapreviro, pibrentasviro ir kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos (C_{max} , AUC ir C_{min}) pokyčio kryptį (\uparrow = padidėja (daugiau nei 25 %), \downarrow = sumažėja (daugiau nei 20 %), \leftrightarrow = nėra pokyčio (sumažėja 20 % ar mažiau arba padidėja 25 % ar mažiau)). Tai nėra baigtinis sąrašas. Visi sąveikos tyrimai buvo atlikti suaugusiesiems.

4 lentelė. Maviret sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį /galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikinės pastabos
ANGIOTENZINO-II RECEPTORIŲ BLOKATORIAI					
Losartanas vienkartinė 50 mg dozė	losartano ↑	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Dozės keisti nereikia.
	losartano karboksirūgštis ↑	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Valsartanas vienkartinė 80 mg dozė (OATP1B1/3 slopinimas)	valsartano ↑	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Dozės keisti nereikia.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Digoksinas vienkartinė 0,5 mg dozė (P-gp slopinimas)	digoksino ↑	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Rekomenduojama vartoti atsargiai ir stebėti digoksino terapinę koncentraciją.
ANTIKOAGULIANTAI					
Dabigatrano eteksilatas vienkartinė 150 mg dozė (P-gp slopinimas)	dabigatrano ↑	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą (P-gp/CYP3A indukcija)	glekapreviso ↓	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Vartojant kartu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviso ↓	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas	Netirta. Numatomas: glekapreviso ↓ ir pibrentasviso ↓				
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Rifampicinas vienkartinė 600 mg dozė (OATP1B1/3 slopinimas)	glekapreviso ↑	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviso ↔	↔	↔	--	
Rifampicinas 600 mg vieną kartą per parą ^a (P-gp/BCRP/CYP3A indukcija)	glekapreviso ↓	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	pibrentasviso ↓	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	

VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ETINILESTRADIOLIO					
Etinilestradiolis (EE)/Norgestimatas 35 µg/250 µg vieną kartą per parą	EE ↑	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Maviret negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio dėl ALT padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių). Dozės keisti nereikia, vartojant kartu su kontraceptiniais progestagenais: levonorgestreliu, noretidronu arba norgestimatu.
	norelgestromino ↑	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	norgestrelis ↑	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/Levonorgestrelis 20 µg/100 µg vieną kartą per parą	EE ↑	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	norgestrelis ↑	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Jonazolė (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indukcija)	Netirta. Numatomas: glekapreviro ↓ ir pibrentasviro ↓			Vartojant kartu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).	
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV					
Atazanaviras + ritonaviras 300/100 mg vieną kartą per parą ^b	glekapreviro ↑	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Vartoti kartu su atazanaviru negalima dėl ALT padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
	pibrentasviro ↑	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Darunaviras + ritonaviras 800/100 mg vieną kartą per parą	glekapreviro ↑	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Vartoti kartu su darunaviru nerekomenduojama.
	pibrentasviro ↔	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenas/emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilio fumaratas 600/200/300 mg vieną kartą per dieną	tenofoviro ↑	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Vartojant kartu su efavirensu gali sumažėti Maviret terapinis poveikis, todėl kartu vartoti nerekomenduojama. Nenumatoma kliniškai reikšminga sąveika su tenofoviro dizoproksilio fumaratu.
	Šiame tyrime nebuvo tiesiogiai kiekybiškai įvertintas efavirenso/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato poveikis glekaprevirui ir pibrentasvirui, tačiau glekapreviro ir pibrentasviro ekspozicija buvo reikšmingai mažesnė lyginant su istoriniais kontroliniais duomenimis.				
Elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/ tenofoviro alafenamidas (kobicistatas slopina P-gp, BCRP ir	tenofoviro ↔	↔	↔	↔	Dozės keisti nereikia.
	glekapreviro ↑	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	pibrentasviro ↑	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	

OATP, elvitegraviras slopina OATP)					
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	glekapreviro ↑	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Kartu vartoti nerekomenduojama.
	pibrentasviro ↑	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą (UGT1A1 slopinimas)	raltegraviro ↑	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Dozės keisti nereikia.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV					
Sofosbuviras vienkartinė 400 mg dozė (P-gp/BCRP slopinimas)	sofosbuviro ↑	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Dozės keisti nereikia.
	GS-331007 ↑	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	glekapreviro ↔	↔	↔	↔	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	↔	
HMG-KOA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI					
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A slopinimas)	atorvastatino ↑	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Negalima vartoti kartu su atorvastatinu ir simvastatinu (žr. 4.3 skyrių).
Simvastatinas 5 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP slopinimas)	simvastatino ↑	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	simvastatino rūgštis ↑	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3, P-gp, BCRP slopinimas)	lovastatino ↑	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Kartu vartoti nerekomenduojama. Jei vartojama kartu, lovastatino dozė neturėtų viršyti 20 mg per parą, o pacientus reikia stebėti.
	lovastatino rūgštis ↑	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatinas 10 mg vieną kartą per parą (OATP1B1/3 slopinimas)	pravastatino ↑	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Rekomenduojama vartoti atsargiai. Pravastatino dozė neturėtų viršyti 20 mg per parą, o rozuvastatino dozė neturėtų viršyti 5 mg per parą.
Rozuvastatinas 5 mg vieną kartą per parą	rozuvastatino ↑	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	

(OATP1B1/3, BCRP slopinimas)					
Fluvastatinas, Pitavastatinas	Netirta. Numatomas: fluvastatino ↑ ir pitavastatino ↑				Tikėtina sąveika su fluvastatinu ir pitavastatinu, todėl kartu vartoti rekomenduojama atsargiai. Gydyimą tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais rekomenduojama pradėti skiriant mažą statino dozę.
IMUNOSUPRESANTAI					
Ciklosporinas vienkartinė 100 mg dozė	glekapreviro ^c ↑	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Maviret nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems reikia pastovių ciklosporino dozių > 100 mg per parą. Jei toks derinys neišvengiamas, reikia apsvarstyti, ar vartojant kartu ir atidžiai stebint klinikinę būklę nauda bus didesnė už riziką.
	pibrentasviro ↑	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciklosporinas vienkartinė 400 mg dozė	glekapreviro ↑	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	pibrentasviro ↑	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimuzas vienkartinė 1 mg dozė (CYP3A4 ir P-gp slopinimas)	takrolimuzo ↑	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Maviret vartoti kartu su takrolimuzu reikia atsargiai. Numatoma, kad gali padidėti takrolimuzo ekspozicija. Dėl to rekomenduojama stebėti takrolimuzo terapinį poveikį ir atitinkamai keisti takrolimuzo dozę.
	glekapreviro ↔	↔	↔	↔	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	↔	
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI					
Omeprazolas 20 mg vieną kartą per parą (skrandžio pH padidėjimas)	glekapreviro↓	0,7 8 (0, 60, 1,0 0)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Dozės keisti nereikia.
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą (1 val prieš pusryčius)	glekapreviro↓	0,3 6 (0, 21, 0,5 9)	0,49 (0,35, 0,68)	--	

	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą (vakare, be maisto)	glekapreviro↓	0,5 4 (0, 44, 0,6 5)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	pibrentasviro ↔	↔	↔	--	
VITAMINO K ANTAGONISTAI					
Vitamino K antagonistai	Netirta.			Vartojant kartu su visais vitamino K antagonistais, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį, kadangi gydymo Maviret metu pakinta kepenų funkcija.	

DAA (angl. *Direct Acting Antiviral*) = tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai

- Rifampicino poveikis glekaprevirui ir pibrentasvirui praėjus 24 val. po paskutinės rifampicino dozės.
- Nurodytas atazanaviro ir ritonaviro poveikis pirmajai glekapreviro ir pibrentasviro dozei.
- HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems persodintas organas ir kurie vartojo 100 mg ciklosporino vidutinę dozę per parą, 2,4 karto padidėjo glekapreviro ekspozicija, lyginant su tais, kurie nevartojo ciklosporino.

Papildomi vaistų sąveikos tyrimai buvo atlikti su šiais vaistiniais preparatais, kliniškai reikšmingos sąveikos su Maviret nenustatyta: abakaviru, amlodipinu, buprenorfinu, kofeinu, dekstrometorfanu, dolutegraviru, emtricitabinu, felodipinu, lamivudinu, lamotriginu, metadonu, midazolamu, naloksonu, noretindronu ar kitais tik progestino turinčiais kontraceptikais, rilpivirinu, tenofoviro alafenamidu ir tolbutamidu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie glekapreviro ar pibrentasviro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su žiurkėmis/pelėmis, kurioms buvo duodama glekapreviro ar pibrentasviro, tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Pastebėtas toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms, gavusioms glekapreviro, susijęs su embrionų ir vaisių žūtimi, dėl to šiai rūšiai nebuvo galima įvertinti glekapreviro poveikio esant klinikinei ekspozicijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl saugumo nėštumo metu Maviret vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar glekapreviro arba pibrentasviro išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad glekapreviro ir pibrentasviro išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Rizikos žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo Maviret.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie glekapreviro ir (arba) pibrentasviro poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais neparodė žalingo glekapreviro ar pibrentasviro poveikio vaisingumui, esant ekspozicijai, didesnei už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Maviret gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jungtiniuose 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę tiriamieji, sergantys 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo HCV infekcija ir gydyti Maviret, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta (dažnis $\geq 10\%$), buvo galvos skausmas ir nuovargis. Mažiau nei 0,1 % Maviret gydytų tiriamųjų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos (trumpalaikis išemijos priepuolis). Maviret gydytų tiriamųjų, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, proporcija buvo 0,1 %.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kuriems yra cirozė arba jos nėra, 8, 12 ar 16 savaičių gydytiems Maviret, II ir III fazės registracinių tyrimų metu arba vaistiniam preparatui patekus į rinką. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ar dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Maviret

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	angioedema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	viduriavimas, pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnis nežinomas	niežulys
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas	nuovargis
Dažnas	astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažnos	bendrojo bilirubino padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, įskaitant dializuojamus tiriamuosius

Maviret saugumas tiriamiesiems, sergantiems lėtine inkstų liga (įskaitant dializuojamus tiriamuosius) ir 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo lėtine HCV infekcija su kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos) buvo įvertintas suaugusiųjų tyrimuose EXPEDITION-4 (n=104) ir EXPEDITION-5 (n=101).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų

nepakankamumas, tyrime EXPEDITION-4 buvo niežulys (17 %) ir nuovargis (12 %), o tyrime EXPEDITION-5 – niežulys (14,9 %).

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tiriamiesiems, kuriems persodintos kepenys arba inkstai
Maviret saugumas buvo įvertintas 100-ai suaugusių pacientų, sergančių 1, 2, 3, 4 ar 6 genotipo lėtine HCV infekcija be cirozės (MAGELLAN-2), kuriems persodintos kepenys arba inkstai. Bendras saugumo profilis pacientams, kuriems persodintas organas, buvo panašus į stebėtą tiriamiesiems 2 ir 3 fazės tyrimuose. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos daugiau kaip ar lygiai 5 % tiriamųjų, vartojusių Maviret 12 savaitių, buvo galvos skausmas (17 %), nuovargis (16 %), pykinimas (8 %) ir niežulys (7 %).

Tiriamųjų, kurie kartu yra užsikrėtę HCV / ŽIV-1, saugumas

Bendras saugumo profilis suaugusiems tiriamiesiems, kartu užsikrėtusiems HCV / ŽIV-1 (ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2), buvo toks pat kaip tik HCV užsikrėtusiems suaugusiems tiriamiesiems.

Vaikų populiacija

Maviret saugumas HCV GT1-6 užsikrėtusiems paaugliams pagrįstas II/III fazės atvirojo tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 47 tiriamieji nuo 12 iki < 18 metų ir kurie buvo gydyti Maviret nuo 8 iki 16 savaitių (DORA I dalis). Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į stebėtas suaugusiems Maviret klinikinių tyrimų metu.

Maviret saugumas HCV GT1-6 užsikrėtusiems vaikams nuo 3 metų amžiaus iki mažiau kaip 12 metų amžiaus pagrįstas II/III fazės atvirojo tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 80 tiriamųjų nuo 3 iki < 12 metų, ir kurie buvo gydyti pagal svorį apskaičiuotomis Maviret dengtų granuliu dozėmis 8, 12 arba 16 savaitių (DORA II dalis). Nustatytų nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus kaip Maviret plėvele dengtų tablečių klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo paaugliai ir suaugusieji. Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas tiriamiesiems vaikams pasireiškė šiek tiek dažniau nei paaugliams (atitinkamai 3,8 % ir 0 %, 3,8 % ir 0 %, 7,5 % ir 2,1 % nepageidaujamų reakcijų).

Bilirubino koncentracijos serume padidėjimas

Bendrojo bilirubino padidėjimas (susijęs su bilirubino transporterių ir metabolizmo slopinimu dalyvaujant glekaprevirui) iki lygio, mažiau kaip 2 kartus viršijančio viršutinę normos ribą (VNR), buvo stebėtas 1,3 % tiriamųjų. Bilirubino kiekio padidėjimai buvo asimptominiai, laikini ir paprastai pasireiškė ankstyvuojant gydymo laikotarpiu. Bilirubino kiekio padidėjimai daugiausiai buvo netiesioginiai ir nesuję su ALT aktyvumo padidėjimu. Tiesioginė hiperbilirubinemija pasireiškė 0,3 % tiriamųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Didžiausios aprašytos dozės, skirtos sveikiems savanoriams, buvo 1200 mg glekapreviro, vartojamo vieną kartą per parą 7 paras, ir 600 mg pibrentasviro, vartojamo vieną kartą per parą 10 parų. Asimptominis serumo ALT padidėjimas (> 5x VNR) pasireiškė 1 iš 70 sveikų savanorių po kartotinių glekapreviro dozių (700 mg arba 800 mg), vartotų vieną kartą per parą ≥ 7 paras. Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokių nors toksinio poveikio požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių). Nedelsiant reikia pradėti simptominių gydymą. Glekapreviras ir pibrentasviro nėra reikšmingai pašalinami hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas: J05AP57.

Veikimo mechanizmas

Maviret yra dviejų, visų genotipų HCV virusus tiesiogiai veikiančių, veikliųjų medžiagų glekapreviro (NS3/4A proteazės inhibitoriaus) ir pibrentasviro (NS5A inhibitoriaus) fiksuotų dozių derinys, veikiantis įvairias HCV viruso gyvavimo ciklo fazes.

Glekapreviras

Glekapreviras yra visų genotipų HCV NS3/4A proteazės, kurios reikia HCV koduojamų poliproteinų proteoliziniui suardymui (į brandžios formos NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymus) ir kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Pibrentasviras

Pibrentasviras yra visų genotipų HCV NS5A, kuri yra būtina viruso RNR replikacijai ir viriono surinkimui, inhibitorius. Pibrentasviro veikimo mechanizmas apibūdintas, remiantis ląstelių antivirusinio aktyvumo kultūrų tyrimais ir atsparumą vaistams lemiančių genų žemėlapių (angl. *drug resistance mapping*) tyrimais.

Antivirusinis aktyvumas

Glekapreviro ir pibrentasviro EC₅₀ reikšmės prieš viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS3 ir NS5A sekas iš laboratorinių padermių, pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Glekapreviro ir pibrentasviro aktyvumas prieš 1–6 HCV genotipų replikonų ląstelių linijas

HCV potipis	Glekapreviro EC ₅₀ , nM	Pibrentasviro EC ₅₀ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = nėra duomenų

Glekapreviro *in vitro* aktyvumas taip pat buvo tirtas biocheminiame tyrime, kuriame nustatytos panašios mažos IC₅₀ reikšmės skirtingiems genotipams.

Glekapreviro ir pibrentasviro EC₅₀ reikšmės prieš chimerinius replikonus, koduojančius NS3 ar NS5A sekas iš klinikinių izoliatų, pateikiamos 7 lentelėje.

7 lentelė. Glekapreviro ir pibrentasviro aktyvumas prieš laikinus replikonus, kuriuose yra NS3 ar NS5A iš 1–6 HCV genotipų klinikinių izoliatų

HCV potipis	Glekapreviras		Pibrentasviras	
	Klinikinių izoliatų skaičius	EC ₅₀ mediana, nM (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	EC ₅₀ mediana, nM (ribos)
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 = nėra duomenų

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Iš ląstelių kultūrų atrinktų arba inhibitorių klasei svarbių NS3 ar NS5A aminorūgščių pakeitimų fenotipai buvo apibūdinti replikonų tyrimuose.

HCV proteazės inhibitorių klasei svarbūs pakeitimai NS3 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 arba 170 pozicijose neturėjo įtakos glekapreviro aktyvumui. NS3 pakeitimai amino rūgšties 168 pozicijoje neturėjo įtakos 2-am genotipui, tuo tarpu kai kurie pakeitimai 168 pozicijoje sumažino jautrumą glekaprevirui iki 55 kartų (1, 3, 4 genotipų) ar > 100 kartų (6 genotipo). Kai kurie pakeitimai 156 pozicijoje sumažino jautrumą glekaprevirui (1-4 genotipų) > 100 kartų. Pakeitimas amino rūgšties 80 pozicijoje nesumažino jautrumo glekaprevirui, išskyrus pakeitimą Q80R 3a genotipui, kuris sumažino jautrumą glekaprevirui 21 kartą.

Pavieniai NS5A inhibitorių klasei svarbūs pakeitimai 1-6 genotipų NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 ar 93 pozicijose neturėjo įtakos pibrentasviro aktyvumui. Specifiškai 3a genotipui, A30K arba Y93H neturėjo įtakos pibrentasviro aktyvumui. Kai kurie 1a ir 3a genotipų pakeitimų deriniai (įskaitant A30K+Y93H 3a genotipui) sumažino jautrumą pibrentasvirui. 3b genotipo replikone esantys natūraliai atsirandantys NS5A K30 ir M31 polimorfizmai 24 kartus sumažina jautrumą pibrentasvirui lyginant su pibrentasviro aktyvumu 3a genotipo replikone.

Klinikinių tyrimų metu

Tyrimai su anksčiau negydytais ir anksčiau peginterferonu (pegIFN), ribavirinu (RBV) ir (arba) sofosbuviru gydytais suaugusiais tiriamaisiais su kepenų ciroze arba be jos

Dvidešimt dviems iš apie 2 300 suaugusių tiriamųjų, kurie registraciniuose 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti Maviret 8, 12 arba 16 savaitių, pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (2 užsikrėtusiems 1-ojo genotipo, 2 – 2-ojo genotipo, 18 – 3-ojo genotipo infekcija).

Iš dviejų 1-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, vienam tiriamajam nustatytas su gydymu susijęs NS3 A156V pakeitimas ir NS5A Q30R/L31M/H58D pakeitimas, o kitam – NS5A Q30R/H58D pakeitimas (tuo tarpu Y93N buvo prieš gydymą ir po gydymo).

Nei vienam iš dviejų 2-ojo genotipo infekcija užsikrėtusių tiriamųjų nebuvo nustatyta su gydymu susijusių NS3 ar NS5A pakeitimų (abiem tiriamiesiems NS5A M31 polimorfizmas buvo prieš ir po gydymo).

Iš 18 3-ojo genotipo virusu užsikrėtusių tiriamųjų, gydytų Maviret 8, 12 ar 16 savaitių, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, 11 tiriamųjų nustatyti su gydymu susiję NS3 Y56H/N, Q80K/R, A156G ar Q168L/R pakeitimai. 5 tiriamiesiems A166S ar Q168R buvo prieš ir po gydymo. 16 tiriamųjų nustatyti su gydymu susiję NS5A M28G, A30G/K, L31F, P58T ar Y93H pakeitimai, o 13 tiriamųjų turėjo A30K (n=9) arba Y93H (n=5) prieš ir po gydymo.

Suaugusių tiriamųjų su kompensuota ciroze arba be jos, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A proteazės ir (arba) NS5A inhibitoriais, tyrimai

10 iš 113 tiriamųjų, kurie MAGELLAN-1 tyrime buvo gydyti Maviret 12 arba 16 savaitių, pasireiškė virusologinis neveiksmingumas. Iš 10 1-ojo genotipo virusu užsikrėtusių tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, su gydymu susiję NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V arba D168A/T pakeitimai nustatyti 7 tiriamiesiems. Penki iš 10 turėjo NS3 V36M, Y56H, R155K/T ar D168A/E derinius prieš ir po gydymo. Visi 1-ojo genotipo virusu užsikrėtę tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, prieš gydymą turėjo vieną ar daugiau NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M pakeitimų, P32 iškritimą, H58C/D ar Y93H, 7 tiriamiesiems pasireiškus neveiksmingumui papildomai nustatyti su gydymu susiję NS5A M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ar Y93H pakeitimai.

Trylikai iš 177 tiriamųjų, užsikrėtusių lėtine HCV GT1 infekcija (visi tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, buvo užsikrėtę GT1a infekcija), kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas NS5A inhibitoriumi + SOF ir kurie B16-439 tyrime buvo gydyti Maviret 12 savaitių (9 iš 13) arba 16 savaitių (4 iš 13), pasireiškė virusologinis neveiksmingumas. Iš 13 virusologinio neveiksmingumo atvejų 4 tiriamiesiems pasireiškus neveiksmingumui nustatyti su gydymu susiję NS3 pakeitimai: A156V (n = 2) arba R155W + A156G (n = 2); 3 iš šių 4 tiriamųjų prieš tyrimą ir pasireiškus neveiksmingumui taip pat turėjo Q80K. Dvylika iš 13 tiriamųjų, kuriems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, turėjo vieną ar daugiau NS5A polimorfizmų, prieš tyrimą aptiktų būdingose amino rūgšties pozicijose (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q arba Y93H/N), ir 10 iš 13 tiriamųjų pasireiškus gydymo neveiksmingumui nustatyti papildomi NS5A pakeitimai (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)).

Pradinio HCV amino rūgščių polimorfizmo įtaka atsakui į gydymą

Siekiant įvertinti ryšį tarp pradinio polimorfizmo ir gydymo baigties bei aprašyti pakeitimus, nustatytus pasireiškus virusologiniam neveiksmingumui, atlikta jungtinė analizė anksčiau negydytų bei anksčiau pegiliuotu interferonu, ribavirinu ir (arba) sofosbuviru gydytų suaugusių tiriamųjų, kurie 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gydomi Maviret. Pradinis polimorfizmas potipiui specifinių referentinių sekų NS3 amino rūgšties 155, 156 ir 168 pozicijose bei NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 ir 93

pozicijose atžvilgiu buvo įvertintas taikant naujos kartos sekoskaitos technologiją su 15 % aptikimo riba. Pradinis NS3 polimorfizmas nustatytas atitinkamai 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) ir 2,9 % (1/34) tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 3, 4, 5, ir 6 genotipo HCV infekcija. Pradinis NS5A polimorfizmas nustatytas atitinkamai 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) ir 54,1 % (20/37) tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 3, 4, 5, ir 6 genotipo HCV infekcija.

1, 2, 4, 5, ir 6 genotipai: pradinis 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipų polimorfizmas neturėjo įtakos gydymo baigčiai.

3 genotipas: tiriamiesiems, kurie buvo gydomi rekomenduojamu režimu (n=313), pradinis NS5A (įskaitant Y93H) ar NS3 polimorfizmas neturėjo reikšmingos įtakos gydymo baigtims. Visi tiriamieji (15/15) su pradiniu NS5A Y93H ir 77 % (17/22) tiriamųjų su A30K pasiekė IVA12. Bendras A30K ir Y93H paplitimas prieš gydymą buvo, atitinkamai, 7,0 % ir 4,8 %. Galimybė įvertinti pradinio NS5A polimorfizmo įtaką anksčiau negydytiems ciroze sergantiems tiriamiesiems bei anksčiau gydytiems tiriamiesiems buvo ribota dėl mažo A30K (3,0 %, 4/132) ar Y93H (3,8 %, 5/132) dažnio.

Kryžminis atsparumas

In vitro duomenys rodo, kad dauguma su atsparumu susijusių pakeitimų NS5A amino rūgšties 24, 28, 30, 31, 58, 92 ar 93 pozicijose, sąlygojančių atsparumą ombitasvirui, daklatasvirui, ledipasvirui, elbasvirui, ar velpatasvirui, išliko jautrūs pibrentasvirui. Kai kurie pakeitimų šiose NS5A pozicijose deriniai sumažino jautrumą pibrentasvirui. Glekapreviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu susijusius NS5A pakeitimus, tuo tarpu pibrentasviras buvo visiškai aktyvus prieš su atsparumu susijusius NS3 pakeitimus. Tiek glekapreviras, tiek pibrentasviras buvo visiškai aktyvūs prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu NS5B nukleotidų ir ne nukleotidų inhibitoriams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

8 lentelėje pateikta Maviret klinikinių tyrimų santrauka, kuriuose dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV užsikrėtę tiriamieji.

8 lentelė. Maviret klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV užsikrėtę tiriamieji

Genotipas (GT)	Klinikinis tyrimas	Tyrimo plano santrauka
AN ir AG PRS tiriamieji, nesergantys ciroze		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 savaites (n=351) arba 12 savaitių (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 savaites (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) arba placebo (n=100) 12 savaitių
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 savaites (n=199) arba 12 savaitių (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 savaites (n=157) arba 12 savaitių (n=233) Sofosbuviras + daklatasviras 12 savaitių (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 savaites (tik AN, n=29) arba 12 savaitių (n=76) arba 16 savaitių (tik AG, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 savaitių (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 savaites (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 savaitių (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 savaites (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 savaites (GT1, 2, 4, 5 ir 6 ir GT3 AN) (n=356) arba 16 savaitių (tik GT3 AG) (n=6)
AN ir AG PRS tiriamieji, sergantys ciroze		

GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 savaičių (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 savaičių (tik AN, n=64) arba 16 savaičių (tik AG, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 savaičių (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 savaičių (GT1, 2, 4, 5 ir 6 ir GT3 AN) (n=157) arba 16 savaičių (tik GT3 AG) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 savaites (n=343) (tik AN)
Tiriamieji, sergantys 3b, 4 ar 5 stadijos LIL, su ciroze arba be jos		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 savaičių (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 savaites (n=84) arba 12 savaičių (n=13), arba 16 savaičių (n=4)
Anksčiau NS5A inhibitoriumi ir (arba) PI gydyti tiriamieji su ciroze arba be jos		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 savaičių (n=66) arba 16 savaičių (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 savaičių (n=78) arba 16 savaičių (n=78) arba Maviret + RBV 12 savaičių (n=21) ^g
HCV / ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji su ar be cirozės		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 savaites (n=137) arba 12 savaičių (n=16)
Asmenys, kuriems persodintos kepenys ar inkstai		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 savaičių (n=100)
Tiriamieji paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų)		
GT1-6	DORA (I dalis) ^a	Maviret 8 savaites (n=44) arba 16 savaičių (n=3)
Vaikai (nuo 3 iki < 12 metų)		
GT1-6	DORA (II dalis) ^a	Maviret 8 (n=78), 12 (n=1) arba 16 savaičių (n=1)

AN=anksčiau negydyti, AG PRS=anksčiau gydyti (ankstesnis gydymas pegIFN (arba IFN), ir (arba) RBV ir (arba) sofosbuviru), PI=proteazės inhibitorius, LIL=lėtinė inkstų liga

a. įskaitant 33 tiriamuosius iš tyrimo ENDURANCE-1, kartu užsikrėtusius ir ŽIV-1. Įskaitant 3 tiriamuosius iš tyrimo DORA, kartu užsikrėtusius ir ŽIV-1.

b. GT2 iš tyrimo SURVEYOR-2 1-osios ir 2-osios dalies – Maviret 8 savaites (n=54) arba 12 savaičių (n=25); GT2 iš tyrimo SURVEYOR-2 4-osios dalies – Maviret 8 savaites (n=145).

c. GT3 be cirozės iš tyrimo SURVEYOR-2 1-osios ir 2-osios dalies – Maviret 8 savaites (n=29) arba 12 savaičių (n=54); GT3 be cirozės iš tyrimo SURVEYOR-2 3-iosios dalies – Maviret 12 savaičių (n=22) arba 16 savaičių (n=22).

d. GT3 su ciroze ir tyrimo SURVEYOR-2 2-osios dalies – Maviret 12 savaičių (n=24) arba 16 savaičių (n=4); GT3 su ciroze iš tyrimo SURVEYOR-2 3-iosios dalies – Maviret 12 savaičių (n=40) arba 16 savaičių (n=47).

e. GT1, 4 iš tyrimo MAGELLAN-1 1-osios dalies – Maviret 12 savaičių (n=22); GT1, 4 iš tyrimo MAGELLAN-1 2-osios dalies – Maviret 12 savaičių (n=44) arba 16 savaičių (n=47).

f. tyrimai VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 buvo atlikti Azijos regione.

g. Nerekomenduojama Maviret skirti pakartotinam gydymui pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti NS3/4A ir (arba) NS5A inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu HCV RNR koncentracijos serume buvo matuojamos naudojant Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testą (versija 2.0), kurio apatinė kiekybinio aptikimo riba (LLOQ) 15 TV/ml (išskyrus SURVEYOR-1 ir SURVEYOR-2, kurių metu naudotas Roche COBAS TaqMan realaus laiko atvirkštinės transkriptazės-PGR (RT-PGR) testas v. 2.0, kurio LLOQ 25 TV/ml). Ilgalakis virusologinis atsakas (IVA12), apibūdinamas kaip HCV RNR < LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos, buvo pagrindinė vertinamoji baigtis nustatant HCV išgyjimo dažnį visuose tyrimuose.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti arba gydyti tiriamieji, kuriems yra cirozė arba jos nėra

2 409 gydytų suaugusių tiriamųjų, sergančių kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos), kurie anksčiau nebuvo gydyti arba anksčiau gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais,

amžiaus mediana buvo 53 metai (intervalas: 19 - 88); 73,3 % anksčiau nebuvo gydyti, 26,7 % anksčiau buvo gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniu; 40,3 % buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV; 19,8 % buvo užsikrėtę 2-ojo genotipo HCV; 27,8 % buvo užsikrėtę 3-ojo genotipo HCV; 8,1 % buvo užsikrėtę 4-ojo genotipo HCV; 3,4 % buvo užsikrėtę 5-6-ojo genotipų HCV; 13,1 % buvo 65 metų ar vyresni; 56,6 % buvo vyrai; 6,2 % buvo juodaodžiai; 12,3 % sirgo ciroze; 4,3 % buvo su sunkiu inkstų nepakankamumu arba galutinės stadijos inkstų liga; 20,0 % kūno masės indeksas buvo mažiausiai 30 kg/m²; 7,7 % buvo kartu užsikrėtę ir ŽIV-1 ir pradinės HCV RNR koncentracijos mediana buvo 6,2 log₁₀ TV/ml.

9 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems arba anksčiau peginterferonu, ribavirinu ir (arba) sofosbuviru gydytiems^a suaugusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipo infekcija, kurie gavo rekomenduojamos trukmės gydymą (jungtiniai tyrimų ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2, ir EXPEDITION-1, 2^b, 4 ir 8 duomenys)

	1 genotipas	2 genotipas	4 genotipas	5 genotipas	6 genotipas
IVA12 tarp tiriamųjų, nesergančių ciroze					
8 savaitės	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys					
VNV gydymo metu	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Atkrytis ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Kiti ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
IVA12 tarp tiriamųjų, sergančių ciroze					
8 savaitės	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 savaičių	96,8 % (30/31)	90,0% (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys					
VNV gydymo metu	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Atkrytis ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Kiti ^d	1,9 % (5/262)	2,8% (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VNV=virusologinis neveiksmingumas

a. Anksčiau PRS gydytų tiriamųjų dalis buvo 26 %, 14 %, 24 %, 0 % ir 13 % tarp tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 4, 5 ir 6 genotipu, atitinkamai. Nei vienas iš GT5 tiriamųjų anksčiau nebuvo gydytas PRS, 3 GT6 tiriamieji anksčiau buvo gydyti PRS.

b. Tyrimai ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2 iš viso apima 154 tiriamuosius, kurie yra kartu užsikrėtę ir ŽIV-1, ir kurių gydymo trukmė atitiko rekomendacijas.

c. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.

d. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Iš į EXPEDITION-4 įtrauktų tiriamųjų, užsikrėtusių 1, 2, 4, 5 ar 6 genotipo infekcija ir sergančių galutinės stadijos inkstų liga, 97,8 % (91/93) pasiekė IVA12 ir nebuvo virusologinio neveiksmingumo atvejų.

Klinikinis tyrimas tiriamiesiems, užsikrėtusiems 5 arba 6 genotipo infekcija

ENDURANCE-5,6 buvo atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 84 HCV GT5 (n=23) arba GT6 (n=61) infekcija užsikrėtę AN arba AG-PRS suaugę tiriamieji. Tiriamieji be cirozės vartojo Maviret

8 savaites, o tiriamieji su kompensuota ciroze vartojo Maviret 12 savaitių. 84 gydytų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 24 iki 79 metų); 27 % buvo užsikrėtę 5 genotipo HCV, 73 % buvo užsikrėtę 6 genotipo HCV; 54 % tiriamųjų buvo moterys, 30 % baltaodžiai, 68 % azijiečiai, 90 % anksčiau negydyti dėl HCV; 11 % buvo su kompensuota ciroze.

Bendras IVA12 dažnis buvo 97,6 % (82 iš 84). IVA12 dažnis GT5 užsikrėtusiems tiriamiesiems buvo 95,7 % (22 iš 23), o GT6 užsikrėtusiems tiriamiesiems – 98,4 % (60 iš 61). Gydomo metu vienam AN GT5 infekcija užsikrėtusiam tiriamajam be cirozės pasireiškė atkrytis ir vienam AN GT6 infekcija užsikrėtusiam tiriamajam su kompensuota ciroze pasireiškė virusologinis neveiksmingumas.

Tiriamieji, užsikrėtę 1, 2, 4, 5 arba 6 genotipo infekcija, sergantys ciroze, Maviret vartoję 8 savaites Maviret saugumas ir efektyvumas vartojant 8 savaites, anksčiau negydytiems suaugusiems tiriamiesiems užsikrėtusiems GT 1, 2, 4, 5 ar 6 infekcija su kompensuota kepenų ciroze buvo vertinamas vienos grupės atvirame tyrime (EXPEDITION-8).

Iš 280 gydytų tiriamųjų, amžiaus mediana buvo 60 metų (ribos: nuo 34 iki 88); 81,8 % užsikrėtę 1 genotipo HCV, 10 % užsikrėtę 2 genotipo HCV, 4,6 % užsikrėtę 4 genotipo HCV, 0,4 % užsikrėtę 5 genotipo HCV, 3,2 % užsikrėtę 6 genotipo HCV; 60 % vyrai; 9,6 % juodaodžiai.

Bendras IVA12 dažnis buvo 98,2 % (275 iš 280). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Tiriamieji, užsikrėtę 3 genotipo infekcija

Maviret veiksmingumas gydant tiriamuosius, užsikrėtusius 3 genotipo lėtinio hepatito C infekcija, kurie anksčiau nebuvo gydyti arba gydyti peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais, įvertintas ENDURANCE-3 (anksčiau negydyti, nesergantys ciroze suaugusieji), EXPEDITION-8 (anksčiau negydyti, sergantys ciroze suaugusieji) ir SURVEYOR-2 3 dalies (suaugusieji su ciroze arba be jos ir (arba) gydyti anksčiau) klinikiniuose tyrimuose.

ENDURANCE-3 buvo dalinai atsitiktinių imčių, atviras, aktyvios kontrolės tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti tiriamieji, užsikrėtę 3 genotipo infekcija. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu (2:1) buvo paskirtas 12 savaitių trukmės gydymas Maviret arba 12 savaitių trukmės gydymas sofosbuviro ir daklatasviro deriniu; vėliau tyrimas papildytas trečia grupe (nerandomizuota), kurioje tiriamieji buvo gydomi Maviret 8 savaites. EXPEDITION-8 buvo vienos grupės atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti tiriamieji, kurie sirgo kompensuota ciroze ir 1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo infekcija, ir jie buvo gydomi Maviret 8 savaites. SURVEYOR-2 3-oji dalis buvo 16 savaitių trukmės atvirasis tyrimas, siekiant įvertinti Maviret veiksmingumą anksčiau gydytiems 3 genotipo infekcija užsikrėtusiems tiriamiesiems, kurie nesirgo ciroze ar sirgo kompensuota ciroze. Tarp anksčiau gydytų tiriamųjų, 46 % (42/91) ankstesnis gydymo režimas su sofosbuviru buvo neveiksmingas.

10 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems suaugusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 3-jojo HCV genotipo infekcija, kuriems nebuvo cirozės (ENDURANCE-3)

IVA	Maviret 8 savaitės N=157	Maviret 12 savaitių N=233	SOF+DCV 12 savaitių N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Gydymo skirtumas -1,2 %; 95 % pasikliautinis intervalas (nuo -5,6 % iki 3,1 %)	
	Gydymo skirtumas -0,4 %; 97,5 % pasikliautinis intervalas (nuo -5,4 % iki 4,6 %)		

Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Atkrytis ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Kiti ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.

b. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Atliekant anksčiau negydytų, ciroze nesergančių suaugusių pacientų jungtinę tyrimų analizę (įskaitant 2 ir 3 fazės tyrimų duomenis), kurios metu IVA12 buvo vertinamas atsižvelgiant į prieš gydymą esantį A30K, nustatyta, kad skaitine reikšme mažesnis IVA12 dažnis buvo pasiektas A30K turėjusiems pacientams, gydytiems 8 savaites lyginant su 12 savaičių gydytais pacientais [78 % (14/18) lyginant su 93 % (13/14)].

11 lentelė. IVA12 tiriamiesiems, užsikrėtusiems 3-jojo genotipo infekcija, kurie sirgo arba nesirgo ciroze (SURVEYOR-2 3 dalis ir EXPEDITION-8)

	Anksčiau negydyti, sergantys ciroze	Anksčiau negydyti, sergantys ciroze	Anksčiau gydyti, sergantys arba nesergantys ciroze
	Maviret 8 savaitės (N=63)	Maviret 12 savaičių (N=40)	Maviret 16 savaičių (N=69)
IVA	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Atkrytis ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Kiti ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
IVA pagal cirozės būseną			
Cirozės nėra	ND	ND	95,5 % (21/22)
Cirozė	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Atkrytis apibrėžiamas kaip HCV RNR \geq LLOQ gydymą baigusiems tiriamiesiems po to, kai pasiektas atsakas gydymo pabaigoje.

b. Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dėl nežinomų priežasčių nebeatvyko į tyrimo vizitus arba nebedalyvavo tyrime.

Iš į EXPEDITION-4 įtrauktų tiriamųjų, užsikrėtusių 3 genotipo infekcija ir sergančių galutinės stadijos inkstų liga, 100 % (11/11) pasiekė IVA12.

Tiriamieji, užsikrėtę 3b genotipo infekcija

GT3b yra potipis, nustatytas palyginti nedideliam kiekiui HCV infekuotų pacientų Kinijoje ir keliose Pietų ir Pietryčių Azijos šalyse, tačiau retai už šio regiono ribų. Tyrimai VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 buvo atlikti Kinijoje, Singapūre ir Pietų Korėjoje suaugusiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-6 genotipo HCV be cirozės (VOYAGE-1) arba su kompensuota ciroze (VOYAGE-2), kurie buvo anksčiau negydyti (AN) arba anksčiau gydyti interferono, peg-interferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniu (AG-PRS). Visi tiriamieji be cirozės arba su kompensuota ciroze atitinkamai gydyti Maviret 8 arba 12 savaičių, išskyrus GT3 AG-PRS tiriamuosius, kurie gydyti Maviret 16 savaičių. Tyrimų VOYAGE-1 ir VOYAGE-2 bendras IVA12 dažnis buvo atitinkamai 97,2 % (352/362) ir 99,4 % (159/160).

Tarp GT3b tiriamųjų be cirozės buvo nustatytas mažesnis IVA12 dažnis – 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) AN tiriamiesiems ir 50 % (2/4) AG-PRS tiriamiesiems] lyginant su GT3a tiriamaisiais be cirozės (92,9 % (13/14)). Trims AN GT3b tiriamiesiems pasireiškė atkrytis ir dviems AG-PRS GT3b tiriamiesiems pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu. Tarp tiriamųjų su

kompensuota ciroze, bendrasis IVA12 dažnis GT3b infekuotiems tiriamiesiems buvo 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) AN tiriamiesiems ir 100 % (1/1) AG-PRS tiriamiesiems] ir 100 % (6/6) GT3a infekuotiems tiriamiesiems. Vienam GT3b AN tiriamajam pasireiškė atkrytis.

Bendras IVA12 dažnis klinikinuose tyrimuose su prieš tai negydytais ir jau gydytais suaugusiais tiriamaisiais, kuriems yra cirozė arba jos nėra

Iš anksčiau negydytų (AN) arba anksčiau gydytų interferono, peginterferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro (AG-PRS) deriniais tiriamųjų, kurie gavo rekomenduojamos trukmės gydymą, 97,5 % (1 395/1 431) pasiekė IVA12, tuo tarpu 0,2 % (3/1 431) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,9 % (12/1 407) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AN ar AG-PRS tiriamųjų su kompensuota ciroze, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 97,1 % (431/444) pasiekė IVA12 (iš kurių 97,7 % [335/343] AN tiriamųjų pasiekė IVA12), kai tuo tarpu 0,2 % (1/444) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,9 % (4/434) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AN tiriamųjų be cirozės, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 8 savaites, 97,5 % (749/768) pasiekė IVA12, kai 0,1 % tiriamųjų (1/768) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 0,7 % (5/755) pasireiškė atkrytis po gydymo.

Iš AG-PRS tiriamųjų be cirozės, kurie buvo gydomi rekomenduojamą laiką, 98,2 % (215/219) pasiekė IVA12, kai tuo tarpu 0,5 % (1/219) tiriamųjų pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 1,4 % (3/218) pasireiškė atkrytis po gydymo.

ŽIV-1 ko-infekcijos buvimas veiksmingumui įtakos neturėjo. Tyrimuose ENDURANCE-1 ir EXPEDITION-2 IVA12 dažnis tarp AN ir AG-PRS tiriamųjų, taip pat užsikrėtusių ir ŽIV-1, gydytų 8 arba 12 savaičių (kuriems, atitinkamai, nebuvo cirozės arba buvo kompensuota cirozė), buvo 98,2 % (165/168). Vienam tiriamajam gydymo metu pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (0,6 %, 1/168) ir nė vienas tiriamasis neatkrito (0 %, 0/166).

Klinikinis tyrimas su asmenimis, kuriems persodintos kepenys ar inkstai

MAGELLAN-2 buvo vienos grupės atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 100-as HCV GT1-6 infekuotų suaugusių tiriamųjų be cirozės, kuriems buvo persodintos kepenys ar inkstas; jie 12 savaičių vartojo Maviret. Tyrime dalyvavo asmenys, anksčiau negydyti nuo HCV, ar jau gavę gydymą (peg) interferono, ribavirino ir (arba) sofosbuviro deriniais, išskyrus GT3 užsikrėtusius asmenis, kurie visi buvo anksčiau negydyti nuo HCV.

Iš 100 gydytų tiriamųjų, amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas 39-78); 57 % užsikrėtę 1 genotipo HCV, 13 % – 2 genotipo HCV, 24 % – 3 genotipo HCV, 4 % – 4 genotipo HCV, 2 % – 6 genotipo HCV infekcija; 75 % buvo vyrai; 8 % – juodaodžiai; 66 % buvo anksčiau negydyti nuo HCV; nė vienas nebuvo cirozės ir 80 % pradinio vertinimo metu buvo F0 arba F1 fibrozės laipsnis; 80 % tiriamųjų buvo atlikta kepenų transplantacija ir 20 % – inkstų transplantacija. Kartu buvo leidžiama vartoti imunosupresantų: ciklosporino ≤100 mg per parą, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo, azatiopirino, mikofenolio rūgšties, prednizono ir prednizolono.

Bendras IVA12 dažnis tiriamiesiems, kuriems atlikta transplantacija, buvo 98,0 % (98 iš 100). Buvo vienas atkryčio atvejis ir nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Klinikinis tyrimas su asmenimis, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų

Atliktas atvirasis EXPEDITION-5 tyrimas, kuriame dalyvavo 101 HCV GT1-6 infekuotas suaugęs tiriamasis asmuo, kuriam nebuvo cirozės arba buvo kompensuota ciroze ir kuris sirgo 3b, 4 ar 5 stadijos lėtine inkstų liga (LIL). Tiriamieji buvo arba anksčiau negydyti arba jau gydyti (peg) interferono, ribavirino, ir (arba) sofosbuviro deriniais ir jiems pagal patvirtintas gydymo trukmes 8, 12 arba 16 savaičių buvo skiriamas Maviret.

101 gydyto tiriamojo asmens amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas 32-87); 53 % buvo užsikrėtę 1 genotipo HCV; 27 % – 2 genotipo HCV; 15 % – 3 genotipo HCV; 4 % – 4 genotipo HCV; 59 % buvo vyrai; 73 % buvo baltaodžiai; 80 % buvo anksčiau negydyti nuo HCV; 13 % tiriamųjų buvo cirozė ir 65 % pradinio vertinimo metu buvo nustatytas F0 arba F1 fibrozės laipsnis; 7 % sirgo 3b stadijos LIL; 17 % – 4 stadijos LIL ir 76 % – 5 stadijos LIL (visi dializuojami); 84 tiriamieji gydyti 8 savaites, 13 tiriamųjų gydyta 12 savaitių ir 4 tiriamieji gydyti 16 savaitių.

Bendras IVA12 dažnis buvo 97 % (98 iš 101). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

Virusologinio atsako ilgalaikiškumas

Ilgalaikio stebėjimo tyrime (M13-576) 99,5 % (374 iš 376) suaugusių tiriamųjų asmenų, kurie ankstesniuose Maviret tyrimuose pasiekė IVA12, ilgalaikis virusologinis atsakas išliko iki paskutinio stebėjimo vizito (stebėjimo trukmės mediana buvo 35,5 mėn.): 100 %, 99,6 %, ir 95,8 % tiriamųjų asmenų, Maviret vartojusių atitinkamai 8, 12 ir 16 savaitių. Iš 2 tiriamųjų asmenų, kuriems IVA neišliko, 1 asmeniui praėjus 390 dienų po gydymo Maviret pasireiškė vėlyvas atkrytis, o kitam tiriamajam asmeniui pasireiškė pakartotinė infekcija, kurią sukėlė skirtingo genotipo HCV.

Senyvi pacientai

Maviret klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 328 pacientai, sulaukę 65 metų ir daugiau (13,8% visų tiriamųjų). Įvairiose gydymo grupėse, atsako dažnis tarp ≥ 65 metų amžiaus pacientų buvo panašus kaip tarp pacientų, jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Maviret veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus buvo įvertinti atliekant atvirą tyrimą, kurį sudarė dvi dalys – DORA I dalis ir II dalis.

DORA I dalyje buvo vertinamas Maviret 300 mg / 120 mg (trys 100 mg / 40 mg plėvele dengtos tabletės) saugumas ir veiksmingumas 8 arba 16 savaitių 47 paaugliams nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus. Amžiaus mediana buvo 14 metų (intervalas: nuo 12 iki 17 metų); 79 % buvo užsikrėtę 1 genotipo HCV, 6 % – 2 genotipo HCV, 9 % – 3 genotipo HCV, o 6 % – 4 genotipo HCV; 55 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties; 11 % buvo juodaodžiai; 77 % anksčiau negydyti nuo HCV; 23 % buvo anksčiau gydyti interferonu; 4 % buvo kartu užsikrėtę ir ŽIV infekcija; nė vienas neturėjo cirozės; vidutinis tiriamųjų svoris buvo 59 kg (intervalas: nuo 32 iki 109 kg).

DORA I dalyje bendras IVA12 dažnis buvo 100 % (47 iš 47). Nebuvo nė vieno virusologinio neveiksmingumo atvejo.

DORA II dalyje buvo vertinamas Maviret, pagal svorį apskaičiuotų granulių dozių, saugumas ir veiksmingumas 8, 12 arba 16 savaitių tyrime dalyvavusiems 80 vaikų nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų. 18 tiriamųjų gavo pradinę mažesnę dozę, o 62 tiriamieji gavo galutinę rekomenduojamą dozę. Amžiaus mediana buvo 7 metai (intervalas: nuo 3 metų iki 11 metų); 73 % buvo užsikrėtę 1 genotipo HCV, 3 % – 2 genotipo HCV, 23 % – 3 genotipo HCV, o 3 % – 4 genotipo HCV; 55 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties; 6 % buvo juodaodžiai; 97,5 % anksčiau negydyti nuo HCV; 2,5 % buvo anksčiau gydyti interferonu; 1 % buvo kartu užsikrėtę ir ŽIV infekcija; nė vienas nebuvo cirozės; vidutinis tiriamųjų svoris buvo 26 kg (intervalas: nuo 13 iki 44 kg).

DORA II dalyje bendras IVA12 dažnis tiriamiesiems, kurie gavo galutinę rekomenduojamą dozę, buvo 98,4 % (61/62). Nė vienas iš tiriamųjų, kurie vartojo galutinę rekomenduojamą dozę, nepatyrė virusologinio neveiksmingumo. Vienam 9 metų vaikui, sergančiam HCV GT3b infekcija ir gavusiam mažesnę pradinę dozę, pasireiškė virusologinis neveiksmingumas. Vaikas tyrimo pradžioje NS5A turėjo K30R bei V31M pakeitimus, o gydymo metu pasiekus atkrytį – Y93H; tyrimo pradžioje arba gydymo metu pakeitimų NS3 neaptikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Maviret komponentų farmakokinetinės savybės pateiktos 12 lentelėje.

12 lentelė. Maviret komponentų farmakokinetinės savybės sveikiems savanoriams

	Glekapreviras	Pibrentasviras
Absorbicija		
Tablečių T_{max} (h) ^a	5,0	5,0
Granulių T_{max} (h) ^a	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Maisto įtaka (lyginant su būseną nevalgius) ^b , vartojant suaugusiems skirtas tabletes	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Maisto įtaka (lyginant su būseną nevalgius) ^b , vartojant granules	↑ 131 – 168 %	↑ 56 – 115 %
Pasiskirstymas		
% susijungę su žmogaus plazmos baltymais	97,5	>99,9
Kraujo-plazmos santykis	0,57	0,62
Biotransformacija		
Biotransformacija	antrinis	nevyksta
Eliminacija		
Pagrindinis eliminacijos kelias	išsiskyrimas su tulžimi	išsiskyrimas su tulžimi
$t_{1/2}$ (h) pusiausvyros būsenoje	6 – 9	23 - 29
Su šlapimu išskiriamos dozės dalis % ^c	0,7	0
Su išmatomis išskiriamos dozės dalis % ^c	92,1 ^d	96,6
Transportas		
Transporterio substratas	P-gp, BCRP ir OATP1B1/3	P-gp ir neatmetus BCRP

- a. T_{max} mediana sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę glekapreviro ir pibrentasviro dozę.
b. Vidutinė sisteminė ekspozicija po vidutinio riebumo ar riebaus maisto.
c. Po vienkartinės [¹⁴C] glekapreviro arba [¹⁴C] pibrentasviro dozės masės balanso tyrimuose.
d. Oksidaciniai metabolitai arba jų šalutiniai produktai sudarė 26 % radioaktyvios dozės. Glekapreviro metabolitų plazmoje nerasta.

Lėtine hepatito C infekcija sergantiems pacientams be cirozės, kurie 3 paras vartojo glekapreviro 300 mg per parą (N=6) arba pibrentasviro 120 mg per parą (N=8) monoterapiją, AUC_{24} geometrinio vidurkio reikšmės buvo 13 600 ng•h/ml glekaprevirui ir 459 ng•h/ml pibrentasvirui. Sunku tiksliai įvertinti farmakokinetikos parametrus, taikant populiacijos farmakokinetikos modelį, dėl dozės netiesiškumo ir kryžminės sąveikos tarp glekapreviro ir pibrentasviro. Remiantis Maviret populiacijų farmakokinetikos modeliais, lėtine hepatito C infekcija sergantiems pacientams, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai glekapreviro ir pibrentasviro AUC_{24} reikšmės buvo, atitinkamai, 4 800 ir 1 430 ng•h/ml tiriamiesiems, nesergantiems ciroze (N=1 804), ir 10 500 ir 1 530 ng•h/ml tiriamiesiems, sergantiems ciroze (N=280). Lyginant su sveikais tiriamiesiems (N=230), HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, nesergantiems ciroze, populiacijos $AUC_{24, ss}$ įverčiai buvo panašūs (10 % skirtumas) glekaprevirui ir 34 % mažesni pibrentasvirui.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Glekapreviro AUC didėjo daugiau nei proporcingai suvartojamai dozei (vartojant 1 200 mg dozę vieną kartą per parą, ekspozicija buvo 516 kartų didesnė lyginant su 200 mg doze, vartojama vieną kartą per parą), tai gali būti susiję su absorbcijos ir šalinimo transporterių prisotinimu.

Vartojant dozes iki 120 mg, pibrentasviro AUC didėjo daugiau nei proporcingai suvartojamai dozei (ekspozicija buvo daugiau nei 10 kartų didesnė vartojant 120 mg dozę vieną kartą per parą, lyginant su 30 mg doze vieną kartą per parą), tačiau vartojant dozes ≥ 120 mg jo farmakokinetika buvo tiesinė. Netiesinis ekspozicijos padidėjimas vartojant < 120 mg dozes gali būti susijęs su šalinimo transporterių prisotinimu.

Pibrentasviro biologinis prieinamumas, vartojant kartu su glekapreviru, yra 3 kartus didesnis nei vartojant vien tik pibrentasvirą. Kartu vartojamo pibrentasviro įtaka glekaprevirui yra mažesnė.

Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Rasė / etninė grupė

Dėl rasės ar etninės grupės, Maviret dozės keisti nereikia.

Lytis

Dėl lyties Maviret dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Maviret dozės keisti nereikia. HCV užsikrėtusių tiriamųjų populiacijų farmakokinetikos analizė parodė, kad ištirtose amžiaus ribose (nuo 12 iki 88 metų) amžius neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio glekapreviro arba pibrentasviro ekspozicijai.

Vaikų populiacija

Vartojant rekomenduojamas dozes pagal paciento kūno svorį, glekapreviro ir pibrentasviro ekspozicija vaikams nuo 3 metų iki < 12 metų pateko į veiksmingos ekspozicijos suaugusiesiems intervalą, nustatytą 2/3 fazės tyrimuose. Maviret tabletės skirtos vaikams nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų arba sveriantiems daugiau kaip 45 kg. Granulės nebuvo tirtos vyresniems kaip 12 metų vaikams. Tablečių ir granulių tarpusavyje keisti negalima. Glekapreviro ir pibrentasviro farmakokinetika vaikams, jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau nei 12 kg, neiširta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, glekapreviro ir pibrentasviro AUC buvo ≤ 56 % didesnė HCV neužsikrėtusiems tiriamiesiems su lengvu, vidutiniu, sunkiu inkstų nepakankamumu ar nedializuojamiems tiriamiesiems su galutinės stadijos inkstų nepakankamumu. Nuo dializių priklausomiems HCV neužsikrėtusiems tiriamiesiems glekapreviro ir pibrentasviro AUC buvo panašios tiek dializės metu, tiek metu, kai dializė neatliekama (≤ 18 % skirtumas). HCV užsikrėtusių tiriamųjų populiacijų farmakokinetikos analizės metodu nustatyta, kad 86 % didesnės glekapreviro ir 54 % didesnės pibrentasviro AUC reikšmės stebėtos galutinės stadijos inkstų liga sergantiems dializuojamiems arba nedializuojamiems tiriamiesiems, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Padidėjimas gali būti didesnis, vertinant nesusijungusių veikliųjų medžiagų koncentracijas.

Apibendrinant, Maviret ekspozicijos pokyčiai dializuojamiems ar nedializuojamiems HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems su inkstų nepakankamumu buvo kliniškai nereikšmingi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lyginant su HCV neužsikrėtusiais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali, vartojant kliniškes dozes glekapreviro AUC buvo 33 % didesnė A klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems, 100 % didesnė B klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems ir 11 kartų didesnė C klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems. Pibrentasviro AUC buvo panaši A klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems, 26 % didesnė B klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems ir 114 % didesnė C klasės pagal *Child-Pugh* tiriamiesiems. Padidėjimas gali būti didesnis, vertinant nesusijungusių veikliųjų medžiagų koncentracijas.

Populiacijų farmakokinetikos analizė parodė, kad Maviret pavartojus HCV užsikrėtusiems tiriamiesiems, sergantiems kompensuota ciroze, glekapreviro ekspozicija buvo apie 2 kartus didesnė, o pibrentasviro ekspozicija buvo panaši, kaip ciroze nesergančių HCV užsikrėtusių tiriamųjų.

Glekapreviro ekspozicijos skirtumo lėtiniu hepatitu C sergantiems pacientams su ciroze ar be cirozės mechanizmas yra nežinomas.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Glekapreviras ir pibrentasviras nesukėlė genotoksinio poveikio įvairiuose *in vitro* ar *in vivo* tyrimuose, įskaitant mutageniškumo tyrimus su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimus su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir pelių mikrobranduolių tyrimus *in vivo*. Glekapreviro ir pibrentasviro kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Net ir didžiausios tirtos dozės neturėjo poveikio graužikų poravimuisi, patelių ar patinų vaisingumui, ankstyvajam embrionų vystymuisi. Glekapreviro ir pibrentasviro sisteminės ekspozicijos (AUC), atitinkamai, maždaug 63 ir 102 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę.

Nepastebėta nepageidaujamo poveikio vystymuisi gyvūnų reprodukcijos tyrimuose, kai organogenezės laikotarpiu skirti atskiri Maviret komponentai esant ekspozicijoms iki 53 kartų (žiurkės; glekapreviras) arba 51 ir 1,5 karto (pelės ir triušiai; pibrentasviras) didesnėms už ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę. Glekapreviro poveikis triušiams, esant klinikinėms ekspozicijoms, negalėjo būti įvertintas dėl pasireiškusio toksinio poveikio vaikingoms patelėms (anoreksija, mažesnis kūno svoris ir mažesnis svorio prieaugis) kartu su tam tikru toksiniu poveikiu embrionui/vaisiui (padažnėjo embrionų gaišimas po implantacijos ir rezorbcijų skaičius, sumažėjo vidutinis vaisiaus kūno svoris). Graužikų peri-/postnatalinio vystymosi tyrimuose nei viena iš medžiagų neturėjo poveikio vystymuisi, kai glekapreviro ir pibrentasviro sisteminė ekspozicija (AUC) vaikingoms patelėms maždaug 47 ir 74 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę. Nepakitęs glekapreviras buvo pagrindinė medžiaga žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlusi poveikio žindomiems jaunikliams. Pibrentasviras buvo vienintelė medžiaga žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlusi poveikio žindomiems jaunikliams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Granulės šerdis

Kopovidonas

Tokofersolanas

Propilenglikolio monokaprilatas

Koloidinis silicio dioksidas

Kroskarmelozės natrio druska (tik glekapreviro granulėse)

Natrio stearilfumaratas

Granulės apvalkalas

Hipromeliozė (E464)

Laktozė monohidratas

Titano dioksidas

Makrogolis

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Maviret dengtos granulės tiekiamos paketėliuose iš polietileno tereftalato (PET) / aliuminio / polietileno plėvelės, kurie sudėti į dėžutes. Kiekvienoje dėžutėje yra 28 paketėliai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1213/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. liepos 26 d.
Paskutiniojo perregistravimo data: 2022 m. kovo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už plėvele dengtų tablečių serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
VOKIETIJA

arba

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NYDERLANDAI

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Gamintojo, atsakingo už dengtų granulių serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo “Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Maviret 100 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg glekapreviro ir 40 mg pibrentasviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

84 (4 x 21) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1213/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

maviret 100 mg/40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Maviret 100 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kievienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg glekapreviro ir 40 mg pibrentasviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

21 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Suvartokite visas 3 vienoje lizdinėje plokštelėje esančias tabletes per vieną kartą per parą, su maistu.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1213/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

maviret 100 mg/40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Maviret 100 mg/40 mg tabletės
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Maviret 50 mg/20 mg dengtos granulės paketėlyje
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg glekapreviro ir 20 mg pibrentasviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir propilenglikolio. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

dengtos granulės

28 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1213/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

maviret 50 mg/20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Maviret 50 mg/20 mg dengtos granulės paketėlyje
glecaprevirum/pibrentasvirum
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

AbbVie (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Maviret 100 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės glekapreviras/pibrentasviras (*glecaprevirum/pibrentasvirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Maviret ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Maviret
3. Kaip vartoti Maviret
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Maviret
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Maviret ir kam jis vartojamas

Maviret yra antivirusinis vaistas, kuriuo gydomi suaugusieji ir vaikai (3 metų ir vyresni), sergantys ilgą laiką trunkančiu (lėtiniu) hepatitu C. Tai hepatito C viruso sukelta infekcinė liga, kuri pažeidžia kepenis. Maviret sudėtyje yra veikliųjų medžiagų glekapreviro ir pibrentasviro.

Maviret veikia sustabdydamas hepatito C virusų dauginimąsi ir naujų ląstelių užkrėtimą. Dėl to infekcija yra pašalinama iš organizmo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Maviret

Maviret vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija glekaprevirui, pibrentasvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- yra kitoks nei hepatito C sukeltas sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- vartojate kurio nors iš šių vaistų:
 - atazanaviro (ŽIV infekcijai gydyti)
 - atorvastatino ar simvastatino (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti)
 - karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, primidono (paprastai vartojami epilepsijai gydyti)
 - dabigatrano eteksilato (užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui)
 - vaistų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (pvz., kontraceptinių vaistų, įskaitant makšties žiedus, transderminius pleistrus ir tabletes)
 - rifampicino (infekcijoms gydyti)
 - jonažolių (*Hypericum perforatum*) (augalinio vaisto lengvai depresijai gydyti).

Nevartokite Maviret, jei kuris nors iš anksčiau paminėtų vaistų ar būklių Jums tinka. Jei nesate tikri, prieš vartodami Maviret pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, kadangi gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti:

- sergate kitokia nei hepatitas C kepenų liga
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Maviret, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą diabeto gydymą. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Maviret, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

Kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo Maviret. Taip bus daroma tam, kad gydytojas galėtų nuspręsti, ar:

- galite vartoti Maviret ir kaip ilgai
- Jūsų gydymas buvo veiksmingas ir Jūs nebeturite hepatito C viruso.

Vaikams

Neduokite Maviret vaikams, jaunesniems nei 3 metų ar sveriantiems mažiau nei 12 kg. Maviret vartojimas vaikams, jaunesniems nei 3 metų ar sveriantiems mažiau nei 12 kg, kol kas nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Maviret

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Prieš pradėdami vartoti Maviret pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš vaistų, išvardytų toliau pateiktoje lentelėje. Gydytojui gali tekti pakeisti šių vaistų dozes.

Vaistai, apie kuriuos privalote įspėti gydytoją prieš pradėdami vartoti Maviret	
Vaistas	Vaisto paskirtis
ciklosporinas, takrolimuzas	imuninei sistemai slopinti
darunaviras, efavirenas, lopinaviras, ritonaviras	ŽIV infekcijai gydyti
digoksinas	širdies ligoms gydyti
fluvastatinas, lovastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas	cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti
varfarinas ar kiti panašūs vaistai*	užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui

* Jūsų gydytojui gali reikėti dažniau atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų kraujo krešumą.

Jei kuris nors iš anksčiau paminėtų vaistų Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), prieš vartodami Maviret pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir kontracepcija

Nėštumo laikotarpiu vartojamo Maviret poveikis nežinomas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju, kadangi Maviret nerekomenduojama vartoti nėštumo laikotarpiu. Kontraceptinių vaistų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, draudžiama vartoti kartu su Maviret.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nežinoma, ar abi Maviret veikliosios medžiagos išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Maviret neturėtų paveikti Jūsų gebėjimo vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus.

Maviret sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Maviret sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Maviret

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas pasakys, kiek laiko Jūs turėsite vartoti Maviret. Maviret tabletės yra skirtos suaugusiems, 12 metų ir vyresniems vaikams, arba vaikams sveriantiems 45 kg ar daugiau. Maviret dengtos granulės yra skirtos vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų ir sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau kaip 45 kg.

Kiek vaisto gerti?

Rekomenduojama dozė suaugusiems, vaikams nuo 12 metų ir vyresniems, ar vaikams sveriantiems ne mažiau 45 kg, yra trys Maviret 100mg/40mg tabletės išgeriamos kartu, vieną kartą per parą. Vienoje lizdinėje plokštelėje esančios trys tabletės yra paros dozė.

Kaip vartoti

- Išgerkite tabletes su maistu.
- Nurykite tabletes sveikas.
- Nekramtykite, netraiškykite ir nelaužykite tablečių, nes tai gali paveikti į Jūsų kraują patenkančio Maviret kiekį.

Jeigu išgėrus Maviret pradėjote vėmti, tai gali paveikti Maviret kiekį Jūsų kraujyje. Dėl to Maviret poveikis gali būti ne toks veiksmingas.

- Jeigu vėmėte praėjus **mažiau nei 3 valandoms** po Maviret vartojimo, išgerkite kitą dozę.
- Jeigu vėmėte praėjus **daugiau nei 3 valandoms** po Maviret vartojimo, nereikia vartoti papildomos dozės iki ateis numatytas laikas kitai dozei.

Ką daryti pavartojus per didelę Maviret dozę?

Jei netyčia išgėrėte didesnę dozę nei rekomenduojama, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Maviret

Svarbu nepraleisti nei vienos šio vaisto dozės.

Jeigu praleidote dozę, prisiminkite, kiek laiko praėjo nuo tada, kai turėjote išgerti paskutinę Maviret dozę:

- Jei prisiminėte praėjus **mažiau nei 18 valandų** nuo laiko, kai turėjote vartoti Maviret, išgerkite praleistąją dozę kaip galima greičiau. Kitą dozę gerkite įprastu metu.
- Jei prisiminėte praėjus **18 valandų ar daugiau** nuo laiko, kai turėjote vartoti Maviret, palaukite ir kitą dozę gerkite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kuri iš šių šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- stiprus nuovargio jausmas (nuovargis);
- galvos skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- šleikštulys (pykinimas);
- viduriavimas;
- silpnumas ar energijos trūkumas (astenija);
- kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų (bilirubino) kiekio padidėjimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių

- veido, lūpų, liežuvio, gerklės, pilvo, rankų ar kojų tinimas.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- niežulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Maviret

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po “EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Maviret sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra glekapreviras ir pibrentasviras. Vienoje tabletėje yra 100 mg glekapreviro ir 40 mg pibrentasviro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: kopovidonas (K 28 tipo), vitamino E polietilenglikolio sukcinatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, propilenglikolio monokaprilatas (II tipo), kroskarmeliozės natrio druska, natrio stearilfumaratas.
 - Tabletės plėvelė: hipromeliozė 2910 (E464), laktozė monohidratas, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, raudonasis geležies oksidas (E172).

Maviret sudėtyje yra laktozės ir natrio. Žr. 2 skyrių.

Maviret išvaizda ir kiekis pakuotėje

Maviret yra rausvos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės (tabletės), kurių matmenys 18,8 mm x 10,0 mm, su įspaudu „NXT“ vienoje pusėje.

Maviret tabletės yra tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 3 tabletes. Kiekvienoje Maviret pakuotėje yra 84 tabletės, supakuotos į 4 kartono dėžutes, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

arba

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

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 OÜ
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

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Norėdami išklaudyti arba paprašyti šio pakuotės lapelio <kopijos Brailio raštu>, <stambiais rašmenimis> arba <įgarsintos versijos>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Maviret 50 mg/20 mg dengtos granulės paketėlyje glekapnavirusas/pibrentasvirus (*glecaprevirum/pibrentasvirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Maviret ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdant Jūsų vaikui vartoti Maviret
3. Kaip vartoti Maviret
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Maviret
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Maviret ir kam jis vartojamas

Maviret yra antivirusinis vaistas, kuriuo gydomi 3 metų ir vyresni vaikai, sergantys ilgą laiką trunkančiu (lėtiniu) hepatitu C. Tai hepatito C viruso sukelta infekcinė liga, kuri pažeidžia kepenis. Maviret sudėtyje yra veikliųjų medžiagų glekapnaviro ir pibrentasviro.

Maviret veikia sustabdydamas hepatito C virusų dauginimąsi ir naujų ląstelių užkrėtimą. Dėl to infekcija yra pašalinama iš organizmo.

2. Kas žinotina prieš pradėdant Jūsų vaikui vartoti Maviret

Maviret vartoti negalima:

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija glekapnavirui, pibrentasvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų vaikui yra kitoks nei hepatito C sukeltas sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- Jūsų vaikas vartoja kurio nors iš šių vaistų:
 - atazanaviro (ŽIV infekcijai gydyti)
 - atorvastatino ar simvastatino (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti)
 - karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, primidono (paprastai vartojami epilepsijai gydyti)
 - dabigatrano eteksilato (užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui)
 - vaistų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (pvz., kontraceptinių vaistų, įskaitant makšties žiedus, transderminius pleistrus ir tabletes)
 - rifampicino (infekcijoms gydyti)
 - jonažolių (*Hypericum perforatum*) (augalinio vaisto lengvai depresijai gydyti).

Neduokite Maviret savo vaikui, jei kuris nors iš anksčiau paminėtų vaistų ar būklių jam tinka. Jei nesate tikri, prieš duodami Maviret pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, jeigu vaikui yra bet kuri iš šių būklių, kadangi gydytojas gali norėti atidžiau stebėti Jūsų vaiką:

- serga kitokia nei hepatitas C kepenų liga
- yra ar buvo užsikrėtęs hepatito B virusu
- serga diabetu. Gali būti, kad Jūsų vaikui pradėjus vartoti Maviret, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį jo kraujyje ir (arba) pakoreguoti jam taikomą diabeto gydymą. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Maviret, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

Kraujo tyrimai

Vaiko gydytojas ištirs jo kraują prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo Maviret. Taip bus daroma tam, kad gydytojas galėtų nuspręsti, ar:

- Jūsų vaikas gali vartoti Maviret ir kaip ilgai
- gydymas buvo veiksmingas ir Jūsų vaikas nebeturi hepatito C viruso.

Jaunesniems nei 3 metų vaikams

Neduoškite šio vaisto jaunesniems nei 3 metų arba sveriantiems mažiau nei 12 kg vaikams. Maviret vartojimas jaunesniems nei 3 metų arba sveriantiems mažiau nei 12 kg vaikams, kol kas nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Maviret

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti Maviret pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui, jeigu vaikas vartoja bet kurio iš vaistų, išvardytų toliau pateiktoje lentelėje. Gydytojui gali tekti pakeisti šių vaistų dozes.

Vaistai, apie kuriuos privalote įspėti vaiko gydytoją prieš duodami vaikui Maviret	
Vaistas	Vaisto paskirtis
ciklosporinas, takrolimuzas	imuninei sistemai slopinti
darunaviras, efavirenzas, lopinaviras, ritonaviras	ŽIV infekcijai gydyti
digoksinas	širdies ligoms gydyti
fluvastatinas, lovastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas	cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti
varfarinas ar kiti panašūs vaistai*	užkirsti kelią kraujo krešulių susidarymui

*Jūsų vaiko gydytojui gali reikėti dažniau atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų vaiko kraujo krešumą.

Jei kuris nors iš anksčiau paminėtų vaistų Jūsų vaikui tinka (arba dėl to nesate tikri), prieš duodami vaikui Maviret pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku.

Maviret sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš duodami šį vaistą.

Maviret sudėtyje yra propilenglikolio

Šio vaisto kiekviename paketėlyje yra 4 mg propilenglikolio.

Maviret sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekviename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Maviret

Visada duokite šio vaisto tiksliai kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją ar vaistininką. Maviret dengtos granulės skirtos vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų ir sveriantiems nuo 12 kg iki mažiau kaip 45 kg. Maviret tabletės skirtos suaugusiesiems, 12 metų ir vyresniems arba 45 kg ir daugiau sveriantiems vaikams.

Jūsų vaiko gydytojas pasakys, kiek laiko Jūsų vaikas turės vartoti Maviret.

Kiek vaisto gerti?

Rekomenduojama dozė vaikams nuo 3 metų iki mažiau kaip 12 metų apskaičiuojama pagal kūno svorį, kaip parodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Vaiko svoris (kg)	Paketėlių skaičius kartą per parą
Nuo 12 kg iki mažiau kaip 20 kg	3 paketėliai
Nuo 20 kg iki mažiau kaip 30 kg	4 paketėliai
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 45 kg	5 paketėliai

Jeigu vaikas sveria 45 kg arba daugiau, pasikalbėkite su vaiko gydytoju apie Maviret tablečių vartojimą.

Kaip vartoti Maviret

- Duokite Maviret vieną kartą per parą prieš pat užkandį ar valgį arba tuoj pat po užkandžio ar valgio.
- Sumaišykite visas paketėlyje esančias granules su nedideliu rekomenduojamo maisto kiekiu ir nurykite. Granulių negalima traiškyti ar kramtyti (rekomenduojamo maisto sąrašas pateiktas vartojimo instrukcijoje).
- Neduokite Maviret granulių per maitinimo vamzdelį.

Jeigu išgėręs Maviret Jūsų vaikas pradėjo vemti, tai gali paveikti Maviret kiekį jo kraujyje. Dėl to Maviret poveikis gali būti ne toks veiksmingas.

- Jeigu jis vėmė praėjus mažiau nei 3 valandoms po Maviret vartojimo, duokite kitą dozę.
- Jeigu jis vėmė praėjus daugiau nei 3 valandoms po Maviret vartojimo, neduokite papildomos dozės iki kitos dozės.

Ką daryti pavartojus per didelę Maviret dozę?

Jei Jūsų vaikas netyčia išgėrė didesnę dozę nei rekomenduojama, nedelsiant kreipkitės į vaiko gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, ką Jūsų vaikas išgėrė.

Pamiršus duoti Maviret

Svarbu nepraleisti nei vienos šio vaisto dozės.

Jeigu Jūsų vaikas praleido dozę, prisiminkite, kiek laiko praėjo nuo tada, kai jis turėjo išgerti paskutinę Maviret dozę:

- Jei prisiminėte, praėjus mažiau nei 18 valandų nuo laiko, kai Jūsų vaikas turėjo vartoti Maviret, duokite praleistą dozę kaip galima greičiau. Kitą dozę duokite įprastu metu.
- Jei prisiminėte, praėjus 18 valandų ar daugiau nuo laiko, kai Jūsų vaikas turėjo vartoti Maviret, palaukite ir kitą dozę duokite įprastu metu. Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui:

Labai dažnas: gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- stiprus nuovargio jausmas (nuovargis);
- galvos skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- šleikštulys (pykinimas);
- viduriavimas;
- silpnumas ar energijos trūkumas (astenija);
- kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų (bilirubino) kiekio padidėjimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių

- veido, lūpų, liežuvio, gerklės, pilvo, rankų ar kojų tinimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- niežulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bet kuris šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Maviret

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Maviret sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra glekapreviras ir pibrentasviras. Viename paketėlyje yra 50 mg glekapreviro ir 20 mg pibrentasviro.
- Pagalbinės medžiagos yra: kopovidonas, tokofersolanas, propilenglikolio monokaprilatas, koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska (tik glekapreviro granulėse), natrio stearilfumaratas, hipromeliozė (E464), laktozė monohidratas, titano dioksidas, makrogolis, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Maviret sudėtyje yra laktozės, propilenglikolio ir natrio. Žr. 2 skyrių.

Maviret išvaizda ir kiekis pakuotėje

Maviret dengtos granulės tiekiamos paketėliuose iš poliesterio / aliuminio / polietileno plėvelės, kurie sudėti į dėžutes. Kiekvienoje dėžutėje yra 28 paketėliai. Kiekviename paketėlyje yra rausvų ir geltonų granulių.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Portugal

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <igarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

7. Vartojimo instrukcija

Prieš vartodami Maviret granulių paketėliuose, perskaitykite visą 7 skyrių.

1 žingsnis. Paimkite tiek paketėlių, kiek nurodė Jūsų vaiko gydytojas.

Vaiko svoris (kg)	Paketėlių skaičius kartą per parą	Maisto kiekis (maždaug)
Nuo 12 kg iki mažiau kaip 20 kg	3 paketėliai	Maždaug 1–2 arbatiniai šaukšteliai (5–10 ml) rekomenduojamo maisto, nurodyto 2 žingsnyje
Nuo 20 kg iki mažiau kaip 30 kg	4 paketėliai	
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 45 kg	5 paketėliai	

Jeigu vaikas sveria 45 kg arba daugiau, pasikalbėkite su vaiko gydytoju apie Maviret tablečių vartojimą.

Neduokite daugiau kaip 5 paketėlių.

2 žingsnis. Pasirinkite tinkamą maistą, kurį sumaišysite su Maviret granulėmis

Tinkamas maistas turi lipti prie šaukšto. Jis turi būti minkštas, turintis mažai vandens ir toks, kurį galima praryti nekramčius.

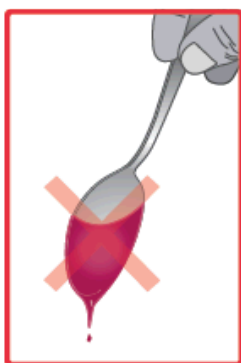


Rekomenduojamo maisto pavyzdžiai:

- ✓ Graikiškas jogurtas
- ✓ Minkštas / kreminis sūris
- ✓ Žemės riešutų sviestas
- ✓ Šokoladinė lazdyno riešutų užtepėlė
- ✓ Tiršta uogienė
- ✓ Kitas maistas, kuris limpa prie šaukšto

Pastaba: Maviret taip pat reikia vartoti ne tik su maistu, kuris naudojamas granulėms maišyti, bet ir tuo pačiu metu arba iš karto po valgio ar užkandžio. Granulėms maišyti naudojamas maistas nepakeičia valgio ar užkandžio, kurį reikia vartoti kartu su Maviret.

Nenaudokite maisto, jeigu jis laša nuo šaukšto, nes vaistas gali greitai ištirpti, įgauti kartų skonį ir tapti mažiau veiksmingas. **Nenaudokite** maisto, kuriam Jūsų vaikas yra alergiškas.



Maisto produktų, kurių **negalima** naudoti, pavyzdžiai:

- ✗ Skysčiai arba vandeningas maistas
- ✗ Obuolių tyrė
- ✗ Kaitinamas arba šaldomas maistas ar skystis
- ✗ Duona ar kitas maistas, kurį reikia kramtyti
- ✗ Ne graikiškas jogurtas
- ✗ Kūdikių maistas
- ✗ Maistas, kuris laša nuo šaukšto

Norėdami gauti daugiau informacijos apie tinkamus maisto produktus, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

3 žingsnis. Surinkite reikmenis



Ant švaraus paviršiaus pasidėkite šiuos daiktus:

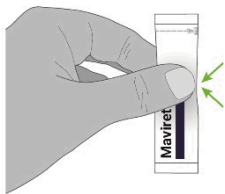
- dėžutę su paketėliais;
- minkštą maistą;
- dubenėlį, kurį naudosite maišymui;
- arbatinį šaukštelį;
- žirkles.



4 žingsnis. Atseikėkite maisto

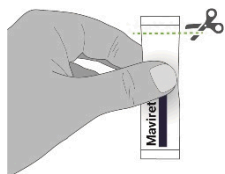
- Į dubenėlį įdėkite nedidelį kiekį (1–2 arbatinius šaukštelius arba 5–10 ml) minkšto maisto.
- Granulės paketėliuose yra labai smulkios, todėl pirmiausia į dubenėlį įdėkite maisto, kad jos neišsibarstytų.

5 žingsnis. Paruoškite paketėlį



- Ieškokite ant paketėlio esančios punktyrinės linijos, kad nustatytumėte, kur yra jo viršus.
- Laikykite paketėlį vertikaliai ir pastuksenkite paketėlio viršų. Stuksenkite tol, kol visos viduje esančios granulės sukris į dugną.
- Kruopščiai apčiupinėkite viršutinę paketėlio dalį, kad įsitikintumėte, jog visos granulės yra apačioje.

6 žingsnis. Nukirpkite paketėlio viršų



- Suspauskite paketėlį per vidurį, virš viduje esančių granulių.
- Žirkklėmis visiškai nukirpkite paketėlio viršų.

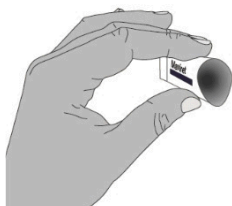
Būkite atsargūs: granulės yra labai smulkios ir gali lengvai išbyrėti.

7 žingsnis. Išpilkite paketėlį



- Įsitinkinkite, kad paketėlis visiškai atdaras.
- Atsargiai išpilkite visas granules (rausvas ir geltonas) iš paketėlio į dubenėlį su maistu.
- Pastuksenkite paketėlį, kad išbyrėtų visos granulės.
- Pakartokite tą patį su kiekvienu paketėliu vaiko paros dozei.

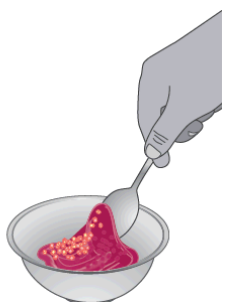
8 žingsnis. Patikrinkite paketėlį



Pažiūrėkite į kiekvieno paketėlio vidų, kad įsitikintumėte, jog jame neliko granulių.

Nepalikite granulių, nes vaistas neveiks pakankamai gerai, jei nebus išgerta visa dozė.

9 žingsnis. Sumaišykite



- Arbatiniu šaukšteliu švelniai sumaišykite granules su maistu.
- **Netraišykite** granulių. Jei sutraiškysite granules, jų skonis bus kartus.
- **Nelaikykite** mišinio, iš karto duokite jį vaikui.

Jei mišinys nesuvartojamas per 5 minutes, jo skonis gali pasidaryti kartus. Jei mišinys nesuvartojamas per 15 minučių, vaistas gali būti mažiau veiksmingas. Išmeskite ir pradėkite procesą iš naujo.

10 žingsnis. Duokite vaistą



- Arbatiniu šaukšteliu pakabinkite nedidelį kiekį mišinio.
- Įsitinkinkite, kad vaikas nuryja mišinį nekramtydamas.
- Kartokite, kol vaikas suvalgys visą mišinį.
- Jei liko granulių, įdėkite dar maisto ir išmaišykite. Tada baikite duoti dozę.
- Įsitinkinkite, kad vaikas suvartojo visą vaisto dozę.

⚠ Jei vaikas praleido dozę, daugiau informacijos ieškokite 3 skyriuje „Kaip vartoti Maviret“.



11 žingsnis. Patikrinkite rytojaus dozę

Patikrinkite, ar yra pakankamai paketėlių kitai Jūsų vaiko Maviret dozei.

Dėl naujų paketėlių arba recepto pratęsimo kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.