

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Maviret 100 mg/40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg glekaprevīra (*glecaprevirum*) un 40 mg pibrentasvīra (*pibrentasvirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 7,48 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Sārta, iegarena, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, izmērs 18,8 mm x 10,0 mm, ar iespaidumu "NXT" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Maviret indicēts hroniskas C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Maviret jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze ar CHV inficētu pacientu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie, pusaudži no 12 gadu vecuma vai bērni, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg
Maviret ieteicamā deva ir 300 mg/120 mg (trīs 100 mg/40 mg tabletes), ko vienlaicīgi lieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Informācija par ieteicamo Maviret terapijas ilgumu pacientiem ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju un kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez tās) ir sniegta 1. tabulā un 2. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais Maviret terapijas ilgums pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta CHV infekcija

Genotips	Ieteicamais ārstēšanas ilgums	
	Nav cirozes	Ciroze
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 nedēļas	8 nedēļas

2. tabula. Ieteicamais Maviret terapijas ilgums pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar peg-IFN + ribavirīnu +/- sofosbuvīru vai sofosbuvīru + ribavirīnu

Genotips	Ieteicamais ārstēšanas ilgums	
	Nav cirozes	Ciroze
GT 1, 2, 4-6	8 nedēļas	12 nedēļas
GT 3	16 nedēļas	16 nedēļas

Informāciju par pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar NS3/4A- un/vai NS5A-inhibitoru, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Izlaista deva

Ja izlaista viena Maviret deva, noteikto devu var lietot 18 stundu laikā pēc noteiktā lietošanas laika. Ja kopš ierastā Maviret lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 18 stundas, izlaistā deva **nav** jālieto, un pacientam jālieto nākamā deva saskaņā ar ierasto zāļu lietošanas shēmu. Pacienti jāinformē, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Ja 3 stundu laikā pēc zāļu lietošanas ir vemšana, jālieto papildu Maviret deva. Ja vemšana ir vēlāk nekā 3 stundu laikā pēc zāļu lietošanas, papildu Maviret deva nav jālieto.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem Maviret deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar jebkādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuriem veic dialīzi, Maviret deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Maviret deva nav jāpielāgo. Maviret nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un tas ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem veikta aknu vai nieru transplantācija

12 nedēļas ilga terapija ir izvērtēta un ir ieteikta aknu vai nieru transplantātu recipientiem, neatkarīgi no tā, vai viņiem ir ciroze (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar 3. genotipa infekciju, kuriem iepriekš lietoti peg-IFN + ribavirīns +/- sofosbuvīrs vai sofosbuvīrs + ribavirīns, jāapsver 16 nedēļu ilga ārstēšana.

Pacienti ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju

Rīkojieties saskaņā ar ieteikumiem par devām 1. tabulā un 2. tabulā. Ieteikumus par devām kopā ar pretvīrusu līdzekļiem HIV ārstēšanai skatīt 4.5. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Maviret drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 12 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Maviret apvalkotās granulas ir paredzētas lietošanai bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir no 12 līdz 45 kg. Norādījumus devas noteikšanai saskaņā ar ķermeņa masu skatīt Maviret apvalkoto granulū paciņā zāļu aprakstā. Tā kā farmakokinētiskie profili dažādām zāļu formām atšķiras, tabletes un apvalkotās granulas nav savstarpēji aizstājamas. Tāpēc ar vienu zāļu formu jāveic pilns ārstēšanas kurss (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas ēdienreīzu laikā, un tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai dalīt, jo tas var izmainīt šo līdzekļu biopieejamību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar atazanavīru saturošām zālēm, atorvastatīnu, simvastatīnu, dabigatrāna eteksilātu, etinilestradiolu saturošām zālēm, spēcīgiem P-gp un CYP3A inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), fenobarbitālu, fenitoīnu un primidonu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

B hepatīta vīrusa reaktivācija

Ziņots par gadījumiem, kad tiešās darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tās notikusi B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācija, un dažos gadījumos bijis letāls iznākums. Pirms ārstēšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Pacientiem ar vienlaicīgu BHV/CHV infekciju ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc viņi jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar aktuālajām klīniskajām vadlīnijām.

Aknu darbības traucējumi

Maviret nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un tas ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuru iepriekšējā NS5A- un/vai NS3/4A-inhibitoru saturošā shēma bija neveiksmīga

Pacienti ar 1. genotipa infekciju (un ļoti neliels skaits slimnieku ar 4. genotipa infekciju), kuri iepriekš bija neveiksmīgi ārstēti, izmantojot shēmas, kas var izraisīt rezistenci pret glekaprevīru/pibrentasvīru, tika pētīti pētījumos MAGELLAN-1 un B16-439 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Neveiksmes risks, kā jau sagaidāms, vislielākais bija tiem, kuri bija lietojuši abu grupu zāles. Rezistences algoritms, kas ļautu prognozēt neveiksmi atkarībā no sākotnējās rezistences, nav noteikts. Rezistences pret divām grupām uzkrāšanās bija vispārēja atrade pacientiem, kuru atkārtota ārstēšana, lietojot glekaprevīru/pibrentasvīru pētījumā MAGELLAN-1, bija neveiksmīga. Dati par tādu pacientu atkārtotu ārstēšanu, kuri ir inficēti ar 2., 3., 5. un 6. genotipa vīrusu, nav pieejami. Maviret nav ieteicams, lai atkārtoti ārstētu pacientus, kuri iepriekš ir lietojuši NS3/4A un/vai NS5A inhibitorus.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama ar vairākām zālēm, kā detalizētāk norādīts 4.5. apakšpunktā.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli.

Laktoze

Maviret satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Maviret iespējamā iedarbība uz citām zālēm

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) un organisko anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1/3 inhibitori. Maviret vienlaicīga lietošana var paaugstināt zāļu, kuras ir P-gp (piemēram, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns), BCRP (piemēram, rosuvastatīns) vai OATP1B1/3 (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns) substrāti, koncentrāciju plazmā. Skatīt 3. tabulu, lai iepazītos ar specifiskām rekomendācijām par mijiedarbību ar jutīgiem P-gp, BCRP un OATP1B1/3 substrātiem. Citiem P-gp, BCRP un OATP1B1/3 substrātiem var būt nepieciešama devu pielāgošana.

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir vāji citohroma P450 (CYP) 3A un uridīna glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitori *in vivo*. Lietojot vienlaicīgi ar Maviret, klīniski nozīmīga darbības pastiprināšanās jutīgiem CYP3A (midazolāms, felodipīns) un UGT1A1 (raltegravīrs) substrātiem netika novērota.

Gan glekaprevīrs, gan pibrentasvīrs *in vitro* inhibē žultssāļu izdalīšanās sūkni (*bile salt export pump*, BSEP).

Būtiska CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2K inhibīcija nav sagaidāma.

Pacienti, kuri terapijā saņem K vitamīna antagonistus

Tā kā Maviret lietošanas laikā var rasties aknu darbības izmaiņas, ieteicams rūpīgi uzraudzīt starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalised Ratio*, INR) vērtības.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Maviret

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp/CYP3A inducētājiem

Zāles, kas ir spēcīgi P-gp un CYP3A inducētāji (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), fenobarbitāls, fenitoīns un primidons), var būtiski pazemināt glekaprevīra vai pibrentasvīra koncentrāciju plazmā un būt par iemeslu samazinātai Maviret terapijas efektivitātei vai viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam. Šādu zāļu lietošana vienlaicīgi ar Maviret ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Maviret vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir vidēji spēcīgi P-gp/CYP3A inducētāji, var pazemināt glekaprevīra vai pibrentasvīra koncentrāciju plazmā (piemēram, okskarbazepīns, eslikarbazepīns,

lumakaftors, krizotinibs). Vidēji spēcīgu inducētāju vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir izvades transporta proteīnu P-gp un/vai BCRP substrāti. Glekaprevīrs ir arī aknu uzsūkšanās procesā iesaistītā transporta proteīna OATP1B1/3 substrāts. Maviret lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē P-gp un BCRP (piemēram, ciklosporīns, kobicistats, dronedarons, itrakonazols, ketokonazols, ritonavīrs), var palēnināt glekaprevīra un pibrentasvīra elimināciju un līdz ar to palielināt pretvīrusu līdzekļu iedarbību plazmā. Zāles, kas inhibē OATP1B1/3 (piemēram, elvitegravīrs, ciklosporīns, darunavīrs, lopinavīrs), paaugstina glekaprevīra sistēmisko koncentrāciju.

Pierādītā un cita iespējamā zāļu mijiedarbība

3. tabulā norādīta mazāko kvadrātu vidējā attiecība (90% ticamības intervāls), vērtējot ietekmi uz Maviret un dažu bieži vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju. Bultiņas virziens parāda glekaprevīra, pibrentasvīra un vienlaicīgi lietoto zāļu kopējās iedarbības (C_{max} , AUC un C_{min}) izmaiņu virzienu (\uparrow = pieaugums (vairāk nekā par 25%), \downarrow = samazinājums (vairāk nekā par 20%), \leftrightarrow = bez izmaiņām (vienāds ar vai mazāks par samazinājumu par 20% vai pieaugumu par 25%)). Tas nav izsmēļošs saraksts. Visi mijiedarbības pētījumi veikti ar pieaugušajiem.

3. tabula. Maviret mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskās iedarbības/ iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu koncentrāciju	C_{max}	AUC	C_{min}	Klīniska rakstura komentāri
ANGIOTENSĪNA-II RECEPTORU BLOKATORI					
Losartāns Vienreizēja 50 mg deva	\uparrow losartāns	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Deva nav jāpielāgo.
	\uparrow losartāna karbonskābe	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartāns Vienreizēja 80 mg deva (OATP1B1/3 inhibīcija)	\uparrow valsartāns	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Deva nav jāpielāgo.
ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI					
Digoksīns Vienreizēja 0,5 mg deva (P-gp inhibīcija)	\uparrow digoksīns	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Ieteicama piesardzība un digoksīna terapeitiskās koncentrācijas monitorēšana.
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatrāna eteksilāts Vienreizēja 150 mg deva (P-gp inhibīcija)	\uparrow dabigatrāns	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI					
Karbamazepīns	\downarrow glekaprevīrs	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Vienlaicīga lietošana var

200 mg divreiz dienā (P-gp/CYP3A indukcija)	↓ pibrentasvīrs	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Fenitoīns, fenobarbitāls, primidons	Nav pētīta. Paredzams: ↓ glekaprevīrs un ↓ pibrentasvīrs				
ANTIMIKOBAKTERIĀLI LĪDZEKĻI					
Rifampicīns Vienreizējas 600 mg devas veidā (OATP1B1/3 inhibīcija)	↑ glekaprevīrs	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā ^a (P-gp/BCRP/CYP 3A indukcija)	↓ glekaprevīrs	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvīrs	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ETINILESTRADIOLU SATUROŠAS ZĀLES					
Etinilestradiols (EE)/ norgestimāts 35 µg/250 µg vienreiz dienā	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Maviret un etinilestradiolu saturošu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta ALAT koncentrācijas palielināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot levonorgestrelu, noretidronu vai norgestimātu kā kontraceptīvus progestagēnus, deva nav jāpielāgo.
	↑ norelgestromīns	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrels	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/ levonorgestrels 20 µg/100 µg vienreiz dienā	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrels	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI					
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indukcija)	Nav pētīta. Paredzams: ↓ glekaprevīrs un ↓ pibrentasvīrs				Vienlaicīga lietošana var izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI					
Atazanavīrs + ritonavīrs 300/100 mg vienreiz dienā ^b	↑ glekaprevīrs	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	AlAT koncentrācijas palielināšanās risks dēļ lietošana vienlaikus ar atazanavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ pibrentasvīrs	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavīrs + ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā	↑ glekaprevīrs	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Vienlaicīga lietošana ar darunavīru nav ieteicama.
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra disoproksila fumarāts 600/200/300 mg vienreiz dienā	↑ tenofovīrs	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Vienlaicīga lietošana ar efavirensu var izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un nav ieteicama. Nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar tenofovīra disoproksila fumarātu.
	Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta ietekme uz glekaprevīru un pibrentasvīru šajā pētījumā netika tieši kvantitatīvi noteikta, taču glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā iedarbība bija būtiski vājāka, nekā agrākās pārbaudēs.				
Elvitegravīrs/ kobicistats/ emtricitabīns/ tenofovīra alafenamīds (P-gp, BCRP un OATP inhibīcija kobicistata ietekmē, OATP inhibīcija elvitegravīra ietekmē)	↔ tenofovīrs	↔	↔	↔	Deva nav jāpielāgo.
	↑ glekaprevīrs	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvīrs	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavīrs/ ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā	↑ glekaprevīrs	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
	↑ pibrentasvīrs	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā (UGT1A1 inhibīcija)	↑ raltegravīrs	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Deva nav jāpielāgo.

CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI					
Sofosbuvīrs Vienreizējas 400 mg devas veidā (P-gp/BCRP inhibīcija)	↑ sofosbuvīrs	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Deva nav jāpielāgo.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevīrs	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	↔	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI					
Atorvastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A inhibīcija)	↑ atorvastatīns	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu un simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Simvastatīns 5 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P-gp, BCRP inhibīcija)	↑ simvastatīns	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ simvastatīna skābe	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P-gp, BCRP inhibīcija)	↑ lovastatīns	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja lieto lovastatīnu, tā deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā, un pacienti jānovēro.
	↑ lovastatīna skābe	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3 inhibīcija)	↑ pravastatīns	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Ieteicama piesardzība. Pravastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā, un rosuvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 5 mg dienā.
Rosuvastatīns 5 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, BCRP inhibīcija)	↑ rosuvastatīns	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatīns, pitavastatīns	Nav pētīta. Paredzams: ↑ fluvastatīns un ↑ pitavastatīns				Iespējama mijiedarbība ar fluvastatīnu un pitavastatīnu, un ieteicams ievērot piesardzību kombinācijas lietošanas laikā. Uzsākot TDP

					terapiju, ieteicama maza statīna deva.
IMŪNSUPRESANTI					
Ciklosporīns Vienreizēja 100 mg deva	↑ glekaprevīrs ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Maviret nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem nepieciešama stabila ciklosporīna terapija ar devām > 100 mg dienā. Ja no kombinācijas izvairīties nav iespējams, par lietošanu var lemt, ja ieguvums pārsniedz risku, īstenojot rūpīgu klīnisko novērošanu.
	↑ pibrentasvīrs	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciklosporīns Vienreizēja 400 mg deva	↑ glekaprevīrs	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Ja no kombinācijas izvairīties nav iespējams, par lietošanu var lemt, ja ieguvums pārsniedz risku, īstenojot rūpīgu klīnisko novērošanu.
	↑ pibrentasvīrs	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolims Vienreizēja 1 mg deva (CYP3A4 un P-gp inhibīcija)	↑ takrolims	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Maviret kombinācija ar takrolimu ir jālieto piesardzīgi. Ir sagaidāma takrolima darbības pastiprināšanās, tādēļ takrolimu ieteicams pakļaut terapeitiskai zāļu uzraudzībai, un takrolima deva ir atbilstoši jāpielāgo.
	↔ glekaprevīrs	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	↔	
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI					
Omeprazols 20 mg vienreiz dienā (Palielina kuņģa pH vērtību)	↓ glekaprevīrs	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Devu nav jāpielāgo.
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (1 stundu pirms brokastīm)	↓ glekaprevīrs	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	

Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (vakarā, bez ēdiena)	↓ glekaprevīrs	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
K VITAMĪNA ANTAGONISTI					
K vitamīna antagonisti	Nav pētīta.			Lietojot jebkurus K vitamīna antagonistus, ieteicams rūpīgi monitorēt INR. Tas ir tāpēc, ka, lietojot Maviret, mainās aknu darbība.	

TDP=tiešās darbības pretvīrusu līdzeklis

- Rifampicīna ietekme uz glekaprevīru un pibrentasvīru 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas lietošanas.
- Ir ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz pirmo glekaprevīra un pibrentasvīra devu.
- Ar CHV inficētiem transplantātu recipientiem, kuri saņēma mediānu ciklosporīna devu 100 mg dienā, glekaprevīra ekspozīcija bija palielināta līdz 2,4 reizēm vairāk, nekā tiem, kuri ciklosporīnu nesaņēma.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības papildu pētījumi veikti, izmantojot turpmāk minētās zāles, un klīniski nozīmīga mijiedarbība ar Maviret netika novērota: abakavīrs, amlodipīns, buprenorfīns, kofeīns, dekstrometorfāns, dolutegravīrs, emtricitabīns, felodipīns, lamivudīns, lamotrigīns, metadons, midazolāms, naloksons, noretindrons vai citi tikai progesterīnu saturoši kontracepcijas līdzekļi, rilpivirīns, tenofovīra alafenamīds, un tolbutamīds.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par glekaprevīra vai pibrentasvīra lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu).

Glekaprevīra vai pibrentasvīra pētījumi ar žurkām/pelēm neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti. Glekaprevīra toksiskā iedarbība trušu mātišu organismā, kas bija saistīta ar embrija vai augļa bojāeju, neļāva novērtēt tā klīnisku iedarbību šīs sugas dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības apsvērumu dēļ Maviret nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glekaprevīrs vai pibrentasvīrs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par glekaprevīra un pibrentasvīra izdalīšanos pienā (detalizētu informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Risku zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Maviret, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par glekaprevīra un/vai pibrentasvīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot devas, kas lielākas par cilvēkiem ieteicamo devu, neliecina par glekaprevīra vai pibrentasvīra kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maviret neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienotajos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju, kuras saņēma Maviret, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 10\%$) bija galvassāpes un nogurums. Smagas nevēlamās blakusparādības bija mazāk kā 0,1% pētāmo personu, kuras lietoja Maviret (pārejoša išēmiska lēkme). Ar Maviret ārstēto pētāmo personu daļa, kam ārstēšana tika pilnībā pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ, bija 0,1%.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības tika noteiktas 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumos pieaugušajiem ar cirozi vai bez tās, kuri bija inficēti ar CHV un 8, 12 vai 16 nedēļas tika ārstēti ar Maviret, vai pēcreģistrācijas periodā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Pēc Maviret lietošanas novērotās nevēlamās blakusparādības

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	angioedēma
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	caureja, slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Nav zināmi	nieze
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	nogurums
Bieži	astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži	kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pētāmajām personām, kurām veic dialīzi

Maviret drošums pētāmajām personām ar hronisku nieru slimību (ietverot arī pētāmās personas, kurām veica dialīzi) un hronisku 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju un kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez cirozes) tika vērtēts pieaugušajiem pētījumos EXPEDITION-4 (n=104) un EXPEDITION-5 (n=101). Biežākās nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem pētījumā EXPEDITION-4 bija nieze (17%) un nogurums (12%), un pētījumā EXPEDITION-5 visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija nieze (14,9%).

Nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām, kurām veikta aknu vai nieru transplantācija

Maviret drošums vērtēts 100 pieaugušiem aknu vai nieru transplantātu recipientiem ar 1., 2., 3., 4. vai 6. genotipa hronisku CHV infekciju bez cirozes (MAGELLAN-2). Kopējais drošuma profils transplantātu recipientiem bija līdzīgs tam, kas novērots pētāmajām personām 2. un 3. fāzes pētījumos. Vismaz $\geq 5\%$ pētāmo personu, kuras saņēma Maviret 12 nedēļas, novērotās blakusparādības bija galvassāpes (17%), nogurums (16%), slikta dūša (8%) un nieze (7%).

Drošums pacientiem ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju

Kopējais drošuma profils pieaugušām pētāmajām personām ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju (ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2) bija līdzīgs tam, ko novēroja tikai ar CHV inficētām pieaugušām pētāmajām personām.

Pediātriskā populācija

Maviret drošums ar CHV GT1-6 inficētiem pusaudžiem ir balstīts uz datiem, kas iegūti 2./3. fāzes atklātā pētījumā, kurā piedalījās 47 pētāmās personas vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kas 8-16 nedēļas tika ārstētas ar Maviret tabletēm (DORA-1. daļa). Novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas Maviret klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Paaugstināts bilirubīna līmenis serumā

1,3% pētāmo personu novēroja vismaz 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni, kas bija saistīts ar gļekaprevīra mediētu bilirubīna transporta proteīnu un metabolisma inhibīciju. Paaugstināts bilirubīna līmenis bija asimptomātisks, pārejošs un parasti radās ārstēšanas sākumā. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās galvenokārt bija netieša, un tā nebija saistīta ar ALAT līmeņa paaugstināšanos. Par tiešu hiperbilirubinēmiju ziņoja 0,3% pētāmo personu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā dokumentētā veselīgiem brīvprātīgajiem lietotā deva ir 1200 mg gļekaprevīra vienreiz dienā 7 dienas un 600 mg pibrentasvīra vienreiz dienā 10 dienas. 1 no 70 veselām pētāmajām personām pēc vairāku gļekaprevīra devu (700 mg vai 800 mg) lietošanas vienreiz dienā ≥ 7 dienas novēroja asimptomātisku ALAT līmeņa serumā paaugstināšanos ($>5x$ NAR). Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas jebkādas toksicitātes pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekavējoties jāsaņem atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Gļekaprevīru un pibrentasvīru nevar nozīmīgā mērā izvadīt hemodialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AP57

Darbības mehānisms

Maviret ir fiksētu devu kombinācija, kurā ietilpst divi tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, kuri darbojas pret visiem genotipiem: gļekaprevīrs (NS3/4A proteāzes inhibitors) un pibrentasvīrs (NS5A inhibitors), kuri iedarbojas uz dažādiem CHV dzīves cikla etapiem.

Gļekaprevīrs

Gļekaprevīrs ir pret visiem genotipiem aktīvs CHV NS3/4A proteāzes inhibitors; šī proteāze ir nepieciešama CHV kodētā poliproteīna proteolītiskai šķelšanai (veidojot nobriedušas NS3, NS4A, NS4B, NS5A un NS5B proteīnu formas), un tā ir svarīga vīrusa replikācijai.

Pibrentasvīrs

Pibrentasvīrs ir pret visiem genotipiem aktīvs CHV NS5A inhibitors; šis proteīns ir nepieciešams vīrusa RNS replikācijai un viriona veidošanai. Pibrentasvīra darbības mehānisms raksturots, pamatojoties uz pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrās un zāļu rezistences kartēšanas pētījumiem.

Pretvīrusu aktivitāte

Laboratorijā izmantotos celmos noteiktās glekaprevīra un pibrentasvīra EC₅₀ vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodē NS3 vai NS5A, parādītas 5. tabulā.

5. tabula. Glekaprevīra un pibrentasvīra aktivitāte pret 1.-6. CHV genotipa replikona šūnu līnijām

CHV apakštips	Glekaprevīra EC ₅₀ , nM	Pibrentasvīra EC ₅₀ , nM
1.a	0,85	0,0018
1.b	0,94	0,0043
2.a	2,2	0,0023
2.b	4,6	0,0019
3.a	1,9	0,0021
4.a	2,8	0,0019
5.a	NP	0,0014
6.a	0,86	0,0028

NP = nav pieejams

Glekaprevīra aktivitāte *in vitro* pētīta arī bioķīmiskā testā, un IC₅₀ vērtības dažādiem genotipiem bija līdzīgi zemas.

Glekaprevīra un pibrentasvīra EC₅₀ vērtības pret himēriskiem replikoniem, kas kodē NS3 vai NS5A, no klīniskajiem izolātiem parādītas 6. tabulā.

6. tabula. Glekaprevīra un pibrentasvīra aktivitāte pret īslaicīgajiem replikoniem, kas satur NS3 vai NS5A, no 1.-6. genotipa CHV klīniskajiem izolātiem

CHV apakštips	Glekaprevīrs		Pibrentasvīrs	
	Klīnisko izolātu skaits	EC ₅₀ mediāna, nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	EC ₅₀ mediāna, nM (diapazons)
1.a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1.b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2.a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2.b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3.a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4.a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4.b	NP	NP	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4.d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5.a	1	0,12	1	0,0011
6.a	NP	NP	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)

6.e	NP	NP	1	0,0008
6.p	NP	NP	1	0,0005

NP = nav pieejams

Rezistence

Šūnu kultūrā

Aminoskābju substitūcija šūnu kultūrā selekcionētā NS3 vai NS5A vai tāda, kas bija nozīmīga inhibitoru klasei, tika fenotipiski raksturota replikonos.

CHV proteāzes inhibitoru klasei nozīmīgas substitūcijas NS3 36., 43., 54., 55., 56., 155., 166. vai 170. pozīcijā neietekmēja glekaprevīra aktivitāti. Substitūcijas NS3 168. aminoskābes pozīcijā neradīja ietekmi 2. genotipa gadījumā, taču dažas substitūcijas 168. pozīcijā samazināja jutību pret glekaprevīru līdz pat 55 reizēm (1., 3., 4. genotips) vai > 100 reizi (6. genotips). Dažas substitūcijas 156. pozīcijā samazināja jutību pret glekaprevīru > 100 reizi (1.-4. genotips). Substitūcijas 80. aminoskābes pozīcijā nemazināja jutību pret glekaprevīru, izņemot Q80R gadījumā 3.a genotipam, kura jutība pret glekaprevīru samazinājās 21 reizi.

Individuālas NS5A inhibitoru klasei nozīmīgas substitūcijas NS5A 24., 28., 30., 31., 58., 92. vai 93. pozīcijā neietekmēja pibrentasvīra aktivitāti pret 1. - 6. genotipu. Specifiski 3.a genotipa gadījumā A30K vai Y93H neietekmēja pibrentasvīra aktivitāti. Dažas substitūciju kombinācijas 1.a un 3.a genotipā (tostarp A30K+Y93H 3.a genotipā) bija saistītas ar samazinātu jutību pret pibrentasvīru. 3.b genotipa replikonā dabīgo K30 un M31 polimorfismu klātbūtne NS5A proteīnā par 24 reizēm samazināja jutību pret pibrentasvīru salīdzinājumā ar pibrentasvīra aktivitāti 3.a genotipa replikonā.

Klīniskajos pētījumos

Pētījumi, kuros piedalījušās iepriekš neārstētas vai ar peginterferonu (pegIFN), ribavirīnu (RBV) un/vai sofosbuvīru ārstētas pieaugušas pētāmās personas ar aknu cirozi vai bez tās

Divdesmit divām no aptuveni 2300 pieaugušām pētāmajām personām, kurām Maviret lietots 8, 12 vai 16 nedēļas 2. un 3. fāzes reģistrācijas klīniskajos pētījumos, radās viroloģiska neveiksme (2 ar 1. genotipa, 2 ar 2. genotipa, 18 ar 3. genotipa infekciju).

No 2 pētāmajām personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, vienai bija terapijas izraisītas substitūcijas - A156V NS3 un Q30R/L31M/H58D NS5A, un vienai bija Q30R/H58D NS5A (savukārt Y93N bija gan pētījuma sākumā, gan pēc ārstēšanas).

Divām pētāmajām personām ar 2. genotipa infekciju nenovēroja ārstēšanas izraisītas substitūcijas NS3 vai NS5A (abām pētāmajām personām pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas bija M31 polimorfisms NS5A).

No 18 pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju, kurām Maviret tika lietots 8, 12 vai 16 nedēļas un kurām radās viroloģiska neveiksme, 11 pētāmajām personām novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas Y56H/N, Q80K/R, A156G vai Q168L/R. Piecām pētāmajām personām gan pētījuma sākumā, gan pēc ārstēšanas bija A166S vai Q168R. Ārstēšanas izraisītas NS5A substitūcijas M28G, A30G/K, L31F, P58T vai Y93H novēroja 16 pētāmajām personām, un 13 pētāmajām personām pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas bija A30K (n=9) vai Y93H (n=5).

Pētījumi, kuros piedalījušās pieaugušas pētāmās personas ar kompensētu cirozi vai bez tās, kuras iepriekš bija ārstētas ar NS3/4A proteāzes un/vai NS5A inhibitoriem

Desmit no 113 pētāmajām personām, kurām pētījumā MAGELLAN-1 12 vai 16 nedēļas tika lietots Maviret, radās viroloģiska neveiksme. No 10 pētāmajām personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, 7 pētāmajām personām novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas V36A/M, R155K/T, A156G/T/V vai D168A/T. Piecām no 10 pētāmajām personām NS3 bija V36M, Y56H, R155K/T vai D168A/E kombinācijas pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas. Visām pētāmajām

personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, NS5A bija viena vai vairākas substitūcijas L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 delēcija, H58C/D vai Y93H pētījuma sākumā, un 7 no šīm pētāmajām personām neveiksmes laikā NS5A bija konstatējamās papildu substitūcijas, ko bija izraisījusi ārstēšana, proti, M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D vai Y93H.

Trīspadsmit no 177 pētāmajām personām ar hronisku CHV GT1 infekciju (visām viroloģiskajām neveiksmēm bija GT1a infekcija), kuras iepriekš bija ārstētas ar NS5A inhibitoru + sofosbuvīru un kuras pētījumā B16-439 12 nedēļas (9 no 13) vai 16 nedēļas (4 no 13) ārstēja ar Maviret, radās viroloģiska neveiksme. No 13 viroloģiskajām neveiksmēm 4 pētāmajām personām neveiksmes laikā novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas: A156V (n=2) vai R155W + A156G (n=2); 3 no šīm 4 pētāmajām personām pētījuma sākumā un neveiksmes laikā bija arī Q80K. Divpadsmit gadījumos no 13 viroloģiskajām neveiksmēm vienu vai vairākus NS5A polimorfismus mainīgas sekvences aminoskābju pozīcijās (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q vai Y93H/N) konstatēja pētījuma sākumā, bet ārstēšanas neveiksmes laikā attīstījās 10 no 13 papildu NS5A substitūcijām (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

Sākotnējo CHV aminoskābju polimorfismu ietekme uz atbildes reakciju uz ārstēšanu

Lai noskaidrotu saistību starp sākotnējiem polimorfismiem un ārstēšanas rezultātiem un lai raksturotu substitūcijas, kas novērotas viroloģiskas neveiksmes laikā, apkopotā veidā tika analizēti dati par iepriekš neārstētiem un iepriekš ar pegilēto interferonu, ribavirīnu un/vai sofosbuvīru ārstētām pieaugušām pētāmajām personām, kurām Maviret tika lietots 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos. Sākotnējos polimorfismus, kas saistīti ar apakštipam specifisku atsauces secību NS3 155., 156. un 168. aminoskābju pozīcijā un NS5A 24., 28., 30., 31., 58. 92. un 93. aminoskābju pozīcijā, vērtēja pie 15% noteikšanas sliekšņa, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu. Sākotnējie polimorfismi NS3 tika konstatēti 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) un 2,9% (1/34) pētāmo personu ar attiecīgi 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju. Sākotnējie polimorfismi NS5A tika konstatēti 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) un 54,1% (20/37) pētāmo personu ar attiecīgi 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju.

1., 2., 4., 5. un 6. genotips: sākotnējie polimorfismi 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa gadījumā neietekmēja ārstēšanas iznākumu.

3. genotips: pētāmajām personām, kuras saņēma ieteicamo shēmu (n=313), sākotnējie NS5A (arī Y93H) vai NS3 polimorfismi būtiski neietekmēja ārstēšanas iznākumu. SVR12 tika panākts visām pētāmajām personām (15/15) ar NS5A sākotnēji konstatētu Y93H un 77% (17/22) pētāmo personu ar NS5A sākotnēji konstatētu A30K. Kopējā A30K un Y93H sākotnējā izplatība bija attiecīgi 7,0% un 4,8%. Sākotnējo NS5A polimorfismu ietekmes vērtēšanas iespējas iepriekš neārstētām pētāmajām personām ar cirozi, kā arī iepriekš ārstētām pētāmajām personām bija ierobežotas A30K vai Y93H zemās izplatības dēļ (attiecīgi 3,0%, 4/132 un 3,8%, 5/132).

Krustotā rezistence

In vitro dati liecina, ka vairumā gadījumu, kad bija ar rezistenci saistītas substitūcijas NS5A molekulā 24., 28., 30., 31., 58., 92. vai 93. aminoskābes pozīcijā, kas saistītas ar rezistenci pret ombitasvīru, daklatazvīru, ledipasvīru, elbasvīru vai velpatasvīru, bija saglabājusies jutība pret pibrentasvīru. Dažas NS5A substitūciju kombinācijas šajās pozīcijās bija saistītas ar samazinātu jutīgumu pret pibrentasvīru. Glekaprevīrs bija pilnīgi aktīvs pret ar rezistenci saistītajām substitūcijām NS5A molekulā, savukārt pibrentasvīrs bija pilnīgi aktīvs pret ar rezistenci saistītajām substitūcijām NS3 molekulā. Gan glekaprevīrs, gan pibrentasvīrs bija pilnīgi aktīvi pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret NS5B nukleotīdu un nenukleotīdu inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

7. tabulā apkopota informācija par klīniskajiem pētījumiem ar Maviret pieaugušām pētāmajām personām un pusaudžiem ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju.

7. tabula. Klīniskie pētījumi ar Maviret pētāmajām personām ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju

Genotips (GT)	Klīniskais pētījums	Pētījuma plānojuma kopsavilkums
IĀ-PRS un IN pētāmās personas bez cirozes		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 nedēļas (n=351) vai 12 nedēļas (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 nedēļas (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) vai placebo (n=100) 12 nedēļas
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 nedēļas (n=199) vai 12 nedēļas (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 nedēļas (n=157) vai 12 nedēļas (n=233) Sofosbuvīrs + daklatavīrs 12 nedēļas (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 nedēļas (tikai IN pacientiem; n=29) vai 12 nedēļas (n=76), vai 16 nedēļas (tikai IĀ, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 nedēļas (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 nedēļas (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 nedēļas (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 nedēļas (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 nedēļas (GT1, 2, 4, 5 un 6, kā arī GT3 IN pacientiem; n=356) vai 16 nedēļas (tikai GT3 IĀ pacientiem; n=6)
IĀ-PRS un IN pētāmās personas ar cirozi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 nedēļas (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 nedēļas (tikai IN pacientiem; n=64) vai 16 nedēļas (tikai IĀ, n=51)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 nedēļas (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 nedēļas (GT1, 2, 4, 5 un 6, kā arī GT3 IN pacientiem; n=157) vai 16 nedēļas (tikai GT3 IĀ pacientiem; n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 nedēļas (n=343) (tikai IN)
Pētāmās personas ar 3.b, 4. vai 5. pakāpes HNS, ar cirozi vai bez tās		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 nedēļas (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 nedēļas (n=84) vai 12 nedēļas (n=13), vai 16 nedēļas (n=4)
Pacienti, kuri iepriekš lietojuši NS5A inhibitoru un/vai PI, ar cirozi vai bez tās		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 nedēļas (n=66) vai 16 nedēļas (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 nedēļas (n=78) vai 16 nedēļas (n=78) vai Maviret + RBV 12 nedēļas (n=21) ^g
Pētāmās personas ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju, ar cirozi vai bez tās		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 nedēļas (n=137) vai 12 nedēļas (n=16)
Aknu vai nieru transplantāta recipienti		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 nedēļas (n=100)
Pusaudži (no 12 līdz 18 gadu vecumam)		
GT1-6	DORA (1. daļa) ^a	Maviret 8 nedēļas (n=44) vai 16 nedēļas (n=3)

IN = iepriekš neārstēti, IĀ-PRS = iepriekš ārstēti (ietver iepriekšēju ārstēšanu, kura ietvērusi pegIFN (vai IFN), un/vai RBV, un/vai sofosbuvīru), PI = proteāzes inhibitors, HNS = hroniska nieru slimība
a. ENDURANCE-1 ietvertas 33 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju. DORA iekļautas 2 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju.

b. GT2 no SURVEYOR-2 1. un 2. daļas - Maviret 8 nedēļas (n=54) vai 12 nedēļas (n=25); GT2 no SURVEYOR-2 4. daļas - Maviret 8 nedēļas (n=145).

- c. GT3 bez cirozes no SURVEYOR-2 1. un 2. daļas - Maviret 8 nedēļas (n=29) vai 12 nedēļas (n=54); GT3 bez cirozes no SURVEYOR-2 3. daļas - Maviret 12 nedēļas (n=22) vai 16 nedēļas (n=22).
- d. GT3 ar cirozi no SURVEYOR-2 2. daļas - Maviret 12 nedēļas (n=24) vai 16 nedēļas (n=4); GT3 ar cirozi no SURVEYOR-2 3. daļas - Maviret 12 nedēļas (n=40) vai 16 nedēļas (n=47).
- e. GT1, 4 no MAGELLAN-1 1. daļas - Maviret 12 nedēļas (n=22); GT1,4 no MAGELLAN-1 2. daļas - Maviret 12 nedēļas (n=44) vai 16 nedēļas (n=47).
- f. VOYAGE-1 un VOYAGE-2 bija Āzijas reģionālie pētījumi.
- g. Ar Maviret nav ieteicams atkārtoti ārstēt pacientus, kuri iepriekš lietojuši NS3/4A un/vai NS5A inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Seruma CHV RNS vērtības klīniskajos pētījumos tika mērītas, izmantojot *Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman* CHV testu (2.0 versija), kurā kvantitatīvas noteikšanas apakšējā robežvērtība (*lower limit of quantification*, LLOQ) bija 15 SV/ml (izņemot SURVEYOR-1 un SURVEYOR-2, kuros izmantoja *Roche COBAS TaqMan* reālā laika reversās transkriptāzes PCR (RT-PCR) metodi, v. 2.0, un kurā LLOQ bija 25 SV/ml). Visos pētījumos, lai noteiktu CHV infekcijas izārstēšanas rādītāju, primārais mērķa kritērijs bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (*sustained virologic response*, SVR12), ko definēja kā CHV RNS zem LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījušās iepriekš neārstētas vai iepriekš ārstētas pētāmās personas ar cirozi vai bez tās

2409 terapiju saņēmušo pieaugušu pētāmo personu ar kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez tās), kuras vai nu iepriekš nebija ārstētas, vai bija saņēmušas peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijas, vecuma mediāna bija 53 gadi (diapazons: no 19 līdz 88); 73,3% pētāmo personu iepriekš nebija ārstētas, 26,7% pētāmo personu bija saņēmušas kombināciju, kas ietvēra sofosbuvīru, ribavirīnu un/vai peginterferonu; 40,3% bija 1. genotipa CHV infekcija; 19,8% bija 2. genotipa CHV infekcija; 27,8% bija 3. genotipa CHV infekcija; 8,1% bija 4. genotipa CHV infekcija; 3,4% bija 5.-6. genotipa CHV infekcija; 13,1% vecums bija ≥ 65 gadi; 56,6% bija vīrieši; 6,2% bija melnās rases pārstāvji; 12,3% bija ciroze; 4,3% bija smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība galējā stadijā; 20,0% ķermeņa masas indeksa vērtība bija vismaz 30 kg/m²; 7,7% vienlaicīgi bija HIV-1 infekcija un sākotnējā CHV RNS līmeņa mediāna bija 6,2 log₁₀ SV/ml.

8. tabula. SVR12 pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju, kuras iepriekš nebija ārstētas vai kuras iepriekš bija ārstētas^a ar peginterferonu, ribavirīnu un/vai sofosbuvīru, un saņēma ieteicamā ilguma terapiju (apvienotie dati no ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, un EXPEDITION-1, 2^b, -4 un 8)

	1. genotips	2. genotips	4. genotips	5. genotips	6. genotips
SVR12 pētāmajām personām bez cirozes					
8 nedēļas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12					
VN ārstēšanas laikā	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidīvs ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Cits ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 pētāmajām personām ar cirozi					
8 nedēļas	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 nedēļas	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12					
VN ārstēšanas laikā	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidīvs ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Cits ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VN = viroloģiska neveiksme

a. Tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kurām ir iepriekšējās ārstēšanas ar PRS (peginterferonu, ribavirīnu, sofosbuvīru) pieredze, ir 26%, 14%, 24%, 0% un 13% attiecīgi 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa infekcijas gadījumā. Neviena no pētāmajām personām ar 5. GT infekciju nebija IĀ-PRS, un 3 pētāmajām personām ar 6. GT bija IĀ-PRS.

b. Ietver pavisam 154 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju pētījumos ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu.

c. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.

d. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

97,8% no EXPEDITION-4 iesaistītajām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju un nieru slimību galējā stadijā (91/93) tika panākts SVR12 bez viroloģiskas neveiksmes.

Klīniskais pētījums pētāmajām personām ar 5. vai 6. genotipa infekciju

ENDURANCE-5,6 bija atklāts pētījums, kurā piedalījās 84 ar CHV GT5 (N=23) vai 6 inficētas (N=61) IN vai IĀ-PRS pieaugušās pētāmās personas. Pētāmās personas bez cirozes lietoja Maviret 8 nedēļas, un pētāmās personas ar kompensētu cirozi lietoja Maviret 12 nedēļas. 84 ārstēto pētāmo personu vecuma mediāna bija 59 gadi (intervāls: 24–79); 27% bija 5. genotipa CHV infekcija, 73% bija 6. genotipa CHV infekcija; 54% bija sievietes, 30% bija baltās rases pārstāvji, 68% bija aziāti; 90% bija pret CHV IN; 11% bija kompensēta ciroze.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 97,6% (82/84). SVR12 rādītājs ar GT5 inficētām pētāmajām personām bija 95,7% (22/23) un 98,4% (60/61) ar GT6 inficētām pētāmajām personām. Vienai IN ar GT5 inficētai pētāmajai personai bez cirozes radās recidīvs, un vienai IN ar GT6 inficētai pētāmajai personai ar kompensētu cirozi radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā.

Pētāmās personas ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju ar cirozi, kuras saņēma Maviret 8 nedēļas Maviret drošums un efektivitāte, lietojot to 8 nedēļas iepriekš neārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju un kompensētu cirozi, tika vērtēti vienas grupas atklātā pētījumā (EXPEDITION-8).

280 ārstēto pētāmo personu vecuma mediāna bija 60 gadi (intervāls: no 34 līdz 88); 81,8% bija 1. genotipa CHV infekcija, 10% bija 2. genotipa CHV infekcija, 4,6% bija 4. genotipa CHV infekcija, 0,4% bija 5. genotipa CHV infekcija, 3,2% bija 6. genotipa CHV infekcija; 60% bija vīrieši; 9,6% bija melnās rases pārstāvji.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 98,2% (275/280). Viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti.

Pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju

Maviret efektivitāte pētāmajām personām ar hronisku 3. genotipa C hepatītu, kuras vai nu iepriekš nebija ārstētas, vai bija saņēmušas peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijas, tika pierādīta klīniskajos pētījumos ENDURANCE-3 (iepriekš neārstēti pieaugušie bez cirozes), EXPEDITION-8 (iepriekš neārstēti pieaugušie ar cirozi) un pētījumā SURVEYOR-2, 3. daļā (pieaugušie ar cirozi un bez tās un/vai iepriekš ārstēti).

ENDURANCE-3 bija daļēji randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli kontrolēts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstētas pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju. Pētāmās personas tika randomizētas (2:1), lai saņemtu vai nu Maviret 12 nedēļu garumā, vai sofosbuvīra un daklatazvirā kombināciju 12 nedēļu garumā; vēlāk pētījumā tika iekļauta trešā grupa (kas nebija randomizēta), kurā Maviret lietoja 8 nedēļas. EXPEDITION-8 bija vienas grupas atklāts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstētas pētāmās personas, kam bija kompensēta ciroze un 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa infekcija un kas 8 nedēļas saņēma Maviret. SURVEYOR-2 3. daļa bija atklāts pētījums, kurā 16 nedēļas tika vērtēta Maviret efektivitāte, ārstējot iepriekš ārstētas pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju bez cirozes un ar kompensētu cirozi. Starp iepriekš ārstētajām pētāmajām personām 46% (42/91) bija neveiksmīga iepriekšēja sofosbuvīru ietveroša shēma.

9. tabula. SVR12 iepriekš neārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un bez cirozes (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 nedēļas N=157	Maviret 12 nedēļas N=233	SOF+DCV 12 nedēļas N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Atšķirība starp ārstēšanas grupām -1,2%; 95% ticamības intervāls (no -5,6% līdz 3,1%)		
	Atšķirība starp ārstēšanas grupām -0,4%; 97,5% ticamības intervāls (no -5,4% līdz 4,6%)		
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12			
VN ārstēšanas laikā	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidīvs ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Cits ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.

b. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

Atbilstoši rezultātu apkopojumam (ieskaitot 2. un 3. fāzes pētījumu datus) par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem bez cirozes, kurā tika vērtēts SVR12 atkarībā no A30K klātbūtnes, skaitliski mazāk SVR12 tika sasniegts pacientiem ar A30K, kuri tika ārstēti 8 nedēļas, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja 12 nedēļas [78% (14/18) salīdzinot ar 93% (13/14)].

10. tabula. SVR12 pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un aknu cirozi vai bez tās (SURVEYOR-2 3. daļa un EXPEDITION-8)

	Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi	Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi	Iepriekš ārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās
	Maviret 8 nedēļas (N=63)	Maviret 12 nedēļas (N=40)	Maviret 16 nedēļas (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12			
VN ārstēšanas laikā	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidīvs ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Cits ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR atkarībā no cirozes statusa			
Nav cirozes	NP	NP	95,5% (21/22)
Ciroze	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.

b. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

100% no EXPEDITION-4 iesaistītajām pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un nieru slimību galējā stadijā (11/11) tika panākta SVR12.

Pētāmās personas ar 3.b genotipa infekciju

GT3b ir genotipa apakštips, par ko ziņots relatīvi nelielam ar CHV inficēto pacientu skaitam Ķīnā un dažās Dienvidāzijas un Dienvidaustrumāzijas valstīs, bet reti ārpus šā reģiona. Pētījumi VOYAGE-1 un VOYAGE-2 tika veikti Ķīnā, Singapūrā un Dienvidkorejā pieaugušām pētāmajām personām ar CHV 1.–6. genotipa infekciju bez cirozes (VOYAGE-1) vai ar kompensētu cirozi (VOYAGE-2), kuras bija iepriekš neārstētas (IN) vai kuras bija iepriekš ārstētas ar interferona, peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām (IĀ-PRS). Visas pētāmās personas bez cirozes vai ar kompensētu cirozi 8 vai 12 nedēļas attiecīgi saņēma Maviret, izņemot GT3 IĀ-PRS pētāmās personas, kuras saņēma Maviret 16 nedēļas. Kopējais SVR12 rādītājs VOYAGE-1 un VOYAGE-2 pētījumā attiecīgi bija 97,2% (352/362) un 99,4% (159/160).

No pētāmajām personām ar GT3b infekciju bez cirozes tika novērots skaitliski mazāks SVR12 rādītājs – 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) IN pētāmajām personām un 50% (2/4) IĀ-PRS pētāmajām personām], salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir GT3a infekcija bez cirozes (92,9% (13/14)). Trim GT3b IN pētāmajām personām radās recidīvs un divām GT3b IĀ-PRS pētāmajām personām radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā. No pētāmajām personām ar kompensētu cirozi kopējais SVR12 rādītājs pētāmajām personām ar GT3b infekciju bija 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) IN pētāmajām personām un 100% (1/1) IĀ-PRS pētāmajām personām] un 100% (6/6) pētāmajām personām ar GT3a infekciju. Vienai GT3b IN pētāmajai personai radās recidīvs.

Kopējais SVR12 rādītājs klīniskajos pētījumos iepriekš neārstētām un ārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar cirozi vai bez tās

Kopumā 97,5% (1395/1431) iepriekš neārstēto (IN) vai iepriekš ar interferona, peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām ārstēto (IĀ-PRS) pētāmo personu, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12, turpretī 0,2% (3/1431) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā un 0,9% (12/1407) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 97,1% (431/444) IN vai IĀ-PRS pētāmo personu ar kompensētu cirozi, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12 (kuru vidū 97,7% [335/343] IN pētāmajām personām tika panākts SVR12), turpretī 0,2% (1/444) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 0,9% (4/434) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 97,5% (749/768) IN pētāmo personu bez cirozes, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu 8 nedēļas, tika panākts SVR12, turpretī 0,1% (1/768) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 0,7% (5/755) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 98,2% (215/219) IĀ-PRS pētāmo personu bez cirozes, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12, turpretī 0,5% (1/219) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 1,4% (3/218) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Vienlaicīga HIV-1 infekcija neietekmēja efektivitāti. SVR12 rādītājs IN un IĀ-PRS ar CHV/HIV-1 vienlaicīgi inficētām pētāmajām personām, kuras ārstēja 8 vai 12 nedēļas (attiecīgi bez cirozes vai ar kompensētu cirozi) bija 98,2% (165/168) ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2. Vienai pētāmajai personai radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā (0,6%, 1/168) un nevienai pētāmajai personai neradās recidīvs (0%, 0/166).

Klīniskie pētījumi par aknu vai nieru transplantātu recipientiem

MAGELLAN-2 bija vienas grupas, atklāts pētījums par 100 ar CHV GT1-6 inficētām pieaugušām pētāmajām personām bez cirozes, kurām bija veikta aknu vai nieru transplantācija un kuras saņēma Maviret 12 nedēļas. Pētījumā bija iekļautas pētāmās personas, kas iepriekš nebija ārstētas ar terapiju pret CHV vai bija ārstētas ar (peg) interferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām, izņemot personas ar GT3-infekciju, kuras iepriekš nebija ārstētas.

100 ārstēto personu vecuma mediāna bija 60 gadi (intervāls: no 39 līdz 78); 57% bija 1. genotipa CHV infekcija, 13% bija 2. genotipa CHV infekcija, 24% bija 3. genotipa CHV infekcija, 4% bija 4. genotipa CHV infekcija un 2% bija 6. genotipa CHV infekcija; 75% bija vīrieši; 8% bija melnās rases pārstāvji; 66% nebija iepriekš ārstēti ar terapiju pret CHV; nevienam nebija cirozes un 80% fibroze pētījuma sākumā bija F0 vai F1; 80% pētāmo personu bija veikta aknu transplantācija, bet 20% bija veikta nieru transplantācija. Imūnsupresanti, kurus drīkstēja lietot vienlaikus, bija ciklosporīns ≤ 100 mg/dienā, takrolīms, sirolīms, everolīms, azatioprīns, mikofenolskābe, prednizons un prednizolons.

Vispārējais SVR12 rādītājs pētāmajām personām, kurām veikta transplantācija, bija 98,0% (98/100). Vienai personai radās recidīvs, bet viroloģisku neveiksmju ārstēšanas laikā nebija.

Klīniskais pētījums par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

EXPEDITION-5 bija atklāts pētījums par 101 ar CHV GT1-6 inficētu pieaugušu pētāmo personu bez cirozes vai ar kompensētu cirozi un hronisku nieru slimību (HNS) 3.b, 4. vai 5. stadijā. Dalībnieki vai nu vēl nebija ārstēti, vai bija ārstēti ar (peg) interferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām un atbilstoši apstiprinātajam ārstēšanas ilgumam 8, 12 vai 16 nedēļas saņēma Maviret.

101 ārstētās pētāmās personas vecuma mediāna bija 58 gadi (intervāls: no 32 līdz 87), 53% bija 1. genotipa CHV infekcija, 27% bija 2. genotipa CHV infekcija, 15% bija 3. genotipa CHV infekcija, un 4% bija 4. genotipa CHV infekcija; 59% bija vīrieši, 73% bija baltās rases pārstāvji, 80% nebija iepriekš ārstēti ar terapiju pret CHV, 13% bija ciroze, un 65% fibroze pētījuma sākumā bija F0 vai F1; 7% pacientu HNS bija 3.b stadijā, 17% HNS bija 4. stadijā, un 76% HNS bija 5. stadijā (visiem veica dialīzi). 84 pētāmās personas tika ārstētas 8 nedēļas, 13 pētāmās personas tika ārstētas 12 nedēļas, un četras pētāmās personas tika ārstētas 16 nedēļas.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 97% (98/101). Viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti.

Noturīgas viroloģiskās atbildes reakcijas ilgums

Ilgtermiņa apsekošanas pētījumā (M13-576) 99,5% (374/376) pieaugušo pacientu, kuri iepriekšējos Maviret klīniskajos pētījumos sasniedza SVR12, saglabāja SVR līdz pēdējai apsekošanas vizītei (apsekošanas ilguma mediāna: 35,5 mēneši): 100%, 99,6% un 95,8% pētāmo personu, kuras bija saņēmušas Maviret terapiju attiecīgi 8, 12 un 16 nedēļas. No divām pētāmajām personām, kurām nesaglabājās SVR, vienai bija vēls recidīvs 390 dienas pēc Maviret terapijas, savukārt otra pētāmā persona inficējās ar cita genotipa CHV.

Gados vecāki cilvēki

Maviret klīniskajos pētījumos piedalījušies 328 pacienti, kuru vecums bijis 65 vai vairāk gadu (13,8% no pētāmo personu kopskaita). Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā ārstēšanas grupās novērotais atbildes reakcijas biežums bija līdzīgs kā pacientiem < 65 gadu vecumā.

Pediātriskā populācija

DORA (1. daļa) bija atklāts pētījums, kurā tika novērtēts drošums un efektivitāte pusaudžiem vecumā no 12 gadiem līdz 18 gadiem, kuri saņēma Maviret 300 mg/ 120 mg (trīs 100 mg/ 40 mg apvalkotās tabletes) 8 vai 16 nedēļas. DORA (1. daļā) bija iesaistītas 47 personas. Vidējais vecums bija 14 gadi (no 12 līdz 17 gadiem); 79% bija CHV 1. genotips, 6% - CHV 2. genotips, 9% - CHV 3. genotips, 6% bija CHV 4. genotips; 55% bija sievietes; 11% bija melnās rases pārstāvji; 77% bija iepriekš neārstēti CHV gadījumi; 23% bija ārstēti ar interferonu; 4% bija arī HIV infekcija; nevienai personai nebija cirozes; vidējais svars bija 59 kg (robežās no 32 līdz 109 kg).

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 100% (47/47). Nevienai pētāmai personai nebija viroloģiskas neveiksmes.

Informāciju par klīniskā pētījuma DORA 2. daļu, kurā tika novērtēts devu noteikšanas, balstoties uz ķermeņa masu, drošums un efektivitāte 80 bērniem, kuri bija vismaz 3 gadus veci un vēl nebija sasnieguši 12 gadu vecumu un kuri 8, 12 vai 16 nedēļas saņēma Maviret granulas, skatīt Maviret granulu zāļu aprakstā

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Maviret sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības aprakstītas 11. tabulā.

11. tabula. Maviret sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības veselām pieaugušām pētāmajām personām

	Glekaprevīrs	Pibrentasvīrs
Uzsūkšanās		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Maltītes ietekme (attiecībā pret lietošanu tukšā dūšā) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Izkliede		
Procentuālā saistīšanās pie cilvēka plazmas	97,5	>99,9
Asins/plazmas attiecība	0,57	0,62
Biotransformācija		
Biotransformācija	sekundāri	nav
Eliminācija		
Galvenais eliminācijas ceļš	Biliāra izvadīšana	Biliāra izvadīšana
t _{1/2} (h) līdzsvara koncentrācijā	6–9	23–29
Procentuālais daudzums no devas, kas tiek izvadīts ar urīnu ^c	0,7	0

Procentuālais daudzums no devas, kas tiek izvadīts ar fēcēm ^c	92,1 ^d	96,6
Transportēšana		
Transporta proteīnu substrāts	P-gp, BCRP un OATP1B1/3	P-gp un, nav izslēgts, BCRP

- T_{max} mediāna pēc vienreizējas glekaprevīra un pibrentasvīra devas lietošanas veselām pētāmām personām.
- Vidējā kopējā sistēmiskā iedarbība, ja ir ēdienreize ar vidēju līdz augstu tauku saturu.
- Vienreizējas [¹⁴C]glekaprevīra vai [¹⁴C]pibrentasvīra devas lietošana masas balansa pētījumos.
- Oksidatīvie metabolīti vai to blakusprodukti veidoja 26% no radioaktīvi iezīmētās devas. Plazmā nekādus glekaprevīra metabolītus nekonstatēja.

Pacientiem ar hronisku C hepatīta infekciju un bez cirozes, pēc 3 monoterapijas dienām, lietojot vai nu 300 mg glekaprevīra dienā (N=6), vai 120 mg pibrentasvīra dienā (N=8) bez citām zālēm, AUC_{24} vidējā ģeometriskā vērtība bija 13 600 ng•h/ml glekaprevīram un 459 ng•h/ml pibrentasvīram. Farmakokinētisko parametru novērtējumā, kurā tika izmantoti populācijas farmakokinētiskie modeļi, ir raksturīga nenoteiktība saistībā ar devas nelinearitāti un glekaprevīra un pibrentasvīra krustoto mijiedarbību. Pamatojoties uz Maviret populāciju farmakokinētikas modeļiem hroniska C hepatīta pacientiem, līdzsvara koncentrācijas AUC_{24} vērtības glekaprevīram un pibrentasvīram bija attiecīgi 4800 un 1430 ng•h/ml personām bez cirozes (N=1804) un 10 500 un 1530 ng•h/ml personām ar cirozi (N=280). Salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem (N=230), cilvēku ar CHV infekciju un bez cirozes populācijas vērtētais $AUC_{24, ss}$ glekaprevīram bija līdzīgs (10% atšķirība) un pibrentasvīram par 34% mazāks.

Linearitāte/nelinearitāte

Glekaprevīra zemlīknes laukuma (AUC) pieaugums bija vairāk nekā devai proporcionāls (lietojot 1200 mg reizi dienā, iedarbība bija 516 reizes lielāka, nekā lietojot 200 mg reizi dienā), kas var būt saistīts ar uzsūkšanās un izvades transporta proteīnu piesātināšanos.

Pibrentasvīra AUC pieaugums devās līdz 120 mg bija vairāk nekā devai proporcionāls (vairāk nekā desmitkārtīgs pieaugums, lietojot 120 mg reizi dienā salīdzinājumā ar 30 mg reizi dienā), bet devās ≥ 120 mg farmakokinētika bija lineāra. Nelineāra iedarbības palielināšanās, lietojot <120 mg, var būt saistīta ar izplūdes transporta proteīnu piesātināšanos.

Lietojojot pibrentasvīru kopā ar glekaprevīru, tā biopieejamība ir 3 reizes lielāka nekā tad, ja lieto tikai pibrentasvīru. Lietošana vienlaikus ar pibrentasvīru glekaprevīru ietekmē mazākā mērā.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Rase/etniskā izcelsme

Pamatojoties uz rasi vai etnisko izcelsmi, Maviret deva nav jāpielāgo.

Dzimums/ķermeņa masa

Pamatojoties uz dzimumu vai ķermeņa masu, ja tā lielāka par 45 kg, Maviret deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem Maviret deva nav jāpielāgo. Ar CHV inficētu cilvēku populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka analizētajā vecuma diapazonā (no 12 līdz 88 gadiem) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz glekaprevīra vai pibrentasvīra kopējo iedarbību.

Pediātriskā populācija

Bērniem no 12 gadu vecuma un vecākiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, Maviret deva nav jāpielāgo. Glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbība pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem bija līdzīga kā pieaugušajiem 2./3. fāzes pētījumos.

Maviret ir pieejamas granulu formā bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir no 12 līdz 45 kg. Maviret granulu devas nosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, jālieto zāles tablešu formā. Tā kā farmakokinētiskie profili dažādām zāļu formām atšķiras, tabletes un apvalkotās granulas nav savstarpēji aizstājamas.

Glekaprevīra un pibrentasvīra farmakokinētika bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 12 kg, nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem, smagiem vai galējā stadijā esošiem nieru darbības traucējumiem (neveicot dialīzi), kuriem nebija CHV infekcijas, glekaprevīra un pibrentasvīra AUC bija par $\leq 56\%$ lielāks nekā cilvēkiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. No dialīzes atkarīgajiem cilvēkiem, kuriem nebija CHV infekcijas, glekaprevīra un pibrentasvīra AUC vērtības dialīzes gadījumā un neveicot dialīzi bija līdzīgas ($\leq 18\%$ atšķirība). Ar CHV inficētu cilvēku populācijas farmakokinētikas analīzē personām ar nieru slimību galējā stadijā, dialīzes gadījumā vai neveicot dialīzi, glekaprevīra AUC bija par 86% lielāks, un pibrentasvīra AUC bija par 54% lielāks nekā cilvēkiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. Ir iespējama lielāka nesaistītās vielas koncentrācijas paaugstināšanās.

Kopumā Maviret kopējās iedarbības izmaiņas ar CHV inficētiem cilvēkiem, kuriem bija nieru darbības traucējumi, dialīzes gadījumā vai neveicot dialīzi nebija klīniski nozīmīgas.

Aknu darbības traucējumi

Lietojot klīnisku devu un salīdzinot ar cilvēkiem bez CHV infekcijas un normāliem aknu darbības rādītājiem, glekaprevīra AUC cilvēkiem ar *Child-Pugh A* pakāpei atbilstošu stāvokli bija par 33% lielāks, cilvēkiem ar *Child-Pugh B* pakāpei atbilstošu stāvokli - par 100% lielāks, bet cilvēkiem ar *Child-Pugh C* pakāpei atbilstošu stāvokli - 11 reizi lielāks. Pibrentasvīra AUC cilvēkiem ar *Child-Pugh A* pakāpei atbilstošu stāvokli bija līdzīgs, cilvēkiem ar *Child-Pugh B* pakāpei atbilstošu stāvokli - par 26% lielāks, bet cilvēkiem ar *Child-Pugh C* pakāpei atbilstošu stāvokli - par 114% lielāks. Ir iespējama lielāka nesaistītās vielas koncentrācijas paaugstināšanās.

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika pierādīts, ka pēc Maviret lietošanas cilvēkiem ar CHV infekciju un kompensētu aknu cirozi glekaprevīra kopējā iedarbība bija aptuveni 2 reizes lielāka, bet pibrentasvīra kopējā iedarbība bija līdzīga kā cilvēkiem ar CHV infekciju un bez cirozes. Mehānisms, kāpēc glekaprevīra iedarbība uz hroniska C hepatīta slimniekiem ar cirozi atšķiras no iedarbības uz slimniekiem bez cirozes, nav zināms.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Virknē *in vitro* un *in vivo* testu, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testā, hromosomu aberācijas testā, izmantojot cilvēka perifērisko asiņu limfocītus, un *in vivo* grauzēju kodoliņu testos, glekaprevīram un pibrentasvīram netika konstatēta genotoksiska iedarbība. Kancerogenitātes pētījumi ar glekaprevīru un pibrentasvīru nav veikti.

Grauzējiem arī lielākajās pārbaudītajās devās netika novērota ietekme uz pārošanos, mātīšu vai tēviņu fertilitāti vai agrīno embrionālo attīstību. Glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) bija attiecīgi aptuveni 63 un 102 reizes lielāka nekā cilvēkiem, kuri lietoja ieteikto devu.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos nenovēroja nevēlamu ietekmi uz attīstību, Maviret sastāvdaļas lietojot atsevišķi organoģenēzes laikā, kad kopējā iedarbība līdz 53 reizes (žurkas; glekaprevīrs) vai 51 un 1,5 reizes (attiecīgi peles un truši; pibrentasvīrs) pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkiem, kuri lietoja ieteicamo Maviret devu. Toksiska iedarbība mātes organismā (anoreksija, mazāks dzīvsvars un mazāks svara pieaugums) ar noteiktu embriofetālu toksicitāti (lielāks tādu gadījumu skaits, kad notika augļa bojāeja pēc ieligzdošanās vai augļa uzsūkšanās, kā arī augļa vidējā svara samazināšanās) neļāva novērtēt glekaprevīru trušiem klīniskas iedarbības apstākļos. Ar grauzējiem veiktajos peri-/postnatālās attīstības pētījumos, kuros glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) mātītei

attiecīgi aptuveni 47 un 74 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot ieteikto devu, ietekmi uz attīstību nekonstatēja. Neizmainīts gļekaprevīrs bija galvenā sastāvdaļa barojošu žurku pienā, bet tas neietekmē mazuļus. Pibrentasvīrs bija vienīgā sastāvdaļa barojošu žurku pienā, bet tas neietekmē mazuļus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons (K 28 tips)
E vitamīna (tokoferols) polietilēnglikola sukcināts
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Propilēnglikola monokaprilāts (II tips)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (E464)
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds
Makrogols 3350
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blisteriepakojumi.
Iepakojums ar 84 (4 kastītes ar 21 tableti) apvalkotajām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1213/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Maviret 50 mg/20 mg apvalkotās granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 50 mg glekaprevīra (*glecaprevirum*) un 20 mg pibrentasvīra (*pibrentasvirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkoto granulu paciņa satur 26 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 4 mg propilēnglikola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās granulas
Sārtas un dzeltenas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Maviret apvalkotās granulas ir indicētas hroniskas C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanai bērniem no 3 gadu vecuma (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Maviret jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze ar CHV inficētu pacientu ārstēšanā.

Devas

Bērni, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir no 12 līdz 45 kg

Informācija par ieteicamo Maviret terapijas ilgumu pacientiem ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju un kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez tās) ir sniegta 1. un 2. tabulā. Pacieņu skaits un devu noteikšana atbilstoši ķermeņa masai bērniem ir parādīti 3. tabulā. Pacieņu saturs jālieto kopā ar uzturu vienreiz dienā.

1. tabula. Ieteicamais Maviret terapijas ilgums pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta CHV infekcija

Genotips	Ieteicamais ārstēšanas ilgums	
	Nav cirozes	Ciroze
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 nedēļas	8 nedēļas

2. tabula. Ieteicamais Maviret terapijas ilgums pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar peg-IFN + ribavirīnu +/- sofosbuvīru vai sofosbuvīru + ribavirīnu

Genotips	Ieteicamais ārstēšanas ilgums
----------	-------------------------------

	Nav cirozes	Ciroze
GT 1, 2, 4–6	8 nedēļas	12 nedēļas
GT 3	16 nedēļas	16 nedēļas

Informāciju par pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar NS3/4A- un/vai NS5A- inhibitoru, skatīt 4.4. apakšpunktā.

3. tabula. Ieteicamā deva bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu

Bērna ķermeņa masa (kg)	Paciņu skaits vienreiz dienā (glekaprevīrs + pibrentasvīrs)
≥ 12 līdz < 20 kg	3 paciņas (150 mg + 60 mg)
≥ 20 līdz < 30 kg	4 paciņas (200 mg + 80 mg)
≥ 30 līdz < 45 kg	5 paciņas (250 mg + 100 mg)

Bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, jālieto Maviret tabletes, kas atbilst pieaugušo devai. Norādījumus par Maviret apvalkoto tablešu devām lasiet to zāļu aprakstā.

Izlaista deva

Ja izlaista viena Maviret deva, noteikto devu var lietot 18 stundu laikā pēc noteiktā lietošanas laika. Ja kopš ierastā Maviret lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 18 stundas, izlaistā deva **nav** jālieto, un pacientam jālieto nākamā deva saskaņā ar ierasto zāļu lietošanas shēmu. Pacienti jāinformē, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Ja 3 stundu laikā pēc zāļu lietošanas ir vemšana, jālieto papildu Maviret deva. Ja vemšana ir vēlāk nekā 3 stundu laikā pēc zāļu lietošanas, papildu Maviret deva nav jālieto.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar jebkādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuriem veic dialīzi, Maviret deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Maviret deva nav jāpielāgo. Maviret nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un tas ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem veikta aknu vai nieru transplantācija

12 nedēļas ilga terapija ir izvērtēta un ir ieteikta aknu vai nieru transplantātu recipientiem, neatkarīgi no tā, vai viņiem ir ciroze (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar 3. genotipa infekciju, kuriem iepriekš lietoti peg-IFN + ribavirīns +/- sofosbuvīrs vai sofosbuvīrs + ribavirīns, jāapsver 16 nedēļu ilga ārstēšana.

Pacienti ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju

Rīkojieties saskaņā ar ieteikumiem par devām 1. un 2. tabulā. Ieteikumus par devām kopā ar pretvīrusu līdzekļiem HIV ārstēšanai skatīt 4.5. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Maviret drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 12 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, jālieto zāles tablešu formā. Tā kā farmakokinētiskie profili dažādām zāļu formām atšķiras, tabletes un

apvalkotās granulas nav savstarpēji aizstājamas. Tāpēc ar vienu zāļu formu jāveic pilns ārstēšanas kurss (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

- Pacienti jānorāda, ka ieteicamā Maviret deva jālieto kopā ar uzturu vienreiz dienā.
- Kopējās dienas devas granulas (viss nepieciešamo paciņu saturs — sātās un dzeltenās granulas) jāuzber uz neliela daudzuma mīksta pārtikas produkta ar zemu ūdens saturu, kas pielips pie karotes un ko var norīt bez košļāšanas (piemēram, zemesriekstu sviesta, šokolādes un lazdu riekstu krēma, mīkstā siera / krēmsiera, bieža ievārījuma vai grieķu jogurta).
- Šķidrums vai pārtikas produktus, kuri var pilēt vai kas noslīd no karotes, nedrīkst lietot, jo zāles var ātri izšķīst un kļūt mazāk efektīvas.
- Pārtikas produkta un granulu maisījums nekavējoties jānorij. Granulas nedrīkst sasmalcināt vai košļāt.
- Maviret granulas nedrīkst ievadīt caur enterālās barošanas zondēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar atazanavīru saturošām zālēm, atorvastatīnu, simvastatīnu, dabīgatrāna eteksilātu, etinilestradiolu saturošām zālēm, spēcīgiem P-gp un CYP3A inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), fenobarbitālu, fenitoīnu un primidonu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

B hepatīta vīrusa reaktivācija

Ziņots par gadījumiem, kad tiešās darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tās notikusi B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācija, un dažos gadījumos bijis letāls iznākums. Pirms ārstēšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Pacientiem ar vienlaicīgu BHV/CHV infekciju ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc viņi jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar aktuālajām klīniskajām vadlīnijām.

Aknu darbības traucējumi

Maviret nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un tas ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuru iepriekšējā NS5A- un/vai NS3/4A-inhibitoru saturošā shēma bija neveiksmīga

Pacienti ar 1. genotipa infekciju (un ļoti neliels skaits slimnieku ar 4. genotipa infekciju), kuri iepriekš bija neveiksmīgi ārstēti, izmantojot shēmas, kas var izraisīt rezistenci pret glekaprevīru/pibrentasvīru, tika pētīti pētījumos MAGELLAN-1 un B16-439 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Neveiksmes risks, kā jau sagaidāms, vislielākais bija tiem, kuri bija lietojuši abu grupu zāles. Rezistences algoritms, kas ļautu prognozēt neveiksmi atkarībā no sākotnējās rezistences, nav noteikts. Rezistences pret divām grupām uzkrāšanās bija vispārēja atrade pacientiem, kuru atkārtota ārstēšana, lietojot glekaprevīru/pibrentasvīru pētījumā MAGELLAN-1, bija neveiksmīga. Dati par tādu pacientu

atkārtotu ārstēšanu, kuri ir inficēti ar 2., 3., 5. un 6. genotipa vīrusu, nav pieejami. Maviret nav ieteicams, lai atkārtoti ārstētu pacientus, kuri iepriekš ir lietojuši NS3/4A un/vai NS5A inhibitorus.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama ar vairākām zālēm, kā detalizētāk norādīts 4.5. apakšpunktā.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar tiešās darbības pretvīrusu līdzekli.

Laktoze

Maviret granulas satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Propilēnglikols

Šīs zāles satur 4 mg propilēnglikola katrā paciņā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, — būtībā tās ir „nātriju nesaturošas“.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Maviret iespējamā iedarbība uz citām zālēm

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) un organisko anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1/3 inhibitori. Maviret vienlaicīga lietošana var paaugstināt zāļu, kuras ir P-gp (piemēram, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns), BCRP (piemēram, rosuvastatīns) vai OATP1B1/3 (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns) substrāti, koncentrāciju plazmā. Skatīt 4. tabulu, lai iepazītos ar specifiskām rekomendācijām par mijiedarbību ar jutīgiem P-gp, BCRP un OATP1B1/3 substrātiem. Citiem P-gp, BCRP un OATP1B1/3 substrātiem var būt nepieciešama devu pielāgošana.

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir vāji citohroma P450 (CYP) 3A un uridīna glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitori *in vivo*. Lietojot vienlaicīgi ar Maviret, klīniski nozīmīga darbības pastiprināšanās jutīgiem CYP3A (midazolāms, felodipīns) un UGT1A1 (raltegravīrs) substrātiem netika novērota.

Gan glekaprevīrs, gan pibrentasvīrs *in vitro* inhibē žultssāļu izdalīšanās sūkni (*bile salt export pump*, BSEP).

Būtiska CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2K inhibīcija nav sagaidāma.

Pacienti, kuri terapijā saņem K vitamīna antagonistus

Tā kā Maviret lietošanas laikā var rasties aknu darbības izmaiņas, ieteicams rūpīgi uzraudzīt starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalised Ratio*, INR) vērtības.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Maviret

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp/CYP3A inducētājiem

Zāles, kas ir spēcīgi P-gp un CYP3A inducētāji (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), fenobarbitāls, fenitoīns un primidons), var būtiski pazemināt glekaprevīra vai pibrentasvīra koncentrāciju plazmā un būt par iemeslu samazinātai Maviret terapijas efektivitātei vai viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam. Šādu zāļu lietošana vienlaicīgi ar Maviret ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Maviret vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir vidēji spēcīgi P-gp/CYP3A inducētāji, var pazemināt glekaprevīra vai pibrentasvīra koncentrāciju plazmā (piemēram, okskarbazepīns, eslikarbazepīns, lumakafors, krizotinibs). Vidēji spēcīgu inducētāju vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Glekaprevīrs un pibrentasvīrs ir izvades transporta proteīnu P-gp un/vai BCRP substrāti. Glekaprevīrs ir arī aknu uzsūkšanās procesā iesaistītā transporta proteīna OATP1B1/3 substrāts. Maviret lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē P-gp un BCRP (piemēram, ciklosporīns, kobicistats, dronedarons, itrakonazols, ketokonazols, ritonavīrs), var palēnināt glekaprevīra un pibrentasvīra elimināciju un līdz ar to palielināt pretvīrusu līdzekļu iedarbību plazmā. Zāles, kas inhibē OATP1B1/3 (piemēram, elvitegravīrs, ciklosporīns, darunavīrs, lopinavīrs), paaugstina glekaprevīra sistēmisko koncentrāciju.

Pierādītā un cita iespējamā zāļu mijiedarbība

4. tabulā norādīta mazāko kvadrātu vidējā attiecība (90% ticamības intervāls), vērtējot ietekmi uz Maviret un dažu bieži vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju. Bultiņas virziens parāda glekaprevīra, pibrentasvīra un vienlaicīgi lietoto zāļu kopējās iedarbības (C_{max} , AUC un C_{min}) izmaiņu virzienu (\uparrow = pieaugums (vairāk nekā par 25%), \downarrow = samazinājums (vairāk nekā par 20%), \leftrightarrow = bez izmaiņām (vienāds ar vai mazāks par samazinājumu par 20% vai pieaugumu par 25%)). Tas nav izsmēļošs saraksts. Visi mijiedarbības pētījumi veikti ar pieaugušajiem.

4. tabula. Maviret mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskās iedarbības/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu koncentrāciju	C_{max}	AUC	C_{min}	Klīniska rakstura komentāri
ANGIOTENSĪNA-II RECEPTORU BLOKATORI					
Losartāns Vienreizēja 50 mg deva	\uparrow losartāns	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Deva nav jāpielāgo.
	\uparrow losartāna karbonskābe	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartāns Vienreizēja 80 mg deva (OATP1B1/3 inhibīcija)	\uparrow valsartāns	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Deva nav jāpielāgo.

ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI					
Digoksīns Vienreizēja 0,5 mg deva (P-gp inhibīcija)	↑ digoksīns	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Ieteicama piesardzība un digoksīna terapeitiskās koncentrācijas monitorēšana.
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatrāna eteksilāts Vienreizēja 150 mg deva (P-gp inhibīcija)	↑ dabigatrāns	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI					
Karbamazepīns 200 mg divreiz dienā (P-gp/CYP3A indukcija)	↓ glekaprevīrs	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Vienlaicīga lietošana var izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↓ pibrentasvīrs	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoīns, fenobarbitāls, primidons	Nav pētīta. Paredzams: ↓ glekaprevīrs un ↓ pibrentasvīrs				
ANTIMIKOBAKTERIĀLI LĪDZEKĻI					
Rifampicīns Vienreizējas 600 mg devas veidā (OATP1B1/3 inhibīcija)	↑ glekaprevīrs	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā ^a (P-gp/BCRP/ CYP3A indukcija)	↓ glekaprevīrs	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvīrs	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ETINILESTRADIOLU SATUROŠAS ZĀLES					
Etinilestradiols (EE)/norgestimāts 35 µg/250 µg vienreiz dienā	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28. (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Maviret un etinilestradiolu saturušu zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta ALAT koncentrācijas palielināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ norelgestromī ns	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrels	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/ levonorgestrels 20 µg/100 µg vienreiz dienā	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Lietojot levonorgestrelu, noretidronu vai norgestimātu kā kontraceptīvus progestagēnus, deva nav jāpielāgo.
	↑ norgestrels	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	

AUGU VALSTS LĪDZEKĻI					
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indukcija)	Nav pētīta. Paredzams: ↓ glekaprevīrs un ↓ pibrentasvīrs				Vienlaicīga lietošana var izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI					
Atazanavīrs + ritonavīrs 300/100 mg vienreiz dienā ^b	↑ glekaprevīrs	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	AlAT koncentrācijas palielināšanās riska dēļ lietošana vienlaikus ar atazanavīru ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	↑ pibrentasvīrs	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavīrs + ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā	↑ glekaprevīrs	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Vienlaicīga lietošana ar darunavīru nav ieteicama.
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirens/emtrici tabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts 600/200/300 mg vienreiz dienā	↑ tenofovīrs	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Vienlaicīga lietošana ar efavirensu var izraisīt samazinātu Maviret terapeitisko iedarbību un nav ieteicama. Nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar tenofovīra disoproksila fumarātu.
	Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta ietekme uz glekaprevīru un pibrentasvīru šajā pētījumā netika tieši kvantitatīvi noteikta, taču glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā iedarbība bija būtiski vājāka, nekā agrākās pārbaudēs.				
Elvitegravīrs/ kobicistats/ emtricitabīns/ tenofovīra alafenamīds (P-gp, BCRP un OATP inhibīcija kobicistata ietekmē, OATP inhibīcija elvitegravīra ietekmē)	↔ tenofovīrs	↔	↔	↔	Deva nav jāpielāgo.
	↑ glekaprevīrs	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvīrs	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavīrs/ ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā	↑ glekaprevīrs	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
	↑ pibrentasvīrs	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā (UGT1A1 inhibīcija)	↑ raltegravīrs	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Deva nav jāpielāgo.
CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI					
Sofosbuvīrs	↑ sofosbuvīrs	1,66	2,25	--	Deva nav jāpielāgo.

Vienreizējas 400 mg devas veidā (P-gp/BCRP inhibīcija)		(1,23, 2,22)	(1,86, 2,72)		
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevīrs	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	↔	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI					
Atorvastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P- gp, BCRP, CYP3A inhibīcija)	↑ atorvastatīns	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu un simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Simvastatīns 5 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P-gp, BCRP inhibīcija)	↑ simvastatīns	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ simvastatīna skābe	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, P-gp, BCRP inhibīcija)	↑ lovastatīns	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja lieto lovastatīnu, tā deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā, un pacienti jānovēro.
	↑ lovastatīna skābe	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatīns 10 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3 inhibīcija)	↑ pravastatīns	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Ieteicama piesardzība. Pravastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā, un rosuvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 5 mg dienā.
Rosuvastatīns 5 mg vienreiz dienā (OATP1B1/3, BCRP inhibīcija)	↑ rosuvastatīns	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatīns, pitavastatīns	Nav pētīta. Paredzams: ↑ fluvastatīns un ↑ pitavastatīns				Iespējama mijiedarbība ar fluvastatīnu un pitavastatīnu, un ieteicams ievērot piesardzību kombinācijas lietošanas laikā. Uzsākot TDP terapiju, ieteicama maza statīna deva.
IMŪNSUPRESANTI					
Ciklosporīns	↑ glekaprevīrs ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Maviret nav ieteicams lietot

Vienreizēja 100 mg deva	↑ pibrentasvīrs	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	pacienti, kuriem nepieciešama stabila ciklosporīna terapija ar devām > 100 mg dienā. Ja no kombinācijas izvairīties nav iespējams, par lietošanu var lemt, ja ieguvums pārsniedz risku, īstenojot rūpīgu klīnisko novērošanu.
Ciklosporīns Vienreizēja 400 mg deva	↑ glekaprevīrs	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentasvīrs	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolims Vienreizēja 1 mg deva (CYP3A4 un P-gp inhibīcija)	↑ takrolims	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Maviret kombinācija ar takrolimu ir jālieto piesardzīgi. Ir sagaidāma takrolima darbības pastiprināšanās, tādēļ takrolimu ieteicams pakļaut terapeitiskai zāļu uzraudzībai, un takrolima deva ir atbilstoši jāpielāgo.
	↔ glekaprevīrs	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	↔	
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI					
Omeprazols 20 mg vienreiz dienā (Palielina kuņģa pH vērtību)	↓ glekaprevīrs	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Deva nav jāpielāgo.
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (1 stundu pirms brokastīm)	↓ glekaprevīrs	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (vakarā, bez ēdiena)	↓ glekaprevīrs	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvīrs	↔	↔	--	
K VITAMĪNA ANTAGONISTI					
K vitamīna antagonisti	Nav pētīta.				Lietojot jebkurus K vitamīna antagonistus, ieteicams rūpīgi monitorēt INR. Tas ir tāpēc, ka, lietojot Maviret, mainās aknu darbība.

TDP=tiešās darbības pretvīrusu līdzeklis

a. Rifampicīna ietekme uz glekaprevīru un pibrentasvīru 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas lietošanas.

b. Ir ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz pirmo glekaprevīra un pibrentasvīra devu.

c. Ar CHV inficētiem transplantātu recipientiem, kuri saņēma mediānu ciklosporīna devu 100 mg dienā, glekaprevīra ekspozīcija bija palielināta līdz 2,4 reizēm vairāk, nekā tiem, kuri ciklosporīnu nesaņēma.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības papildu pētījumi veikti, izmantojot turpmāk minētās zāles, un klīniski nozīmīga mijiedarbība ar Maviret netika novērota: abakavīrs, amlodipīns, buprenorfīns, kofeīns, dekstrometorfāns, dolutegravīrs, emtricitabīns, felodipīns, lamivudīns, lamotrigīns, metadons, midazolāms, naloksons, noretindrons vai citi tikai progestīnu saturoši kontracepcijas līdzekļi, rilpivirīns, tenofovīra alafenamīds, un tolbutamīds.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par glekaprevīra vai pibrentasvīra lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu).

Glekaprevīra vai pibrentasvīra pētījumi ar žurkām/pelēm neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti. Glekaprevīra toksiskā iedarbība trušu mātišu organismā, kas bija saistīta ar embrija vai augļa bojāeju, neļāva novērtēt tā klīnisku iedarbību šīs sugas dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības apsvērumu dēļ Maviret nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glekaprevīrs vai pibrentasvīrs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par glekaprevīra un pibrentasvīra izdalīšanos pienā (detalizētu informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Risku zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Maviret, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par glekaprevīra un/vai pibrentasvīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot devas, kas lielākas par cilvēkiem ieteicamo devu, neliecina par glekaprevīra vai pibrentasvīra kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maviret neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienotajos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju, kuras saņēma Maviret, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 10\%$) bija galvassāpes un nogurums. Smagas nevēlamās blakusparādības bija mazāk kā 0,1% pētāmo personu, kuras lietoja Maviret (pārejoša išēmiska lēkme). Ar Maviret ārstēto pētāmo personu daļa, kam ārstēšana tika pilnībā pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ, bija 0,1%.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības tika noteiktas 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumos ar pieaugušajiem ar cirozi vai bez tās, kuri bija inficēti ar CHV un 8, 12 vai 16 nedēļas tika ārstēti ar Maviret, vai pēcreģistrācijas periodā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

5. tabula. Pēc Maviret lietošanas novērotās nevēlamās blakusparādības

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	angioedēma
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	caureja, slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Nav zināmi	nieze
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	nogurums
Bieži	astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži	kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pētāmajām personām, kurām veic dialīzi

Maviret drošums pētāmajām personām ar hronisku nieru slimību (ietverot arī pētāmās personas, kurām veica dialīzi) un hronisku 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju un kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez cirozes) tika vērtēts pieaugušajiem pētījumos EXPEDITION-4 (n=104) un EXPEDITION-5 (n=101). Biežākās nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem pētījumā EXPEDITION-4 bija nieze (17%) un nogurums (12%), un pētījumā EXPEDITION-5 visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija nieze (14,9%).

Nevēlamās blakusparādības pētāmajām personām, kurām veikta aknu vai nieru transplantācija

Maviret drošums vērtēts 100 pieaugušiem aknu vai nieru transplantātu recipientiem ar 1., 2., 3., 4. vai 6. genotipa hronisku CHV infekciju bez cirozes (MAGELLAN-2). Kopējais drošuma profils transplantātu recipientiem bija līdzīgs tam, kas novērots pētāmajām personām 2. un 3. fāzes pētījumos. Vismaz $\geq 5\%$ pētāmo personu, kuras saņēma Maviret 12 nedēļas, novērotās blakusparādības bija galvassāpes (17%), nogurums (16%), slikta dūša (8%) un nieze (7%).

Drošums pacientiem ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju

Kopējais drošuma profils pieaugušām pētāmajām personām ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju (ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2) bija līdzīgs tam, ko novēroja tikai ar CHV inficētām pieaugušām pētāmajām personām.

Pediātriskā populācija

Maviret drošums ar CHV GT1-6 inficētiem pusaudžiem ir balstīts uz datiem, kas iegūti 2./3. fāzes atklātā pētījumā, kurā piedalījās 47 pētāmās personas vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kas 8–16 nedēļas tika ārstētas ar Maviret tabletiem (DORA 1. daļa). Novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas Maviret klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Maviret drošums ar CHV GT1-6 inficētiem bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu, ir balstīts uz datiem, kas iegūti 2./3. fāzes atklātā pētījumā, kurā piedalījās 80 pētāmās personas vecumā no 3 līdz 12 gadiem, kuras 8, 12 vai 16 nedēļas tika ārstētas ar Maviret apvalkotajām granulām (DORA 2. daļa). Novēroto nevēlamo blakusparādību aina bija līdzīga tai, kas novērota klīniskajos pētījumos ar pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri lietoja Maviret apvalkotās tabletes. Caureja, slikta dūša un vemšana pediātriskām pētāmām personām bija nedaudz biežāka,

salīdzinot ar pusaudžiem (nevēlamās blakusparādības: attiecīgi 3,8% un 0%, 3,8% un 0%, 7,5% un 2,1%).

Paaugstināts bilirubīna līmenis serumā

1,3% pētāmo personu novēroja vismaz 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni, kas bija saistīts ar glekaprevīra mediētu bilirubīna transporta proteīnu un metabolisma inhibīciju. Paaugstināts bilirubīna līmenis bija asimptomātisks, pārejošs un parasti radās ārstēšanas sākumā. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās galvenokārt bija netieša, un tā nebija saistīta ar ALAT līmeņa paaugstināšanos. Par tiešu hiperbilirubinēmiju ziņoja 0,3% pētāmo personu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā dokumentētā veselīgiem brīvprātīgajiem lietotā deva ir 1200 mg glekaprevīra vienreiz dienā 7 dienas un 600 mg pibrentasvīra vienreiz dienā 10 dienas. 1 no 70 veselīgiem pētāmajām personām pēc vairāku glekaprevīra devu (700 mg vai 800 mg) lietošanas vienreiz dienā ≥ 7 dienas novēroja asimptomātisku ALAT līmeņa serumā paaugstināšanos ($>5x$ NAR). Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas jebkādas toksicitātes pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekavējoties jāsaņem atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Glekaprevīru un pibrentasvīru nevar nozīmīgā mērā izvadīt hemodialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05AP57.

Darbības mehānisms

Maviret ir fiksētu devu kombinācija, kurā ietilpst divi tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, kuri darbojas pret visiem genotipiem: glekaprevīrs (NS3/4A proteāzes inhibītors) un pibrentasvīrs (NS5A inhibītors), kuri iedarbojas uz dažādiem CHV dzīves cikla etapiem.

Glekaprevīrs

Glekaprevīrs ir pret visiem genotipiem aktīvs CHV NS3/4A proteāzes inhibītors; šī proteāze ir nepieciešama CHV kodētā poliproteīna proteolītiskai šķelšanai (veidojot nobriedušas NS3, NS4A, NS4B, NS5A un NS5B proteīnu formas), un tā ir svarīga vīrusa replikācijai.

Pibrentasvīrs

Pibrentasvīrs ir pret visiem genotipiem aktīvs CHV NS5A inhibītors; šis proteīns ir nepieciešams vīrusa RNS replikācijai un viriona veidošanai. Pibrentasvīra darbības mehānisms raksturots, pamatojoties uz pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrās un zāļu rezistences kartēšanas pētījumiem.

Pretvīrusu aktivitāte

Laboratorijā izmantotos celmos noteiktās glekaprevīra un pibrentasvīra EC_{50} vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodē NS3 vai NS5A, parādītas 6. tabulā.

6. tabula. Glekaprevīra un pibrentasvīra aktivitāte pret 1.–6. CHV genotipa replikona šūnu

Īrijām

CHV apakštīps	Glekaprevīra EC ₅₀ , nM	Pibrentasvīra EC ₅₀ , nM
1.a	0,85	0,0018
1.b	0,94	0,0043
2.a	2,2	0,0023
2.b	4,6	0,0019
3.a	1,9	0,0021
4.a	2,8	0,0019
5.a	NP	0,0014
6.a	0,86	0,0028

NP = nav pieejams

Glekaprevīra aktivitāte *in vitro* pētīta arī bioķīmiskā testā, un IC₅₀ vērtības dažādiem genotipiem bija līdzīgi zemas.

Glekaprevīra un pibrentasvīra EC₅₀ vērtības pret himēriskiem replikoniem, kas kodē NS3 vai NS5A, no klīniskajiem izolātiem parādītas 7. tabulā.

7. tabula. Glekaprevīra un pibrentasvīra aktivitāte pret īslaicīgajiem replikoniem, kas satur NS3 vai NS5A, no 1.–6. genotipa CHV klīniskajiem izolātiem

CHV apakštīps	Glekaprevīrs		Pibrentasvīrs	
	Klīnisko izolātu skaits	EC ₅₀ mediāna, nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	EC ₅₀ mediāna, nM (diapazons)
1.a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1.b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2.a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2.b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3.a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4.a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4.b	NP	NP	3	0,0012(0,0005–0,0018)
4.d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014(0,0010–0,0018)
5.a	1	0,12	1	0,0011
6.a	NP	NP	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6.e	NP	NP	1	0,0008
6.p	NP	NP	1	0,0005

NP = nav pieejams

Rezistence

Šūnu kultūrā

Aminoskābju substitūcija šūnu kultūrā selekcionētā NS3 vai NS5A vai tāda, kas bija nozīmīga inhibitoru klasei, tika fenotipiski raksturota replikonos.

CHV proteāzes inhibitoru klasei nozīmīgas substitūcijas NS3 36., 43., 54., 55., 56., 155., 166. vai 170. pozīcijā neietekmēja glekaprevīra aktivitāti. Substitūcijas NS3 168. aminoskābes pozīcijā

neradīja ietekmi 2. genotipa gadījumā, taču dažas substitūcijas 168. pozīcijā samazināja jutību pret glekaprevīru līdz pat 55 reizēm (1., 3., 4. genotips) vai > 100 reizi (6. genotips). Dažas substitūcijas 156. pozīcijā samazināja jutību pret glekaprevīru > 100 reizi (1.–4. genotips). Substitūcijas 80. aminoskābes pozīcijā nemazināja jutību pret glekaprevīru, izņemot Q80R gadījumā 3.a genotipam, kura jutība pret glekaprevīru samazinājās 21 reizi.

Individuālas NS5A inhibitoru klasei nozīmīgas substitūcijas NS5A 24., 28., 30., 31., 58., 92. vai 93. pozīcijā neietekmēja pibrentasvīra aktivitāti pret 1.–6. genotipu. Specifiski 3.a genotipa gadījumā A30K vai Y93H neietekmēja pibrentasvīra aktivitāti. Dažas substitūciju kombinācijas 1.a un 3.a genotipā (tostarp A30K+Y93H 3.a genotipā) bija saistītas ar samazinātu jutību pret pibrentasvīru. 3.b genotipa replikonā dabīgo K30 un M31 polimorfismu klātbūtne NS5A proteīnā par 24 reizēm samazināja jutību pret pibrentasvīru salīdzinājumā ar pibrentasvīra aktivitāti 3.a genotipa replikonā.

Klīniskajos pētījumos

Pētījumi, kuros piedalījās iepriekš neārstētas vai ar peginterferonu (pegIFN), ribavirīnu (RBV) un/vai sofosbuvīru ārstētas pieaugušas pētāmās personas ar aknu cirozi vai bez tās

Divdesmit divām no aptuveni 2300 pieaugušām pētāmajām personām, kurām Maviret lietots 8, 12 vai 16 nedēļas 2. un 3. fāzes reģistrācijas klīniskajos pētījumos, radās viroloģiska neveiksme (2 ar 1. genotipa, 2 ar 2. genotipa, 18 ar 3. genotipa infekciju).

No 2 pētāmajām personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, vienai bija terapijas izraisītas substitūcijas A156V NS3 un Q30R/L31M/H58D NS5A un vienai bija Q30R/H58D NS5A (savukārt Y93N bija gan pētījuma sākumā, gan pēc ārstēšanas).

Divām pētāmajām personām ar 2. genotipa infekciju nenovēroja ārstēšanas izraisītas substitūcijas NS3 vai NS5A (abām pētāmajām personām pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas bija M31 polimorfisms NS5A).

No 18 pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju, kurām Maviret tika lietots 8, 12 vai 16 nedēļas un kurām radās viroloģiska neveiksme, 11 pētāmajām personām novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas Y56H/N, Q80K/R, A156G vai Q168L/R. Piecām pētāmajām personām gan pētījuma sākumā, gan pēc ārstēšanas bija A166S vai Q168R. Ārstēšanas izraisītas NS5A substitūcijas M28G, A30G/K, L31F, P58T vai Y93H novēroja 16 pētāmajām personām, un 13 pētāmajām personām pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas bija A30K (n=9) vai Y93H (n=5).

Pētījumi, kuros piedalījās pieaugušas pētāmās personas ar kompensētu cirozi vai bez tās, kuras iepriekš bija ārstētas ar NS3/4A proteāzes un/vai NS5A inhibitoriem

Desmit no 113 pētāmajām personām, kurām pētījumā MAGELLAN-1 12 vai 16 nedēļas tika lietots Maviret, radās viroloģiska neveiksme. No 10 pētāmajām personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, 7 pētāmajām personām novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas V36A/M, R155K/T, A156G/T/V vai D168A/T. Piecām no 10 pētāmajām personām NS3 bija V36M, Y56H, R155K/T vai D168A/E kombinācijas pētījuma sākumā un pēc ārstēšanas. Visām pētāmajām personām ar 1. genotipa infekciju, kurām radās viroloģiska neveiksme, NS5A bija viena vai vairākas substitūcijas L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 delēcija, H58C/D vai Y93H pētījuma sākumā, un 7 no šīm pētāmajām personām neveiksmes laikā NS5A bija konstatējamās papildu substitūcijas, ko bija izraisījuši ārstēšana, proti, M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D vai Y93H.

Trīspadsmit no 177 pētāmajām personām ar hronisku CHV GT1 infekciju (visām viroloģiskajām neveiksmēm bija GT1a infekcija), kuras iepriekš bija ārstētas ar NS5A inhibitoru + sofosbuvīru un kuras pētījumā B16-439 12 nedēļas (9 no 13) vai 16 nedēļas (4 no 13) ārstēja ar Maviret, radās viroloģiska neveiksme. No 13 viroloģiskajām neveiksmēm 4 pētāmajām personām neveiksmes laikā novēroja ārstēšanas izraisītas NS3 substitūcijas: A156V (n=2) vai R155W + A156G (n=2); 3 no šīm 4 pētāmajām personām pētījuma sākumā un neveiksmes laikā bija arī Q80K. Divpadsmit gadījumos no 13 viroloģiskajām neveiksmēm vienu vai vairākus NS5A polimorfismus mainīgas sekvences

aminoskābju pozīcijās (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q vai Y93H/N) konstatēja pētījuma sākumā, bet ārstēšanas neveiksmes laikā attīstījās 10 no 13 papildu NS5A substitūcijām (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

Sākotnējo CHV aminoskābju polimorfismu ietekme uz atbildes reakciju uz ārstēšanu

Lai noskaidrotu saistību starp sākotnējiem polimorfismiem un ārstēšanas rezultātiem un lai raksturotu substitūcijas, kas novērotas viroloģiskas neveiksmes laikā, apkopotā veidā tika analizēti dati par iepriekš neārstētiem un iepriekš ar pegilēto interferonu, ribavirīnu un/vai sofosbuvīru ārstētām pieaugušām pētāmajām personām, kurām Maviret tika lietots 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos. Sākotnējos polimorfismus, kas saistīti ar apakštipam specifisku atsauces secību NS3 155., 156. un 168. aminoskābju pozīcijā un NS5A 24., 28., 30., 31., 58. 92. un 93. aminoskābju pozīcijā, vērtēja pie 15% noteikšanas sliekšņa, izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanu. Sākotnējie polimorfismi NS3 tika konstatēti 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) un 2,9% (1/34) pētāmo personu ar attiecīgi 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju. Sākotnējie polimorfismi NS5A tika konstatēti 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) un 54,1% (20/37) pētāmo personu ar attiecīgi 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju.

1., 2., 4., 5. un 6. genotips: sākotnējie polimorfismi 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa gadījumā neietekmēja ārstēšanas iznākumu.

3. genotips: pētāmajām personām, kuras saņēma ieteicamo shēmu (n=313), sākotnējie NS5A (arī Y93H) vai NS3 polimorfismi būtiski neietekmēja ārstēšanas iznākumu. SVR12 tika panākts visām pētāmajām personām (15/15) ar NS5A sākotnēji konstatētu Y93H un 77% (17/22) pētāmo personu ar NS5A sākotnēji konstatētu A30K. Kopējā A30K un Y93H sākotnējā izplatība bija attiecīgi 7,0% un 4,8%. Sākotnējo NS5A polimorfismu ietekmes vērtēšanas iespējas iepriekš neārstētām pētāmajām personām ar cirozi, kā arī iepriekš ārstētām pētāmajām personām bija ierobežotas A30K vai Y93H zemās izplatības dēļ (attiecīgi 3,0%, 4/132 un 3,8%, 5/132).

Krustotā rezistence

In vitro dati liecina, ka vairumā gadījumu, kad bija ar rezistenci saistītas substitūcijas NS5A molekulā 24., 28., 30., 31., 58., 92. vai 93. aminoskābes pozīcijā, kas saistītas ar rezistenci pret ombitasvīru, daklatazvīru, ledipasvīru, elbasvīru vai velpatasvīru, bija saglabājusies jutība pret pibrentasvīru. Dažas NS5A substitūciju kombinācijas šajās pozīcijās bija saistītas ar samazinātu jutīgumu pret pibrentasvīru. Glekaprevīrs bija pilnīgi aktīvs pret ar rezistenci saistītajām substitūcijām NS5A molekulā, savukārt pibrentasvīrs bija pilnīgi aktīvs pret ar rezistenci saistītajām substitūcijām NS3 molekulā. Gan glekaprevīrs, gan pibrentasvīrs bija pilnīgi aktīvi pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret NS5B nukleotīdu un nenukleotīdu inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

8. tabulā apkopota informācija par klīniskajiem pētījumiem ar Maviret pētāmajām personām ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju.

8. tabula. Klīniskie pētījumi ar Maviret pētāmajām personām ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa CHV infekciju

Genotips (GT)	Klīniskais pētījums	Pētījuma plānojuma kopsavilkums
IĀ-PRS un IN pētāmās personas bez cirozes		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 nedēļas (n=351) vai 12 nedēļas (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 nedēļas (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) vai placebo (n=100) 12 nedēļas
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 nedēļas (n=199) vai 12 nedēļas (n=25)

GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 nedēļas (n=157) vai 12 nedēļas (n=233) Sofosbuvīrs + daklatazvīrs 12 nedēļas (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 nedēļas (tikai IN pacientiem; n=29) vai 12 nedēļas (n=76), vai 16 nedēļas (tikai IĀ, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 nedēļas (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 nedēļas (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 nedēļas (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 nedēļas (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 nedēļas (GT1, 2, 4, 5 un 6, kā arī GT3 IN pacientiem; n=356) vai 16 nedēļas (tikai GT3 IĀ pacientiem; n=6)
IĀ-PRS un IN pētāmās personas ar cirozi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 nedēļas (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 nedēļas (tikai IN pacientiem; n=64) vai 16 nedēļas (tikai IĀ, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 nedēļas (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 nedēļas (GT1, 2, 4, 5 un 6, kā arī GT3 IN pacientiem; n=157) vai 16 nedēļas (tikai GT3 IĀ pacientiem; n=3)
GT1- 6	EXPEDITION-8	Maviret 8 nedēļas (n=343) (tikai IN)
Pētāmās personas ar 3.b, 4. vai 5. pakāpes HNS, ar cirozi vai bez tās		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 nedēļas (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 nedēļas (n=84) vai 12 nedēļas (n=13), vai 16 nedēļas (n=4)
Pacienti, kuri iepriekš lietojuši NS5A inhibitoru un/vai PI, ar cirozi vai bez tās		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 nedēļas (n=66) vai 16 nedēļas (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 nedēļas (n=78) vai 16 nedēļas (n=78), vai Maviret + RBV 12 nedēļas (n=21) ^g
Pētāmās personas ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju, ar cirozi vai bez tās		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 nedēļas (n=137) vai 12 nedēļas (n=16)
Aknu vai nieru transplantāta recipienti		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 nedēļas (n=100)
Pusaudži (no 12 līdz 18 gadu vecumam)		
GT1-6	DORA (1. daļa) ^a	Maviret 8 nedēļas (n=44) vai 16 nedēļas (n=3)
Bērni (no 3 līdz 12 gadu vecumam)		
GT1-6	DORA (2. daļa) ^a	Maviret 8 nedēļas (n=78) vai 12 nedēļas (n=1), vai 16 nedēļas (n=1)

IN = iepriekš neārstēti, IĀ-PRS = iepriekš ārstēti (ietver iepriekšēju ārstēšanu, kura ietvērusi pegIFN (vai IFN), un/vai RBV, un/vai sofosbuvīru), PI = proteāzes inhibitors, HNS = hroniska nieru slimība
a. ENDURANCE-1 ietvertas 33 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju. DORA ietvertas 3 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju.

b. GT2 no SURVEYOR-2 1. un 2. daļas — Maviret 8 nedēļas (n=54) vai 12 nedēļas (n=25); GT2 no SURVEYOR-2 4. daļas — Maviret 8 nedēļas (n=145).

c. GT3 bez cirozes no SURVEYOR-2 1. un 2. daļas — Maviret 8 nedēļas (n=29) vai 12 nedēļas (n=54); GT3 bez cirozes no SURVEYOR-2 3. daļas — Maviret 12 nedēļas (n=22) vai 16 nedēļas (n=22).

d. GT3 ar cirozi no SURVEYOR-2 2. daļas — Maviret 12 nedēļas (n=24) vai 16 nedēļas (n=4); GT3 ar cirozi no SURVEYOR-2 3. daļas — Maviret 12 nedēļas (n=40) vai 16 nedēļas (n=47).

e. GT1, 4 no MAGELLAN-1 1. daļas — Maviret 12 nedēļas (n=22); GT1, 4 no MAGELLAN-1 2. daļas — Maviret 12 nedēļas (n=44) vai 16 nedēļas (n=47).

f. VOYAGE-1 un VOYAGE-2 bija Āzijas reģionālie pētījumi.

g. Ar Maviret nav ieteicams atkārtoti ārstēt pacientus, kuri iepriekš ir lietojuši NS3/4A un/vai NS5A inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Seruma CHV RNS vērtības klīniskajos pētījumos tika mērītas, izmantojot *Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman* CHV testu (2.0. versija), kurā kvantitatīvas noteikšanas apakšējā robežvērtība (*lower limit of quantification*, LLOQ) bija 15 SV/ml (izņemot SURVEYOR-1 un SURVEYOR-2, kuros izmantoja *Roche COBAS TaqMan* reālā laika reversās transkriptāzes PCR (RT-PCR) metodi, v. 2.0, un kurā LLOQ bija 25 SV/ml). Visos pētījumos, lai noteiktu CHV infekcijas izārstēšanas rādītāju, primārais mērķa kritērijs bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (*sustained virologic response*, SVR12), ko definēja kā CHV RNS zem LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās iepriekš neārstētas vai iepriekš ārstētas pētāmās personas ar cirozi vai bez tās

2409 terapiju saņēmušo pieaugušu pētāmo personu ar kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez tās), kuras vai nu iepriekš nebija ārstētas, vai bija saņēmušas peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijas, vecuma mediāna bija 53 gadi (diapazons: no 19 līdz 88); 73,3% pētāmo personu iepriekš nebija ārstētas, 26,7% pētāmo personu bija saņēmušas kombināciju, kas ietvēra sofosbuvīru, ribavirīnu un/vai peginterferonu; 40,3% bija 1. genotipa CHV infekcija; 19,8% bija 2. genotipa CHV infekcija; 27,8% bija 3. genotipa CHV infekcija; 8,1% bija 4. genotipa CHV infekcija; 3,4% bija 5.–6. genotipa CHV infekcija; 13,1% vecums bija ≥ 65 gadi; 56,6% bija vīrieši; 6,2% bija melnās rases pārstāvji; 12,3% bija ciroze; 4,3% bija smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība galējā stadijā; 20,0% ķermeņa masas indeksa vērtība bija vismaz 30 kg/m²; 7,7% vienlaicīgi bija HIV-1 infekcija un sākotnējā CHV RNS līmeņa mediāna bija 6,2 log₁₀ SV/ml.

9. tabula. SVR12 pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju, kuras iepriekš nebija ārstētas vai kuras iepriekš bija ārstētas^a ar peginterferonu, ribavirīnu un/vai sofosbuvīru, un saņēma ieteicamā ilguma terapiju (apvienotie dati no ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2, un EXPEDITION-1, 2^b, -4 un 8)

	1. genotips	2. genotips	4. genotips	5. genotips	6. genotips
SVR12 pētāmajām personām bez cirozes					
8 nedēļas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12					
VN ārstēšanas laikā	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidīvs ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Cits ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 pētāmajām personām ar cirozi					
8 nedēļas	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 nedēļas	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12					
VN ārstēšanas laikā	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidīvs ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Cits ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VN = viroloģiska neveiksme

- a. Tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kurām ir iepriekšējās ārstēšanas ar PRS (peginterferonu, ribavīrīnu, sofosbuvīru) pieredze, ir 26%, 14%, 24%, 0% un 13% attiecīgi 1., 2., 4., 5. un 6. genotipa infekcijas gadījumā. Neviena no pētāmajām personām ar 5. GT infekciju nebija IĀ-PRS, un 3 pētāmajām personām ar 6. GT bija IĀ-PRS.
- b. Ietver pavisam 154 pētāmās personas ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju pētījumos ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu.
- c. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.
- d. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

97,8% no EXPEDITION-4 iesaistītajām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju un nieru slimību galējā stadijā (91/93) tika panākts SVR12 bez viroloģiskas neveiksmes.

Klīniskais pētījums pētāmajām personām ar 5. vai 6. genotipa infekciju

ENDURANCE-5,6 bija atklāts pētījums, kurā piedalījās 84 ar CHV GT5 (N=23) vai 6 inficētas (N=61) IN vai IĀ-PRS pieaugušas pētāmās personas. Pētāmās personas bez cirozes lietoja Maviret 8 nedēļas, un pētāmās personas ar kompensētu cirozi lietoja Maviret 12 nedēļas. 84 ārstēto pētāmo personu vecuma mediāna bija 59 gadi (intervāls: 24–79); 27% bija 5. genotipa CHV infekcija, 73% bija 6. genotipa CHV infekcija; 54% bija sievietes, 30% bija baltās rases pārstāvji, 68% bija aziāti; 90% bija pret CHV IN; 11% bija kompensēta ciroze.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 97,6% (82/84). SVR12 rādītājs ar GT5 inficētām pētāmajām personām bija 95,7% (22/23) un 98,4% (60/61) ar GT6 inficētām pētāmajām personām. Vienai IN ar GT5 inficētai pētāmajai personai bez cirozes radās recidīvs, un vienai IN ar GT6 inficētai pētāmajai personai ar kompensētu cirozi radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā.

Pētāmās personas ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju ar cirozi, kuras saņēma Maviret 8 nedēļas
Maviret drošums un efektivitāte, lietojot to 8 nedēļas iepriekš neārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar 1., 2., 4., 5. vai 6. genotipa infekciju un kompensētu cirozi, tika vērtēti vienas grupas atklātā pētījumā (EXPEDITION-8).

280 ārstēto pētāmo personu vecuma mediāna bija 60 gadi (intervāls: no 34 līdz 88); 81,8% bija 1. genotipa CHV infekcija, 10% bija 2. genotipa CHV infekcija, 4,6% bija 4. genotipa CHV infekcija, 0,4% bija 5. genotipa CHV infekcija, 3,2% bija 6. genotipa CHV infekcija; 60% bija vīrieši; 9,6% bija melnās rases pārstāvji.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 98,2% (275/280). Viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti.

Pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju

Maviret efektivitāte pētāmajām personām ar hronisku 3. genotipa C hepatītu, kuras vai nu iepriekš nebija ārstētas, vai bija saņēmušas peginterferona, ribavīrīna un/vai sofosbuvīra kombinācijas, tika pierādīta klīniskajos pētījumos ENDURANCE-3 (iepriekš neārstēti pieaugušie bez cirozes), EXPEDITION-8 (iepriekš neārstēti pieaugušie ar cirozi) un pētījumā SURVEYOR-2, 3. daļā (pieaugušie ar cirozi un bez tās un/vai iepriekš ārstēti).

ENDURANCE-3 bija daļēji randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli kontrolēts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstētas pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju. Pētāmās personas tika randomizētas (2:1), lai saņemtu vai nu Maviret 12 nedēļu garumā, vai sofosbuvīra un daklatavīra kombināciju 12 nedēļu garumā; vēlāk pētījumā tika iekļauta trešā grupa (kas nebija randomizēta), kurā Maviret lietoja 8 nedēļas. EXPEDITION-8 bija vienas grupas atklāts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstētas pētāmās personas, kam bija kompensēta ciroze un 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa infekcija un kas 8 nedēļas saņēma Maviret. SURVEYOR-2 3. daļa bija atklāts pētījums, kurā 16 nedēļas tika vērtēta Maviret efektivitāte, ārstējot iepriekš ārstētas pētāmās personas ar 3. genotipa infekciju bez cirozes un ar kompensētu cirozi. Starp iepriekš ārstētajām pētāmajām personām 46% (42/91) bija neveiksmīga iepriekšēja sofosbuvīru ietveroša shēma.

10. tabula. SVR12 iepriekš neārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un bez cirozes (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 nedēļas N=157	Maviret 12 nedēļas N=233	SOF+DCV 12 nedēļas N=115
		94,9% (149/157)	95,3% (222/233)
	Atšķirība starp ārstēšanas grupām -1,2%; 95% ticamības intervāls (no -5,6% līdz 3,1%)		
	Atšķirība starp ārstēšanas grupām -0,4%; 97,5% ticamības intervāls (no -5,4% līdz 4,6%)		
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12			
VN ārstēšanas laikā	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidīvs ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Cits ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.

b. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

Atbilstoši rezultātu apkopojumam (ieskaitot 2. un 3. fāzes pētījumu datus) par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem bez cirozes, kurā tika vērtēts SVR12 atkarībā no A30K klātbūtnes, skaitliski mazāk SVR12 tika sasniegts pacientiem ar A30K, kuri tika ārstēti 8 nedēļas, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja 12 nedēļas [78% (14/18) salīdzinot ar 93% (13/14)].

11. tabula. SVR12 pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un aknu cirozi vai bez tās (SURVEYOR-2 3. daļa un EXPEDITION-8)

	Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi	Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi	Iepriekš ārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās
	Maviret 8 nedēļas (N=63)	Maviret 12 nedēļas (N=40)	Maviret 16 nedēļas (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Iznākums pētāmajām personām bez SVR12			
VN ārstēšanas laikā	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidīvs ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Cits ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR atkarībā no cirozes statusa			
Nav cirozes	NP	NP	95,5% (21/22)
Ciroze	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recidīvu definē kā CHV RNS \geq LLOQ atbilstošu reakciju pēc ārstēšanas pabeigšanas tām personām, kuras saņēma pilnu ārstēšanas ciklu.

b. Ietver pētāmās personas, kurām zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamas blakusparādības dēļ, kuras tika zaudētas apsekošanai vai izstājās no pētījuma.

100% no EXPEDITION-4 iesaistītajām pētāmajām personām ar 3. genotipa infekciju un nieru slimību galējā stadijā (11/11) tika panākta SVR12.

Pētāmās personas ar 3.b genotipa infekciju

GT3b ir genotipa apakštīps, par ko ziņots relatīvi nelielam ar CHV inficēto pacientu skaitam Ķīnā un dažās Dienvidāzijas un Dienvidaustrumāzijas valstīs, bet reti ārpus šā reģiona. Pētījumi VOYAGE-1 un VOYAGE-2 tika veikti Ķīnā, Singapūrā un Dienvidkorejā pieaugušām pētāmajām personām ar CHV 1.–6. genotipa infekciju bez cirozes (VOYAGE-1) vai ar kompensētu cirozi (VOYAGE-2),

kuras bija iepriekš neārstētas (IN) vai kuras bija iepriekš ārstētas ar interferona, peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām (IĀ-PRS). Visas pētāmās personas bez cirozes vai ar kompensētu cirozi 8 vai 12 nedēļas attiecīgi saņēma Maviret, izņemot GT3 IĀ-PRS pētāmās personas, kuras saņēma Maviret 16 nedēļas. Kopējais SVR12 rādītājs VOYAGE-1 un VOYAGE-2 pētījumā attiecīgi bija 97,2% (352/362) un 99,4% (159/160).

No pētāmajām personām ar GT3b infekciju bez cirozes tika novērots skaitliski mazāks SVR12 rādītājs - 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) IN pētāmajām personām un 50% (2/4) IĀ-PRS pētāmajām personām], salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir GT3a infekcija bez cirozes (92,9% (13/14)). Trim GT3b IN pētāmajām personām radās recidīvs un divām GT3b IĀ-PRS pētāmajām personām radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā. No pētāmajām personām ar kompensētu cirozi kopējais SVR12 rādītājs pētāmajām personām ar GT3b infekciju bija 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) IN pētāmajām personām un 100% (1/1) IĀ-PRS pētāmajām personām] un 100% (6/6) pētāmajām personām ar GT3a infekciju. Vienai GT3b IN pētāmajai personai radās recidīvs.

Kopējais SVR12 rādītājs klīniskajos pētījumos iepriekš neārstētām un ārstētām pieaugušām pētāmajām personām ar cirozi vai bez tās

Kopumā 97,5% (1395/1431) iepriekš neārstēto (IN) vai iepriekš ar interferona, peginterferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām ārstēto (IĀ-PRS) pētāmo personu, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12, turpretī 0,2% (3/1431) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā un 0,9% (12/1407) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 97,1% (431/444) IN vai IĀ-PRS pētāmo personu ar kompensētu cirozi, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12 (kuru vidū 97,7% [335/343] IN pētāmajām personām tika panākts SVR12), turpretī 0,2% (1/444) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 0,9% (4/434) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 97,5% (749/768) IN pētāmo personu bez cirozes, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu 8 nedēļas, tika panākts SVR12, turpretī 0,1% (1/768) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 0,7% (5/755) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Kopumā 98,2% (215/219) IĀ-PRS pētāmo personu bez cirozes, kurām izmantoja ieteikto ārstēšanas ilgumu, tika panākts SVR12, turpretī 0,5% (1/219) radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā, un 1,4% (3/218) radās recidīvs pēc ārstēšanas.

Vienlaicīga HIV-1 infekcija neietekmēja efektivitāti. SVR12 rādītājs IN un IĀ-PRS ar CHV/HIV-1 vienlaicīgi inficētām pētāmajām personām, kuras ārstēja 8 vai 12 nedēļas (attiecīgi bez cirozes vai ar kompensētu cirozi) bija 98,2% (165/168) ENDURANCE-1 un EXPEDITION-2. Vienai pētāmajai personai radās viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā (0,6%, 1/168) un nevienai pētāmajai personai neradās recidīvs (0%, 0/166).

Klīniskie pētījumi par aknu vai nieru transplantātu recipientiem

MAGELLAN-2 bija vienas grupas, atklāts pētījums par 100 ar CHV GT1-6 inficētām pieaugušām pētāmajām personām bez cirozes, kurām bija veikta aknu vai nieru transplantācija un kuras saņēma Maviret 12 nedēļas. Pētījumā bija iekļautas pētāmās personas, kas iepriekš nebija ārstētas ar terapiju pret CHV vai bija ārstētas ar (peg) interferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām, izņemot personas ar GT3 infekciju, kuras iepriekš nebija ārstētas.

100 ārstēto personu vecuma mediāna bija 60 gadi (intervāls: no 39 līdz 78); 57% bija 1. genotipa CHV infekcija, 13% bija 2. genotipa CHV infekcija, 24% bija 3. genotipa CHV infekcija, 4% bija 4. genotipa CHV infekcija un 2% bija 6. genotipa CHV infekcija; 75% bija vīrieši; 8% bija melnās rases pārstāvji; 66% nebija iepriekš ārstēti ar terapiju pret CHV; nevienam nebija cirozes un 80% fibroze pētījuma sākumā bija F0 vai F1; 80% pētāmo personu bija veikta aknu transplantācija, bet 20% bija veikta nieru transplantācija. Imūnsupresanti, kurus drīkstēja lietot vienlaikus, bija ciklosporīns ≤100 mg dienā, takrolīms, sirolīms, everolīms, azatioprīns, mikofenolskābe, prednizons un prednizolons.

Vispārējais SVR12 rādītājs pētāmajām personām, kurām veikta transplantācija, bija 98,0% (98/100). Vienai personai radās recidīvs, bet viroloģisku neveiksmju ārstēšanas laikā nebija.

Klīniskais pētījums par pētāmajām personām ar nieru darbības traucējumiem

EXPEDITION-5 bija atklāts pētījums par 101 ar CHV GT1-6 inficētu pieaugušu pētāmo personu bez cirozes vai ar kompensētu cirozi un hronisku nieru slimību (HNS) 3.b, 4. vai 5. stadijā. Dalībnieki vai nu vēl nebija ārstēti, vai bija ārstēti ar (peg) interferona, ribavirīna un/vai sofosbuvīra kombinācijām un atbilstoši apstiprinātajam ārstēšanas ilgumam 8, 12 vai 16 nedēļas saņēma Maviret.

101 ārstētās pētāmās personas vecuma mediāna bija 58 gadi (intervāls: no 32 līdz 87), 53% bija 1. genotipa CHV infekcija, 27% bija 2. genotipa CHV infekcija, 15% bija 3. genotipa CHV infekcija, un 4% bija 4. genotipa CHV infekcija; 59% bija vīrieši, 73% bija baltās rases pārstāvji, 80% nebija iepriekš ārstēti ar terapiju pret CHV, 13% bija ciroze, un 65% fibroze pētījuma sākumā bija F0 vai F1; 7% pacientu HNS bija 3.b stadijā, 17% HNS bija 4. stadijā, un 76% HNS bija 5. stadijā (visiem veica dialīzi). 84 pētāmās personas tika ārstētas 8 nedēļas, 13 pētāmās personas tika ārstētas 12 nedēļas, un četras pētāmās personas tika ārstētas 16 nedēļas.

Vispārējais SVR12 rādītājs bija 97% (98/101). Viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti.

Noturīgas viroloģiskās atbildes reakcijas ilgums

Ilgtermiņa apsekošanas pētījumā (M13-576) 99,5% (374/376) pieaugušo pacientu, kuri iepriekšējos Maviret klīniskajos pētījumos sasniedza SVR12, saglabāja SVR līdz pēdējai apsekošanas vizītei (apsekošanas ilguma mediāna: 35,5 mēneši): 100%, 99,6% un 95,8% pētāmo personu, kuras bija saņēmušas Maviret terapiju attiecīgi 8, 12 un 16 nedēļas. No divām pētāmajām personām, kurām nesaglabājās SVR, vienai bija vēls recidīvs 390 dienas pēc Maviret terapijas, savukārt otra pētāmā persona inficējās ar cita genotipa CHV.

Gados vecāki cilvēki

Maviret klīniskajos pētījumos piedalījušies 328 pacienti, kuru vecums bijis 65 vai vairāk gadu (13,8% no pētāmo personu kopskaita). Pacientiem \geq 65 gadu vecumā ārstēšanas grupās novērotais atbildes reakcijas biežums bija līdzīgs kā pacientiem $<$ 65 gadu vecumā.

Pediatriskā populācija

Maviret efektivitāte, drošums un farmakokinētika bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 18 gadu vecumu, tika pierādīti atklātā pētījumā DORA, kas sastāvēja no 1. un 2. daļas.

DORA 1. daļā tika novērtēts drošums un efektivitāte 47 pusaudžiem, kuri bija vismaz 12 gadus veci un vēl nebija sasnieguši 18 gadu vecumu un kuri saņēma Maviret 300 mg/120 mg (trīs 100 mg/40 mg apvalkotās tabletes) 8 vai 16 nedēļas. Vecuma mediāna bija 14 gadi (robežās no 12 līdz 17 gadiem); 79% pētāmo personu bija 1. genotipa CHV infekcija, 6% bija 2. genotipa CHV infekcija, 9% bija 3. genotipa CHV infekcija, 6% bija 4. genotipa CHV infekcija; 55% bija sievietes; 11% bija melnās rases pārstāvji; 77% bija iepriekš neārstēti CHV gadījumi; 23% bija ārstētas ar interferonu; 4% vienlaicīgi bija HIV infekcija; nevienai personai nebija cirozes; vidējā ķermeņa masa bija 59 kg (robežās no 32 līdz 109 kg).

DORA 1. daļā vispārējais SVR12 rādītājs bija 100% (47/47). Nevienai pētāmajai personai netika novērota viroloģiska neveiksme.

DORA 2. daļā tika novērtēts drošums un efektivitāte 80 bērniem, kuri bija vismaz 3 gadus veci un vēl nebija sasnieguši 12 gadu vecumu un kuri 8, 12 vai 16 nedēļas saņēma Maviret granulas, devu nosakot balstoties uz ķermeņa masu. 18 pētāmās personas saņēma mazāku sākotnējo devu, un 62 pētāmās personas saņēma galīgo ieteicamo devu. Vecuma mediāna bija 7 gadi (robežās no 3 līdz 11 gadiem); 73% pētāmo personu bija 1. genotipa CHV infekcija, 3% bija 2. genotipa CHV infekcija, 23% bija 3. genotipa CHV infekcija, 3% bija 4. genotipa CHV infekcija; 55% bija sievietes; 6% bija melnās

rases pārstāvji; 97,5% bija iepriekš neārstēti CHV gadījumi; 2,5% bija ārstētas ar interferonu; 1% vienlaicīgi bija HIV infekcija; nevienai personai nebija cirozes; vidējā ķermeņa masa bija 26 kg (robežās no 13 līdz 44 kg).

DORA 2. daļā vispārējais SVR12 rādītājs pētāmajām personām, kuras saņēma galīgo ieteicamo devu, bija 98,4% (61/62). Nevienai pētāmajai personai, kura saņēma galīgo ieteicamo devu, netika novērota viroloģiska neveiksme. Vienam 9 gadus vecam bērnam ar HCV GT3b infekciju, kurš saņēma mazāku sākotnējo devu, bija viroloģiska neveiksme. Pētījuma sākumā bērnam bija K30R un V31M un recidīva laikā — terapijas izraisīta Y93H NS5A molekulā; NS3 molekulā netika atklātas pētījuma sākumā vai terapijas izraisītas substitūcijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Maviret sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības aprakstītas 12. tabulā.

12. tabula. Maviret sastāvdaļu farmakokinētiskās īpašības veselām pētāmajām personām

	Glekaprevīrs	Pibrentasvīrs
Uzsūkšanās		
T _{max} (h) ^a , tabletes	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a , granulas	3,0–4,0	3,0–5,0
Maltītes ietekme (attiecībā pret lietošanu tukšā dūšā) ^b uz pieaugušajiem paredzētajām tabletēm	↑ 83–163%	↑ 40–53%
Maltītes ietekme (attiecībā pret lietošanu tukšā dūšā) ^b uz granulām	↑ 131–168%	↑ 56–115%
Izkliede		
Procentuālā saistīšanās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām	97,5	> 99,9
Asins/plazmas attiecība	0,57	0,62
Biotransformācija		
Biotransformācija	Sekundāri	nav
Eliminācija		
Galvenais eliminācijas ceļš	Biliāra izvadīšana	Biliāra izvadīšana
t _{1/2} (h) līdzsvara koncentrācijā	6–9	23–29
Procentuālais daudzums no devas, kas tiek izvadīts ar urīnu ^c	0,7	0
Procentuālais daudzums no devas, kas tiek izvadīts ar fecēm ^c	92,1 ^d	96,6
Transportēšana		
Transporta proteīnu substrāts	P-gp, BCRP un OATP1B1/3	P-gp un, nav izslēgts, BCRP

a. T_{max} mediāna pēc vienreizējas glekaprevīra un pibrentasvīra devas lietošanas veselām pētāmajām personām.

b. Vidējā kopējā sistēmiskā iedarbība, ja ir ēdienreize ar vidēju līdz augstu tauku saturu.

c. Vienreizējas [¹⁴C]glekaprevīra vai [¹⁴C]pibrentasvīra devas lietošana masas balansa pētījumos.

d. Oksidatīvie metabolīti vai to blakusprodukti veidoja 26% no radioaktīvi iezīmētās devas. Plazmā nekādus glekaprevīra metabolītus nekonstatēja.

Pacienti ar hronisku C hepatīta infekciju un bez cirozes, pēc 3 monoterapijas dienām, lietojot vai nu 300 mg glekaprevīra dienā (N=6), vai 120 mg pibrentasvīra dienā (N=8) bez citām zālēm, AUC₂₄ vidējā ģeometriskā vērtība bija 13 600 ng•h/ml glekaprevīram un 459 ng•h/ml pibrentasvīram.

Farmakokinētisko parametru novērtējumā, kurā tika izmantoti populācijas farmakokinētiskie modeļi, ir raksturīga nenoteiktība saistībā ar devas nelinearitāti un glekaprevīra un pibrentasvīra krustoto mijiedarbību. Pamatojoties uz Maviret populāciju farmakokinētikas modeļiem hroniska C hepatīta pacientiem, līdzsvara koncentrācijas AUC₂₄ vērtības glekaprevīram un pibrentasvīram bija attiecīgi

4800 un 1430 ng·h/ml personām bez cirozes (N=1804) un 10 500 un 1530 ng·h/ml personām ar cirozi (N=280). Salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem (N=230), cilvēku ar CHV infekciju un bez cirozes populācijas vērtētais AUC_{24, ss} glekaprevīram bija līdzīgs (10% atšķirība) un pibrentasvīram par 34% mazāks.

Linearitāte/nelinearitāte

Glekaprevīra zemlīknes laukuma (AUC) pieaugums bija vairāk nekā devai proporcionāls (lietojot 1200 mg reizi dienā, iedarbība bija 516 reizes lielāka, nekā lietojot 200 mg reizi dienā), kas var būt saistīts ar uzsūkšanās un izvades transporta proteīnu piesātināšanos.

Pibrentasvīra AUC pieaugums devās līdz 120 mg bija vairāk nekā devai proporcionāls (vairāk nekā desmitkārtīgs pieaugums, lietojot 120 mg reizi dienā salīdzinājumā ar 30 mg reizi dienā), bet devās ≥ 120 mg farmakokinētika bija lineāra. Nelineāra iedarbības palielināšanās, lietojot <120 mg, var būt saistīta ar izplūdes transporta proteīnu piesātināšanos.

Lietojojot pibrentasvīru kopā ar glekaprevīru, tā biopieejamība ir 3 reizes lielāka nekā tad, ja lieto tikai pibrentasvīru. Lietošana vienlaikus ar pibrentasvīru glekaprevīru ietekmē mazākā mērā.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Rase/etniskā izcelsme

Pamatojoties uz rasi vai etnisko izcelsmi, Maviret deva nav jāpielāgo.

Dzimums

Pamatojoties uz dzimumu, Maviret deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem Maviret deva nav jāpielāgo. Ar CHV inficētu cilvēku populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka analizētajā vecuma diapazonā (no 12 līdz 88 gadiem) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz glekaprevīra vai pibrentasvīra kopējo iedarbību.

Pediātriskā populācija

Ieteicamajās devās, kas atbilst pacienta ķermeņa masai, glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbība bērniem vecumā no 3 līdz 12 gadiem sakrita ar efektīvās iedarbības diapazonu pieaugušajiem 2./3. fāzes pētījumos. Maviret ir pieejamas tabletes formā bērniem, kuri ir vismaz 12 gadus veci un vēl nav sasnieguši 18 gadu vecumu vai kuru ķermeņa masa ir lielāka par 45 kg. Granulas netika pētītas bērniem, kuri ir vecāki par 12 gadiem. Tabletes un granulas nav savstarpēji aizvietošanas. Glekaprevīra un pibrentasvīra farmakokinētika bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 12 kg, nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

Cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem, smagiem vai galējā stadijā esošiem nieru darbības traucējumiem (neveicot dialīzi), kuriem nebija CHV infekcijas, glekaprevīra un pibrentasvīra AUC bija par $\leq 56\%$ lielāks nekā cilvēkiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. No dialīzes atkarīgajiem cilvēkiem, kuriem nebija CHV infekcijas, glekaprevīra un pibrentasvīra AUC vērtības dialīzes gadījumā un neveicot dialīzi bija līdzīgas ($\leq 18\%$ atšķirība). Ar CHV inficētu cilvēku populācijas farmakokinētikas analīzē personām ar nieru slimību galējā stadijā, dialīzes gadījumā vai neveicot dialīzi, glekaprevīra AUC bija par 86% lielāks, un pibrentasvīra AUC bija par 54% lielāks nekā cilvēkiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. Ir iespējama lielāka nesaistītās vielas koncentrācijas paaugstināšanās.

Kopumā Maviret kopējās iedarbības izmaiņas ar CHV inficētiem cilvēkiem, kuriem bija nieru darbības traucējumi, dialīzes gadījumā vai neveicot dialīzi nebija klīniski nozīmīgas.

Aknu darbības traucējumi

Lietojot klīnisku devu un salīdzinot ar cilvēkiem bez CHV infekcijas un normāliem aknu darbības rādītājiem, glekaprevīra AUC cilvēkiem ar *Child-Pugh* A pakāpei atbilstošu stāvokli bija par 33% lielāks, cilvēkiem ar *Child-Pugh* B pakāpei atbilstošu stāvokli - par 100% lielāks, bet cilvēkiem ar *Child-Pugh* C pakāpei atbilstošu stāvokli — 11 reizi lielāks. Pibrentasvīra AUC cilvēkiem ar *Child-Pugh* A pakāpei atbilstošu stāvokli bija līdzīgs, cilvēkiem ar *Child-Pugh* B pakāpei atbilstošu stāvokli — par 26% lielāks —, bet cilvēkiem ar *Child-Pugh* C pakāpei atbilstošu stāvokli — par 114% lielāks. Ir iespējama lielāka nesaistītās vielas koncentrācijas paaugstināšanās.

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika pierādīts, ka pēc Maviret lietošanas cilvēkiem ar CHV infekciju un kompensētu aknu cirozi glekaprevīra kopējā iedarbība bija aptuveni 2 reizes lielāka, bet pibrentasvīra kopējā iedarbība bija līdzīga kā cilvēkiem ar CHV infekciju un bez cirozes. Mehānisms, kāpēc glekaprevīra iedarbība uz hroniska C hepatīta slimniekiem ar cirozi atšķiras no iedarbības uz slimniekiem bez cirozes, nav zināms.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Virknē *in vitro* un *in vivo* testu, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testā, hromosomu aberācijas testā, izmantojot cilvēka perifērisko asiņu limfocītus, un *in vivo* grauzēju kodoliņu testos, glekaprevīram un pibrentasvīram netika konstatēta genotoksiska iedarbība. Kancerogenitātes pētījumi ar glekaprevīru un pibrentasvīru nav veikti.

Grauzējiem arī lielākajās pārbaudītajās devās netika novērota ietekme uz pārošanos, mātiņu vai tēviņu fertilitāti vai agrīno embrionālo attīstību. Glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) bija attiecīgi aptuveni 63 un 102 reizes lielāka nekā cilvēkiem, kuri lietoja ieteikto devu.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos nenovēroja nevēlamu ietekmi uz attīstību, Maviret sastāvdaļas lietojot atsevišķi organoģenēzes laikā, kad kopējā iedarbība līdz 53 reizes (žurkas; glekaprevīrs) vai 51 un 1,5 reizes (attiecīgi peles un truši; pibrentasvīrs) pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkiem, kuri lietoja ieteicamo Maviret devu. Toksiska iedarbība mātes organismā (anoreksija, mazāks dzīvsvars un mazāks svara pieaugums) ar noteiktu embriofetālu toksicitāti (lielāks tādu gadījumu skaits, kad notika augļa bojāeja pēc ieligzdošanās vai augļa uzsūkšanās, kā arī augļa vidējā svara samazināšanās) neļāva novērtēt glekaprevīru trušiem klīniskas iedarbības apstākļos. Ar grauzējiem veiktajos peri-/postnatālās attīstības pētījumos, kuros glekaprevīra un pibrentasvīra kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) māītei attiecīgi aptuveni 47 un 74 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot ieteikto devu, ietekmi uz attīstību nekonstatēja. Neizmainīts glekaprevīrs bija galvenā sastāvdaļa barojošu žurku pienā, bet tas neietekmē mazuļus. Pibrentasvīrs bija vienīgā sastāvdaļa barojošu žurku pienā, bet tas neietekmē mazuļus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Granulu kodols:

Kopovidons

Tokofersolāns

Propilēnglikola monokaprilāts

Koloidālais silīcija dioksīds

Kroskarmelozes nātrija sāls (tikai glekaprevīra granulās)

Nātrija stearilfumarāts

Granulu apvalks:

Hipromeloze (E464)

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds

Makrogols

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Maviret apvalkotās granulas tiek piegādātas polietilēna tereftalāta (PET)/alumīnija/polietilēna plēves paciņās, kas iepakotas kastītēs. Katra kastīte satur 28 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1213/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par apvalkoto tablešu sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
VĀCIJA

vai

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NĪDERLANDE

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

Ražotāja, kas atbild par apvalkoto granulu paciņā sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Maviret 100 mg/40 mg apvalkotās tabletes
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg glekaprevīra un 40 mg pibrentasvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

84 (4 x 21) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1213/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

maviret 100 mg/40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Maviret 100 mg/40 mg apvalkotās tabletes
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg glekaprevīra un 40 mg pibrentasvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

21 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lietot visas 3 tabletes, kas ir 1 blisterī, vienu reizi dienā kopā ar uzturu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1213/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

maviret 100 mg/40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Maviret 100 mg/40 mg tabletes
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Maviret 50 mg/20 mg apvalkotās granulas paciņā
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 50 mg glekaprevīra un 20 mg pibrentasvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un propilēnglikolu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās granulas

28 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1213/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

maviret 50 mg/20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Maviret 50 mg/20 mg apvalkotās granulas paciņā
glecaprevirum/pibrentasvirum
iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITS

AbbVie (logotips)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Maviret 100 mg/40 mg apvalkotās tabletes *glecaprevīrum/pibrentasvirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Maviret un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Maviret lietošanas
3. Kā lietot Maviret
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Maviret
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Maviret un kādam nolūkam to lieto

Maviret ir pretvīrusu zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no 3 gadu vecuma, kuriem ir ilgstošs ("hronisks") C hepatīts. Tā ir infekcijas slimība, kas skar aknas un ko izraisa C hepatīta vīruss. Maviret satur aktīvās vielas glekaprevīru un pibrentasvīru.

Maviret darbojas, apturot C hepatīta vīrusa vairošanos un jaunu šūnu inficēšanu. Tas ļauj likvidēt infekciju organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms Maviret lietošanas

Nelietojiet Maviret šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret glekaprevīru, pibrentasvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, kuru cēlonis nav C hepatīts;
- ja Jūs lietojat šādas zāles:
 - atazanavīru (HIV infekcijas ārstēšanai)
 - atorvastatīnu vai simvastatīnu (lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs)
 - karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu (parasti izmanto epilepsijas ārstēšanai)
 - dabigatrāna eteksilātu (asins recekļu veidošanās novēršanai)
 - etinilestradiolu saturošas zāles (piemēram, kontracepcijas līdzekļi, ieskaitot maksts riņķus, transdermālos plāksterus un tabletes)
 - rifampicīnu (infekciju ārstēšanai)
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai).

Nelietojiet Maviret, ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā. Ja šaubāties, pirms Maviret lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jums ir šādi traucējumi, konsultējieties ar ārstu, jo ārsts var vēlēties veikt rūpīgākus izmeklējumus:

- citi aknu darbības traucējumi bez C hepatīta;
- esoša vai iepriekš bijusi B hepatīta vīrusa infekcija;

- cukura diabēts. Uzsākot Maviret lietošanu, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot diabēta ārstēšanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Maviret, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Asins analīzes

Pirms Maviret terapijas, tās laikā un pēc Maviret terapijas Jūsu ārsts veiks Jums asins analīzes. Tas vajadzīgs tāpēc, lai ārsts varētu izlemēt:

- vai un cik ilgi Jums jālieto Maviret;
- vai zāles ir iedarbojušās un vai Jūsu organismā vairs nav C hepatīta vīrusa.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 12 kg. Maviret lietošana bērniem līdz 3 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu līdz 12 kg, vēl nav pētīta.

Citas zāles un Maviret

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Maviret lietošanas informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no turpmāk redzamajā tabulā minētajām zālēm. Ārstam var nākties mainīt Jums šo zāļu devu.

Zāles, par kurām Jums jāinformē ārsts pirms Maviret lietošanas	
Zāles	Zāļu lietošanas mērķis
Ciklosporīns, takrolīms	Imūnsistēmas nomākšanai
Darunavīrs, efavirenzs, lopinavīrs, ritonavīrs	HIV infekcijas ārstēšanai
Digoksīns	Sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai
Fluvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns	Holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai
Varfarīns un citas līdzīgas zāles*	Asins recekļu veidošanās novēršanai

*Ārstam var nākties palielināt asins analīžu veikšanas biežumu, lai pārbaudītu, cik laba ir Jūsu asiņu recēšanas spēja.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai ja šaubāties), pirms Maviret lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Maviret ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo Maviret nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Kombinācijā ar Maviret nedrīkst lietot kontracepcijas līdzekļus, kuru sastāvā ir etinilestradiols.

Barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms Maviret lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai abi medikamenti, kas ir Maviret sastāvā, izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maviret nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai lietot jebkādas darbarīkus vai mehāniskas ierīces.

Maviret satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

Maviret satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Maviret

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Jūsu ārsts Jums izstāstīs, cik ilgi Jums būs jālieto Maviret. Maviret tabletes ir paredzētas pieaugušajiem, bērniem vecumā no 12 gadiem vai bērniem, kuri sver vismaz 45 kg. Maviret apvalkotās granulas ir paredzētas bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir no 12 līdz 45 kg.

Cik daudz zāļu lietot

Ieteicamā deva pieaugušajiem, bērniem no 12 gadu vecuma vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 45 kg, ir trīs Maviret 100 mg/40 mg tabletes, ko lieto vienā reizē, vienreiz dienā.

Trīs tabletes vienā blisterī ir dienas deva.

Kā lietot

- Tabletes jālieto kopā ar uzturu.
- Tabletes jānorij veselas.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tabletes, jo tas var ietekmēt Maviret daudzumu Jūsu asinīs.

Ja pēc Maviret lietošanas Jums ir slikta dūša (vemšana), tas var ietekmēt Maviret daudzumu Jūsu asinīs. Tas var pasliktināt Maviret darbību.

- Ja Jums ir vemšana **mazāk nekā 3 stundas** pēc Maviret lietošanas, lietojiet vēl vienu šo zāļu devu.
- Ja Jums ir vemšana **vairāk nekā 3 stundas** pēc Maviret lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena deva, kamēr nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks.

Ja esat lietojis Maviret vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk nekā ieteicamo devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai varētu parādīt ārstam, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Maviret

Ir svarīgi neaizmirst lietot šo zāļu devu.

Ja esat izlaidis devu, aprēķiniet, cik laika pagājis kopš laika, kad Jums pēdējoreiz vajadzēja lietot Maviret.

- Ja pamanāt to **18 stundu laikā** no brīža, kad parasti lietojat Maviret, lietojiet šo devu, cik drīz vien iespējams. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja pamanāt to **18 vai vairāk stundas** pēc laika, kad parasti lietojat Maviret, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir jebkuras no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam vai farmaceitam.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Izteikts nogurums (nespēks)
- Galvassāpes

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Slikta dūša
- Caureja
- Vājums vai enerģijas trūkums (astēnija)
- Aknu darbības laboratorisko izmeklējumu (bilirubīna) paaugstināšanās

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Sejas, lūpu, mēles, rīkles, roku vai kāju pietūkums, pietūkums vēderā

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Nieze

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Maviret

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Maviret satur

- Aktīvās vielas ir glekaprevīrs un pibrentasvīrs. Katra tablete satur 100 mg glekaprevīra un 40 mg pibrentasvīra.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: kopovidons (K 28 tips), E vitamīna polietilēnglikola sukcināts, silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens, propilēnglikola monokaprilāts (II tips), kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija stearilfumarāts.
 - Tabletes apvalks: hipomeloze (E464), laktozes monohidrāts, titāna dioksīds, makrogols 3350, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Maviret satur laktozi un nātriju. Skatiet 2. punktu.

Maviret ārējais izskats un iepakojums

Maviret tabletes ir sārtas, iegarenas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (tabletes), izmērs 18,8 mm x 10,0 mm, ar iespaidumu "NXT" vienā pusē.

Maviret tabletes ir iepakotas folijas blisteriepakojumos, kuros katrā ir 3 tabletes. Maviret pieejams 84 tablešu iepakojumā, kurā ir 4 kastītes, katrā pa 21 apvalkotajai tabletei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

vai

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Polska

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

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.

Sími: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel.: +371 67605000

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lai noklausītos šo lietošanas instrukciju vai pieprasītu tās eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Maviret 50 mg/20 mg apvalkotās granulas paciņā *glecaprevīrum/pibrentasvirum*

Pirms zāļu lietošanas bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Maviret un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Maviret lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Maviret
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Maviret
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Maviret un kādam nolūkam to lieto

Maviret ir pretvīrusu zāles, ko lieto, lai ārstētu bērnus no 3 gadu vecuma, kuriem ir ilgstošs (“hronisks”) C hepatīts. Tā ir infekcijas slimība, kas skar aknas un ko izraisa C hepatīta vīruss. Maviret satur aktīvās vielas glekaprevīru un pibrentasvīru.

Maviret darbojas, apturot C hepatīta vīrusa vairošanos un jaunu šūnu inficēšanu. Tas ļauj likvidēt infekciju organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms Maviret lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Maviret šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret glekaprevīru, pibrentasvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir smagi aknu darbības traucējumi, kuru cēlonis nav C hepatīts;
- ja Jūsu bērns lieto šādas zāles:
 - atazanavīru (HIV infekcijas ārstēšanai);
 - atorvastatīnu vai simvastatīnu (lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs);
 - karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu (parasti izmanto epilepsijas ārstēšanai);
 - dabigatrāna eteksilātu (asins recekļu veidošanās novēršanai);
 - etinilestradiolu saturošas zāles (piemēram, kontracepcijas līdzekļi, ieskaitot maksts riņķus, transdermālos plāksterus un tabletes);
 - rifampicīnu (infekciju ārstēšanai);
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai).

Nedodiet Maviret bērnam, ja uz viņu var attiecināt jebko no iepriekš minētā. Ja šaubāties, pirms Maviret došanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūsu bērnam ir šādi traucējumi, konsultējieties ar ārstu, jo Jūsu bērna ārsts var vēlēties veikt rūpīgākus Jūsu bērna izmeklējumus:

- citi aknu darbības traucējumi bez C hepatīta;
- esoša vai iepriekš bijusi B hepatīta vīrusa infekcija;
- cukura diabēts. Uzsākot Maviret lietošanu, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni Jūsu bērna asinīs un/vai pielāgot diabēta ārstēšanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Maviret, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Asins analīzes

Pirms Maviret terapijas, tās laikā un pēc Maviret terapijas Jūsu bērna ārsts veiks Jūsu bērnam asins analīzes. Tas vajadzīgs tāpēc, lai ārsts varētu izlemēt:

- vai un cik ilgi Jūsu bērnam jālieto Maviret;
- vai zāles ir iedarbojušās un vai Jūsu bērna organismā vairs nav C hepatīta vīrusa.

Bērni vecumā līdz 3 gadiem

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 12 kg. Maviret lietošana bērniem līdz 3 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu līdz 12 kg vēl nav pētīta.

Citas zāles un Maviret

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto pēdējā laikā, ir lietojis vai varētu lietot.

Pirms Maviret lietošanas informējiet Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu, ja dodat kādas no turpmāk redzamajā tabulā minētajām zālēm. Ārstam var nākties mainīt šo zāļu devu.

Zāles, par kurām Jums jāinformē Jūsu bērna ārsts pirms Maviret lietošanas	
Zāles	Zāļu lietošanas mērķis
Ciklosporīns, takrolīms	Imūnsistēmas nomākšanai
Darunavīrs, efavirenzs, lopinavīrs, ritonavīrs	HIV infekcijas ārstēšanai
Digoksīns	Sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai
Fluvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns	Holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai
Varfarīns un citas līdzīgas zāles*	Asins recekļu veidošanās novēršanai

*Jūsu bērna ārstam var nākties palielināt asins analīžu veikšanas biežumu, lai pārbaudītu, cik laba ir Jūsu bērna asiņu recēšanas spēja.

Ja uz Jūsu bērnu var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai ja šaubāties), pirms Maviret lietošanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Maviret satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu došanas sazinieties ar ārstu.

Maviret satur propilēnglikolu

Šīs zāles satur 4 mg propilēnglikola katrā paciņā.

Maviret satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, — būtībā tās ir „nātriju nesaturošas“.

3. Kā lietot Maviret

Vienmēr dodiet šīs zāles tieši tā, kā bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam. Maviret apvalkotās granulas ir paredzētas bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir no 12 līdz 45 kg.

Maviret tabletes ir paredzētas pieaugušajiem, bērniem vecumā no 12 gadiem vai bērniem, kuri sver vismaz 45 kg.

Jūsu bērna ārsts Jums izstāstīs, cik ilgi Jūsu bērnam būs jālieto Maviret.

Cik daudz zāļu lietot

Ieteicamā deva bērniem, kuri ir vismaz 3 gadus veci un vēl nav sasnieguši 12 gadu vecumu, ir noteikta atbilstoši viņu ķermeņa masai, kā parādīts tālāk sniegtajā tabulā.

Bērna ķermeņa masa (kg)	Paciņu skaits vienreiz dienā
No 12 līdz mazāk nekā 20 kg	3 paciņas
No 20 līdz mazāk nekā 30 kg	4 paciņas
No 30 līdz mazāk nekā 45 kg	5 paciņas

Ja bērns sver vismaz 45 kg, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu par Maviret tablešu došanu.

Kā lietot Maviret

- Dodiet Maviret vienu reizi dienā tieši pirms vai pēc uzkodas vai maltītes.
- Sajauciet visas paciņā esošās granulas ar nelielu ieteicamā pārtikas produkta daudzumu un norijiet. Granulas nedrīkst sasmalcināt vai košļāt (ieteicamo pārtikas produktu sarakstu skatiet norādījumos par lietošanu).
- Nedodiet Maviret granulas caur barošanas zondi.

Ja pēc Maviret lietošanas Jūsu bērnam ir slikta dūša (vemšana), tas var ietekmēt Maviret daudzumu Jūsu bērna asinīs. Tas var pasliktināt Maviret darbību.

- Ja Jūsu bērnam ir vemšana **mazāk nekā 3 stundas** pēc Maviret lietošanas, dodiet viņam vēl vienu šo zāļu devu.
- Ja Jūsu bērnam ir vemšana **vairāk nekā 3 stundas** pēc Maviret lietošanas, Jums nav jādod vēl viena deva, kamēr nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks.

Ja Jūsu bērns ir lietojis Maviret vairāk nekā noteikts

Ja Jūsu bērns nejauši ir lietojis vairāk nekā ieteicamo devu, nekavējoties sazinieties ar Jūsu bērna ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai varētu parādīt ārstam, kādas zāles Jūsu bērns ir lietojis.

Ja esat aizmirsis iedot Maviret

Ir svarīgi neaizmirst lietot šo zāļu devu.

Ja Jūsu bērns ir izlaidis devu, aprēķiniet, cik laika pagājis kopš laika, kad viņam pēdējoreiz vajadzēja lietot Maviret.

- Ja pamanāt to **18 stundu laikā** no brīža, kad parasti Jūsu bērns lieto Maviret, dodiet šo devu, cik drīz vien iespējams. Pēc tam dodiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja pamanāt to **18 vai vairāk stundas** pēc laika, kad Jūsu bērns parasti lieto Maviret, nogaidiet un dodiet nākamo devu ierastajā laikā. Nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūsu bērnam ir jebkuras no turpmāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet to Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Izteikts nogurums (nespēks)
- Galvassāpes

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Slikta dūša
- Caureja
- Vājums vai enerģijas trūkums (astēnija)
- Aknu darbības laboratorisko izmeklējumu (bilirubīna) paaugstināšanās

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Sejas, lūpu, mēles, rīkles, roku vai kāju pietūkums, pietūkums vēderā

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Nieze

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Maviret

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Maviret satur

- Aktīvās vielas ir glekaprevīrs un pibrentasvīrs. Katra paciņa satur 50 mg glekaprevīra un 20 mg pibrentasvīra.
- Citas sastāvdaļas ir:
- kopovidons, tokofersolāns, propilēnglikola monokaprilāts, koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrijs sāls (tikai glekaprevīra granulās), nātrijs stearilfumarāts, hipromeloze (E464), laktozes monohidrāts, titāna dioksīds, makrogols, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Maviret satur laktozi, propilēnglikolu un nātriju. Skatiet 2. punktu.

Maviret ārējais izskats un iepakojums

Maviret apvalkotās granulas tiek piegādātas poliestera/alumīnija/polietilēna plēves paciņās, kas iepakotas kastītēs. Katra kastīte satur 28 paciņas. Katra paciņa satur sārtas un dzeltenas granulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

7. Norādījumi par lietošanu

Lūdzu, izlasiet visu 7. punktu pirms Maviret granulu paciņās lietošanas.

1. solis. Paņemiet Jūsu bērna ārsta norādīto paciņu skaitu

Bērna ķermeņa masa (kg)	Paciņu skaits vienreiz dienā	Pārtikas produkta daudzums (aptuvens)
No 12 līdz mazāk nekā 20 kg	3 paciņas	Aptuveni 1–2 tējkarotes (5–10 ml) ieteicamā pārtikas produkta, kas norādīts 2. solī
No 20 līdz mazāk nekā 30 kg	4 paciņas	
No 30 līdz mazāk nekā 45 kg	5 paciņas	

Ja bērns sver vismaz 45 kg, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu par Maviret tablešu došanu. Nedot vairāk par 5 paciņām.

2. solis. Izvēlieties piemērotu pārtikas produktu sajaukšanai ar Maviret granulām

Piemērotam pārtikas produktam jāpielīp pie karotes. Tam jābūt mīkstum, jāsaturs maz ūdens, un to var norīt bez košļāšanas.



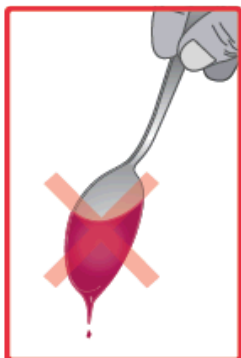
Ieteicamo pārtikas produktu piemēri:

- ✓ grieķu jogurts;
- ✓ krēms / mīkstais siers;
- ✓ zemesriekstu sviests;
- ✓ šokolādes un lazdu riekstu krēms;
- ✓ biezs ievārījums;
- ✓ cits pārtikas produkts, kas pielīp pie karotes.

Piezīme. Papildus tam, ka granulas jāsaļauc ar lietojamo pārtikas produktu, Maviret jālieto maltītes vai uz kodu laikā vai uzreiz pēc tam. Pārtikas produkts,

kas tiek izmantots sajaukšanai ar granulām, neaizstāj maltīti vai uz kodu, kas jāuzņem ar Maviret.

Nelietojiet pārtikas produktu, ja tas pil no karotes, jo zāles tajā var ātri izšķīst, radīt rūgtu garšu un kļūt mazāk efektīvas. **Nelietojiet** pārtikas produktu, pret kuru Jūsu bērnam ir alerģija.



Pārtikas produktu, kurus **nedrīkst** lietot, piemēri:

- ✗ šķidrumi vai šķidri pārtikas produkti;
- ✗ ābolu biezenis;
- ✗ uzsildīts vai sasaldēts pārtikas produkts vai šķidrums;
- ✗ maize vai cits pārtikas produkts, kas jākošļā;
- ✗ jogurti, izņemot grieķu jogurtu;
- ✗ bērnu pārtika;
- ✗ pārtikas produkts, kas pil no karotes.

Lai saņemtu plašāku informāciju par piemērotiem pārtikas produktiem, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. solis. Salieciet vienuviet nepieciešamos materiālus



Uz tīras virsmas nolieciet:

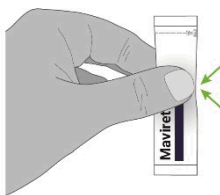
- kastīti ar paciņām tajā;
- mīkstu pārtikas produktu;
- trauku sajaukšanai;
- tējkaroti;
- šķēres.



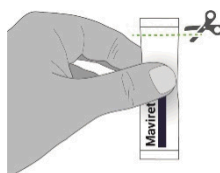
4. solis. Nomēriet pārtikas produktu

- Ielieciet traukā nelielu daudzumu mīkstā pārtikas produkta (1–2 tējkarotes jeb 5–10 ml).
- Paciņās esošās granulas ir ļoti mazas, tāpēc, vispirms ieliekot traukā pārtikas produktu, tās būs vieglāk uztvert.

5. solis. Sagatavojiet paciņu



- Lai noteiktu, kura ir paciņas augšdaļa, atrodiat pārtrauktu līniju.
- Turiet paciņu vertikāli un uzsitiet pa tās augšdaļu. Turpiniet uzsišanu, līdz visas granulas paciņā sakrīt apakšdaļā.
- Rūpīgi iztaustiet paciņas augšdaļu, lai pārlicinātos, ka visas granulas ir apakšdaļā.



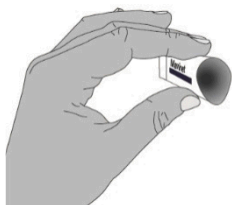
6. solis. Nogrieziet paciņas augšdaļu

- Saspiediet paciņu centrā virs apakšdaļā esošajām granulām.
 - Ar šķērēm pilnībā nogrieziet paciņas augšdaļu.
- Ievērojiet piesardzību. Granulas ir ļoti mazas un var viegli izbirt.



7. solis. Izberiet paciņu

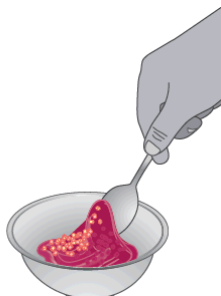
- Pilnībā atveriet paciņu.
- Uzmanīgi izberiet visas granulas (sārtās un dzeltenās) no paciņas traukā ar pārtikas produktu.
- Uzsitiet pa paciņu, lai no tās izbirtu visas granulas.
- Atkārtojiet šo darbību ar katru paciņu, kas paredzēta Jūsu bērna dienas devai.



8. solis. Pārbaudiet paciņu

Ieskatieties katrā paciņā, lai pārliecinātos, ka iekšā nav palikusi neviena granula.

Neatstājiet nevienu granulu, jo, nesaņemot pilnu devu, zāles neiedarbosies pietiekami labi.



9. solis. Sajauciet

- Ar tējkaroti viegli iemaisiet granulas pārtikas produktā.
- **Nesasmalciniet** granulas. Sasmalcinot granulas, tās būs rūgtas.
- **Neglabājiet** maisījumu, dodiet to bērnam uzreiz.

Ja maisījums netiks iedots 5 minūšu laikā, tas var būt rūgts.

Ja maisījums netiks iedots 15 minūšu laikā, zāles var būt mazāk efektīvas.

Izmetiet tās un sāciet maisījuma gatavošanu no jauna.



10. solis. Dodiet zāles

- Ar karoti paņemiet nelielu maisījuma daudzumu.
- Nodrošiniet, ka bērns norij maisījumu, nekošļājot to.
- Atkārtojiet šo darbību, līdz Jūsu bērns ir saņēmis visu maisījumu.
- Ja paliek granulas, pievienojiet vairāk pārtikas produkta un sajauciet. Pēc tam pabeidziet devas došanu.
- Pārliecinieties, ka bērns saņem pilnu zāļu devu.

⚠ Ja Jūsu bērns ir izlaidis devu, papildinformāciju skatiet 3. punktā „Kā lietot Maviret“.



11. solis. Pārliecinieties, ka Jums ir deva rītdienai

Pārbaudiet, vai ir pietiekami daudz paciņu Jūsu bērna nākamajai Maviret devai.

Lai nomainītu paciņas vai saņemtu recepti zāļu iegādei, sazinieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.