

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 7,48 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Różowa, podłużna, dwuwypukła tabletki powlekana, o wymiarach 18,8 mm x 10,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „NXT” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem Maviret powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażeniem HCV.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież w wieku 12 lat i starsza lub dzieci o masie ciała co najmniej 45 kg
Zalecana dawka produktu Maviret to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg), przyjmowana doustnie w tym samym czasie, raz na dobę z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) podano w Tabeli 1 i w Tabeli 2.

Tabela 1. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tygodni	8 tygodni

Tabela 2. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie peg-INF + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna było nieskuteczne

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

U pacjentów, u których uprzednie leczenie inhibitorem NS3/4A i (lub) inhibitorem NS5A było nieskuteczne, patrz punkt 4.4.

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Maviret, przepisana dawkę należy przyjąć w ciągu 18 godzin od czasu, w którym należało ją przyjąć. Jeśli od czasu, w którym pacjent zwykle przyjmuje produkt Maviret minęło więcej niż 18 godzin, **nie** należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze zgodnie ze schematem dawkowania. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali dawki podwójnej.

Jeśli w ciągu 3 godzin po przyjęciu dawki wystąpią wymioty, należy przyjąć dodatkową dawkę produktu Maviret. Jeśli wymioty wystąpią później niż 3 godziny po przyjęciu dawki, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej dawki produktu Maviret.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia, w tym u pacjentów dializowanych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub nerki

Leczenie przez 12 tygodni było oceniane i jest zalecane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (patrz punkt 5.1). Leczenie przez 16 tygodni należy rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 uprzednio leczonych peg-INF + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna.

Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1

Stosować zalecenia dotyczące dawkowania podane w Tabelach 1 i 2. Zalecenia dotyczące dawkowania leków przeciwvirusowych działających na HIV, patrz punkt 4.5.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 12 kg i nie są dostępne żadne dane.

Produkt Maviret w postaci granulatu powlekanego przeznaczony jest do stosowaniu u dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat o masie ciała od 12 kg do mniej niż 45 kg. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Maviret, granulatu powlekanego w saszetkach w celu uzyskania informacji odnośnie instrukcji dawkowania w zależności od masy ciała. Ponieważ obie postaci mają różne właściwości farmakokinetyczne, tabletki i granulatu powlekanego nie mogą być stosowane

zamiennie. W związku z tym konieczny jest pełny cykl leczenia z zastosowaniem tej samej postaci produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości z jedzeniem i nie rozgryzali, nie rozkruszali ani nie dzielili tabletek, ponieważ może to wpływać na biodostępność substancji czynnych (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi atazanawir, atorwastatyną, symwastatyną, eteksylanem dabigatranu, produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoina i prymidon) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Pacjenci, u których uprzednio stosowany schemat leczenia zawierający inhibitor NS5A i (lub) inhibitor NS3/4A był nieskuteczny

Pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (oraz bardzo ograniczoną liczbę zakażonych wirusem o genotypie 4), u których wcześniejsze leczenie schematami mogącymi powodować oporność na glekaprewir i pibrentaswir było nieskuteczne, oceniano w badaniach MAGELLAN-1 i B16-439 (punkt 5.1). Ryzyko niepowodzenia, jak oczekiwano, było największe u osób narażonych na obydwie klasy leków. Nie ustalono algorytmu uwzględniającego oporności, pozwalającego na przewidzenie ryzyka niepowodzenia leczenia zależnie od oporności wyjściowej. W badaniu MAGELLAN-1, u pacjentów, u których powtórne leczenie z użyciem glekaprewiru i pibrentaswiru było nieskuteczne, na ogół stwierdzano kumulację oporności na obydwie klasy leków. Nie ma dostępnych danych odnośnie powtórnego leczenia pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 2, 3, 5 lub 6. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Podawanie w skojarzeniu z kilkoma innymi produktami leczniczymi wymienionymi w punkcie 4.5 nie jest zalecane.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim, może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, i modyfikować leki przeciwcukrzycowe w razie konieczności. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim.

Laktoza

Produkt Maviret zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ produktu Maviret na inne produkty lecznicze

Glekaprewir i pibrentaswir są inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (*ang.* breast cancer resistance protein, BCRP) i polipeptydu transportującego aniony organiczne (*ang.* organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1/3. Podawanie w skojarzeniu z produktem Maviret może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, które są substratami P-gp (np. eteksylan dabigatranu, digoksyna), BCRP (np. rozuwastatyna) lub OATP1B1/3 (np. atorwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna). Szczególne zalecenia uwzględniające interakcje z wrażliwymi substratami P-gp, BCRP i OATP1B1/3, patrz Tabela 3. W przypadku innych substratów P-gp, BCRP lub OATP1B1/3 może być konieczne dostosowanie dawki.

Glekaprewir i pibrentaswir są słabymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP) 3A, i urydynoglukuronylotransferazy (UGT) 1A1 *in vivo*. Nie obserwowano klinicznie istotnego zwiększenia narażenia na wrażliwe substraty CYP3A (midazolam, felodypina) lub UGT1A1 (raltegrawir), gdy podawano je z produktem Maviret.

Zarówno glekaprewir, jak i pibrentaswir hamują pompę eksportu soli kwasów żółciowych (*ang.* bile salt export pump, BSEP) *in vitro*.

Nie oczekuje się istotnego hamowania CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ podczas leczenia produktem Maviret dojść może do zmian czynności wątroby, zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*ang.* International Normalised Ratio, INR).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Maviret

Stosowanie z silnymi induktorami P-gp/CYP3A

Produkty lecznicze, które są silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoina i prymidon), mogłyby istotnie zmniejszać stężenia glekaprewiru lub pibrentaswiru w osoczu i powodować zmniejszenie leczniczego działania produktu Maviret lub utratę odpowiedzi wirusologicznej. Podawanie takich produktów leczniczych w skojarzeniu z produktem Maviret jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Podawanie produktu Maviret w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami P-gp/CYP3A, może zmniejszać stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (np. okskarbazepina, eslikarbazepina, lumakaftor, kryzotynib). Nie zaleca się podawania w skojarzeniu z umiarkowanymi induktorami (patrz punkt 4.4).

Glekaprewir i pibrentaswir są substratami transporterów błonowych P-gp i (lub) BCRP. Glekaprewir jest również substratem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1/3. Podawanie produktu Maviret jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują P-gp i BCRP (np. cyklosporyna, kobicystat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir) może spowalniać eliminację glekaprewiru i pibrentaswiru i w wyniku tego zwiększać narażenie osoczowe na leki przeciwwirusowe. Produkty lecznicze, które hamują OATP1B1/3 (np. elwitegrawir, cyklosporyna, darunawir, lopinawir) mogą zwiększać ogólnoustrojowe stężenia glekaprewiru.

Ustalone i inne potencjalne interakcje z produktami leczniczymi

W Tabeli 3 przedstawiono wpływ na stężenia produktu Maviret i niektórych często przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, wyrażony jako stosunek średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% przedział ufności). Kierunek strzałki wskazuje kierunek zmiany wartości narażenia (C_{max} , AUC i C_{min}) na glekaprewir, pibrentaswir i podawany jednocześnie produkt leczniczy (\uparrow = zwiększenie (o ponad 25%), \downarrow = zmniejszenie (o ponad 20%), \leftrightarrow = brak zmiany (zmniejszenie równe lub mniejsze niż 20% lub zwiększenie równe lub mniejsze niż 25%)). Lista nie jest zamknięta. Wszystkie badania interakcji przeprowadzono u dorosłych.

Tabela 3. Interakcje między produktem Maviret a innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy (obszar terapeutyczny)/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych	C _{max}	AUC	C _{min}	Komentarz kliniczny
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II					
Losartan 50 mg pojedyncza dawka	↑ losartan	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ losartan kwas karboksylowy	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Walsartan 80 mg pojedyncza dawka (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ walsartan	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWIWARTYMICZNE					
Digoksyna 0,5 mg pojedyncza dawka (Hamowanie P-gp)	↑ digoksyna	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie terapeutycznego stężenia digoksyny.
LEKI PRZECIWIWZAKRZEPOWE					
Eteksylan dabigatranu 150 mg dawka pojedyncza (Hamowanie P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWIWDRGAWKOWE					
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę (Indukcja P-gp/CYP3A)	↓ glekaprewir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zmniejszenia leczniczego działania produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↓ pibrentaswir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenytoina, fenobarbital, prymidon	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				
LEKI PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM					
Ryfampicyna 600 mg dawka pojedyncza (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ glekaprewir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę ^a (Indukcja P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glekaprewir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentaswir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	

PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE ETYNYLOESTRADIOL					
Etynyloestradiol (EE)/ norgestymat 35 µg/250 µg raz na dobę	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Jednoczesne podawanie produktu Maviret z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkt 4.3). Nie jest konieczne dostosowanie dawki, gdy lewonorgestrel, noretyndron lub norgestymat stosowane są jako progestagen o działaniu antykoniecznyjny m.
	↑ norelgestromi n	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/lewonorgestrel 20 µg/100 µg raz na dobę	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia działania lecniczego produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
PRODUKTY ZIOŁOWE					
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcja P-gp/CYP3A)	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia działania lecniczego produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE NA HIV					
Atazanawir + rytonawir 300/100 mg raz na dobę ^b	↑ glekaprewir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Jednoczesne podawanie z atazanawirem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkt 4.3).
	↑ pibrentaswir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunawir + rytonawir 800/100 mg raz na dobę	↑ glekaprewir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem.
	↔ pibrentaswir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	

Efawirenz/emtrycytabin a/ fumaran dizoproksylu tenofowiru 600/200/300 mg raz na dobę	↑ tenofowir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Jednoczesne podawanie z efawirenzem może prowadzić do zmniejszenia działania lecniczego produktu Maviret i nie jest zalecane. Nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji z fumaranem dizoproksylu tenofowiru.
	W ramach tego badania bezpośrednio nie określono ilościowo działania efawirenzu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na glekaprewir i pibrentaswir, ale narażenie na glekaprewir i pibrentaswir było istotnie mniejsze niż w historycznych grupach kontrolnych.				
Elwitegrawir/kobicystat / emtrycytabina/alafenam id tenofowiru (Hamowanie P-gp, BCRP i OATP przez kobicystat, hamowanie OATP przez elwitegrawir)	↔ tenofowir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ glekaprewir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentaswir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	↑ glekaprewir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania.
	↑ pibrentaswir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (Hamowanie UGT1A1)	↑ raltegrawir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE PRZECIWIW HCV					
Sofosbuwir 400 mg dawka pojedyncza (Hamowanie P-gp/BCRP)	↑ sofosbuwir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA					
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorwastatyna	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Jednoczesne podawanie z atorwastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Symwastatyna 5 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ symwastatyna	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ kwas symwastatyny	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	

Lowastatyna 10 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lowastatyna	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Jednoczesne podawanie nie jest zalecane. W razie stosowania, dawka lowastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a pacjentów należy monitorować.
	↑ kwas lowastatyny	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Prawastatyna 10 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ prawastatyna	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka prawastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a dawka rozuwastatyny nie powinna przekraczać 5 mg na dobę.
Rozuwastatyna 5 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, BCRP)	↑ rozuwastatyna	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluwastatyna, Pitawastatyna	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ fluwastatyna i ↑ pitawastatyna				Prawdopodobne są interakcje z fluwastatyną i pitawastatyną. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu. Zaleca się małą dawkę statyny w czasie rozpoczynania leczenia lekiem z grupy DAA.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE					
Cyklosporyna 100 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Nie zaleca się stosowania produktu Maviret u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie cyklosporyny w stałych dawkach > 100 mg na dobę. Jeśli nie można uniknąć takiego stosowania
	↑ pibrentaswir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Cyklosporyna 400 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentaswir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	

					w skojarzeniu, można rozważyć stosowanie, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i prowadzone jest ściśle monitorowanie kliniczne.
Takrolimus 1 mg dawka pojedyncza (Hamowanie CYP3A4 i P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Maviret w skojarzeniu z takrolimusem. Oczekiwane jest zwiększenie narażenia na takrolimus. Dlatego zaleca się monitorowanie działania terapeutycznego takrolimusu i odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu.
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ					
Omeprazol 20 mg raz na dobę (Zwiększenie odczynu pH żołądka)	↓ glekaprewir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg raz na dobę (1 godzina przed śniadaniem)	↓ glekaprewir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg raz na dobę (wieczorem, bez jedzenia)	↓ glekaprewir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	

ANTAGONIŚCI WITAMINY K		
Antagoniści witaminy K	Nie badano.	W przypadku stosowania wszystkich antagonistów witaminy K zaleca się ściśle monitorowanie wartości INR, ponieważ podczas leczenia produktem Maviret dojść może do zmian czynności wątroby.

DAA (*ang.* direct acting antiviral) = lek działający bezpośrednio na wirusy

- Działanie ryfampicyny na glekaprewir i pibrentaswir 24 godziny po podaniu ostatniej dawki ryfampicyny.
- Dotyczy działania atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.
- U zakażonych HCV biorców przeszczepu, którzy otrzymywali cyklosporynę w średniej dawce 100 mg na dobę, narażenie na glekaprewir było 2,4-krotnie większe niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali cyklosporyny.

Wykonano dodatkowe badania interakcji leków dla następujących produktów leczniczych i nie wykazały one klinicznie istotnych interakcji z produktem Maviret: abakawir, amlodypina, buprenorfina, kofeina, dekstrometorfan, dolutegrawir, emtrycytabina, felodypina, lamiwudyna, lamotrygina, metadon, midazolam, nalokson, noretynidron lub inne środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen, ryłpiwiryna, alafenamid tenofowiru i tolbutamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania glekaprewiru lub pibrentaswiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania glekaprewiru lub pibrentaswiru na szczurach i myszach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U królików zaobserwowano toksyczne działanie u matek związane z utratą zarodków i płodów w wyniku stosowania glekaprewiru, co wykluczyło ocenę glekaprewiru u tego gatunku zwierząt przy narażeniu równym ekspozycji klinicznej (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, nie zaleca się stosowania produktu Maviret w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glekaprewir lub pibrentaswir przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie glekaprewiru i pibrentaswiru do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Maviret biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu glekaprewiru i (lub) pibrentaswiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie glekaprewiru lub pibrentaswiru na płodność przy narażeniu większym niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Maviret nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W połączonych badaniach klinicznych fazy 2 i 3 z udziałem pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5, lub 6 otrzymujących produkt Maviret najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) były bóle głowy i uczucie zmęczenia. Ciężkie działania niepożądane (przemijający napad niedokrwienny) wystąpiły u mniej niż 0,1% uczestników leczonych produktem Maviret. Odsetek uczestników leczonych produktem Maviret, którzy ostatecznie zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,1%.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane stwierdzono w badaniach rejestracyjnych fazy 2 i 3 u pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni lub po wprowadzeniu do obrotu. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Maviret

Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Biegunka, nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Nieznana	Świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Często	Astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (w tym pacjenci dializowani) i z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypach 1, 2, 3, 4, 5 lub 6

z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) oceniano w badaniu EXPEDITION-4 (n=104) i EXPEDITION-5 (n=101). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: świąd (17%) i uczucie zmęczenia (12%) w badaniu EXPEDITION-4 oraz świąd (14,9%) w badaniu EXPEDITION-5.

Działania niepożądane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret oceniano u 100 pacjentów dorosłych po przeszczepieniu wątroby lub nerki, z przewlekłym zakażeniem genotypem 1, 2, 3, 4, lub 6 HCV, bez marskości wątroby (MAGELLAN-2). Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów po przeszczepieniu był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów w badaniach fazy 2 i 3. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi u 5% lub więcej pacjentów przyjmujących produkt Maviret przez 12 tygodni były: ból głowy (17%), zmęczenie (16%), nudności (8%) i świąd (7%).

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1 (ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2) był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych zakażonych wyłącznie HCV.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u młodzieży zakażonej GT1-6 HCV określono na podstawie danych z otwartego badania klinicznego 2 i 3 fazy u 47 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat leczonych produktem Maviret przez 8 do 16 tygodni (DORA część 1). Obserwowane działania niepożądane były porównywalne z działaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Maviret u dorosłych.

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej dwa razy większe niż górna granica normy (GGN) zaobserwowano u 1,3% uczestników badań i było ono związane z hamowaniem przez glekaprewir transporterów i metabolizmu bilirubiny. Zwiększenie stężenia bilirubiny było bezobjawowe, przemijające i zwykle występowało we wczesnej fazie leczenia. Było to głównie zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej, i nie wiązało się ze zwiększeniem aktywności ALAT. Hiperbilirubinemię bezpośrednią odnotowano u 0,3% uczestników badań.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami podawanymi zdrowym ochotnikom było 1 200 mg raz na dobę przez 7 dni w przypadku glekaprewiru i 600 mg raz na dobę przez 10 dni w przypadku pibrentaswiru. Bezobjawowe zwiększenie aktywności ALAT w surowicy (> 5x GGN) zaobserwowano u 1 z 70 zdrowych uczestników po podaniu dawek wielokrotnych glekaprewiru (700 mg lub 800 mg) raz na dobę przez ≥ 7 dni. W przypadku przedawkowania, należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności (patrz punkt 4.8). Należy natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Glekaprewiru i pibrentaswiru nie można w istotny sposób usunąć drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP57

Mechanizm działania

Produkt Maviret jest lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym dwie pangenotypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa.

Glekaprewir

Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa.

Pibrentaswir

Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania pibrentaswiru scharakteryzowano na podstawie aktywności przeciwwirusowej w hodowli komórkowej oraz badań mapowania oporności na leki.

Aktywność przeciwwirusowa

Wartości EC₅₀ glekaprewiru i pibrentaswiru wobec pełnej długości lub chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Aktywność glekaprewiru i pibrentaswiru przeciw replikonom HCV o genotypach 1-6 z linii komórkowych

Podtyp HCV	EC ₅₀ glekaprewiru, nM	EC ₅₀ pibrentaswiru, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA (*ang.* not available) = niedostępne

Aktywność glekaprewiru *in vitro* badano również w teście biochemicznym uzyskując podobnie małe wartości IC₅₀ wobec różnych genotypów.

Wartości EC₅₀ glekaprewiru i pibrentaswiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A z izolatów klinicznych przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Aktywność glekaprewiru i pibrentaswiru przeciw przejściowym replikonom zawierającym NS3 lub NS5A z izolatów klinicznych HCV o genotypach 1-6.

Podtyp HCV	Glekaprewir		Pibrentaswir	
	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ , nM (zakres)	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ , nM (zakres)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA (*ang.* not available) = niedostępne

Oporność

W hodowli komórkowej

Podstawienia aminokwasów w NS3 lub NS5A wyselekcjonowanych w hodowli komórkowej lub waznych dla inhibitorów tej klasy zostały fenotypowo scharakteryzowane w replikonach.

Podstawienia ważne dla klasy inhibitorów proteazy HCV w pozycjach 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 lub 170 w NS3 nie miały wpływu na aktywność glekaprewiru. Podstawienia aminokwasów w pozycji 168 w NS3 nie miały wpływu w genotypie 2, lecz niektóre podstawienia w pozycji 168 zmniejszały wrażliwość na glekaprewir nawet 55-krotnie (genotypy 1, 3, 4) lub zmniejszały wrażliwość ponad 100-krotnie (genotyp 6). Niektóre podstawienia w pozycji 156 zmniejszały wrażliwość na glekaprewir (genotypy 1 do 4) ponad 100-krotnie. Podstawienia aminokwasów w pozycji 80 nie zmniejszyły wrażliwości na glekaprewir, z wyjątkiem Q80R w genotypie 3a, co zmniejszyło 21-krotnie wrażliwość na glekaprewir.

Pojedyncze podstawienia, ważne dla klasy inhibitorów NS5A, w pozycjach 24, 28, 30, 31, 58, 92 lub 93 w NS5A w genotypach 1 do 6 nie miały wpływu na aktywność pibrentaswiru. W szczególności, w genotypie 3a podstawienia A30K lub Y93H nie miały wpływu na aktywność pibrentaswiru. Niektóre połączenia podstawień w genotypach 1a i 3a (w tym A30K+Y93H w genotypie 3a) wykazywały zmniejszenie wrażliwości na pibrentaswir. W replikonie genotypu 3b obecność naturalnie występujących polimorfizmów K30 i M31 w NS5A zmniejszała wrażliwość na pibrentaswir 24-krotnie w stosunku do aktywności pibrentaswiru w replikonie genotypu 3a.

W badaniach klinicznych

Badania u uprzednio nieleczonych oraz uprzednio leczonych peginterferonem (pegIFN), rybawiryną (RBV) i (lub) sofosbuwirem pacjentów dorosłych z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

U 22 z około 2 300 pacjentów leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni w rejestracyjnych badaniach klinicznych fazy II i III wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne (u 2 zakażonych wirusem o genotypie 1, 2 zakażonych wirusem o genotypie 2, 18 zakażonych wirusem o genotypie 3).

Z dwóch pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u jednego stwierdzono pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia A156V w NS3 i Q30R/L31M/H58D w NS5A, a u jednego podstawienie Q30R/H58D (podstawienie Y93N było obecne w punkcie początkowym i po leczeniu) w NS5A.

U dwóch pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 nie stwierdzono pojawiających się w związku z leczeniem podstawień w NS3 lub NS5A (polimorfizm M31 w NS5A był obecny w punkcie początkowym i po leczeniu u obydwu pacjentów).

Spośród 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u 11 stwierdzono pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3: Y56H/N, Q80K/R, A156G lub Q168L/R. Podstawienia A166S lub Q168R były obecne w punkcie początkowym i po leczeniu u 5 pacjentów. Pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS5A: M28G, A30G/K, L31F, P58T lub Y93H stwierdzono u 16 pacjentów, a u 13 pacjentów podstawienia A30K (n=9) lub Y93H (n=5) występowały w punkcie początkowym i po leczeniu.

Badania u pacjentów dorosłych z wyrównaną marskością wątroby lub bez wyrównanej marskości wątroby, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami proteazy NS3/4A i (lub) NS5A

U 10 z 113 pacjentów leczonych produktem Maviret w badaniu MAGELLAN-1 przez 12 lub 16 tygodni wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne. Spośród 10 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3: V36A/M, R155K/T, A156G/T/V lub D168A/T stwierdzono u 7 pacjentów. U 5 z 10 pacjentów występowały w punkcie początkowym i po leczeniu połączenia podstawień V36M, Y56H, R155K/T lub D168A/E w NS3. U wszystkich pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, stwierdzono w punkcie początkowym jedno lub więcej podstawień w NS5A: L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecję P32, H58C/D lub Y93H, z dodatkowymi, pojawiającymi się w związku z leczeniem podstawieniami w NS5A: M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D lub Y93H stwierdzonymi u 7 z pacjentów w czasie wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego.

U 13 ze 177 pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV (we wszystkich przypadkach niepowodzenia wirusologicznego było to zakażenie GT1a), uprzednio leczonych inhibitorem NS5A + SOF, leczonych produktem Maviret przez 12 tygodni (9 z 13) lub 16 tygodni (4 z 13) w badaniu B16-439, wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne. Spośród 13 niepowodzeń wirusologicznych u 4 pacjentów zaobserwowano pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3 w czasie wystąpienia niepowodzenia: A156V (n=2) lub R155W + A156G (n=2); u 3 spośród tych 4 pacjentów pojawiły się również podstawienia w Q80K w punkcie początkowym i w czasie wystąpienia niepowodzenia. W przypadku 12 z 13 niepowodzeń wirusologicznych wykryto jeden lub więcej polimorfizmów NS5A w kluczowych pozycjach aminokwasów (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q lub Y93H/N) w punkcie początkowym, a u 10 z 13 pacjentów były obecne dodatkowe podstawienia w NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) w czasie wystąpienia niepowodzenia.

Wpływ początkowego polimorfizmu aminokwasów HCV na odpowiedź na leczenie

Dokonano łącznej analizy leczenia pacjentów dorosłych uprzednio nieleczonych oraz uprzednio leczonych interferonem pegylowanym, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem, którzy otrzymywali produkt Maviret w badaniach klinicznych fazy II i III, w celu zbadania związku między początkowymi polimorfizmami i wynikiem leczenia oraz opisanie podstawień stwierdzonych w przypadkach niepowodzenia wirusologicznego. Początkowe polimorfizmy względem swoistej dla podtypu sekwencji referencyjnej w pozycjach aminokwasów 155, 156 i 168 w NS3 oraz 24, 28, 30, 31, 58, 92 i 93 w NS5A oceniano metodą sekwencjonowania nowej generacji przy 15% progu wykrywalności. Początkowe polimorfizmy w NS3 wykryto u 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) i 2,9% (1/34) pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie odpowiednio 1, 2, 3, 4, 5 i 6. Początkowe polimorfizmy w NS5A wykryto u 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) i 54,1% (20/37) pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie odpowiednio 1, 2, 3, 4, 5 i 6.

Genotyp 1, 2, 4, 5 i 6. Początkowe polimorfizmy w genotypach 1, 2, 4, 5 i 6 nie miały wpływu na wynik leczenia.

Genotyp 3. U pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia (n=313) początkowe polimorfizmy w NS5A (w tym Y93H) lub NS3 nie miały istotnego wpływu na wyniki leczenia. Wszyscy (15/15) pacjenci z początkowo stwierdzonym polimorfizmem Y93H oraz 77% (17/22) pacjentów z A30K w NS5A osiągnęło SVR12. Ogółem w punkcie początkowym, odsetek występowania A30K i Y93H wynosił odpowiednio 7,0% i 4,8%. Ze względu na niewielką częstość występowania A30K (3,0%, 4/132) lub Y93H (3,8%, 5/132), możliwość oceny wpływu początkowych polimorfizmów w NS5A u uprzednio nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i pacjentów uprzednio leczonych była ograniczona.

Oporność krzyżowa

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że większość związanych z opornością podstawień w NS5A w pozycjach aminokwasów 24, 28, 30, 31, 58, 92 lub 93, które są przyczyną oporności na ombitaswir, daklataswir, ledipaswir, elbaswir lub welpataswir pozostaje wrażliwa na pibrentaswir. Niektóre połączenia podstawień w NS5A w tych pozycjach wykazywały zmniejszenie wrażliwości na pibrentaswir. Glekaprewir wykazywał pełną aktywność przeciw związanym z opornością podstawieniom w NS5A, zaś pibrentaswir wykazywał pełną aktywność przeciw związanym z opornością podstawieniom w NS3. Zarówno glekaprewir, jak i pibrentaswir wykazywały pełną aktywność przeciw podstawieniom związanym z opornością na nukleotydowe i nienukleotydowe inhibitory NS5B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W Tabeli 7 przedstawiono badania kliniczne produktu Maviret u pacjentów dorosłych i młodzieży z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6.

Tabela 7. Badania kliniczne produktu Maviret przeprowadzone u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6

Genotyp (GT)	Badanie kliniczne	Schemat badania
Pacjenci TN i PRS-TE bez marskości wątroby		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret przez 8 tygodni (n=351) lub 12 tygodni (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret przez 8 tygodni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) lub placebo (n=100) przez 12 tygodni
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret przez 8 tygodni (n=199) lub 12 tygodni (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret przez 8 tygodni (n=157) lub 12 tygodni (n=233)
		Sofosbuwir + daklataswir przez 12 tygodni (n=115)

	SURVEYOR-2	Maviret przez 8 tygodni (wyłącznie TN, n=29) lub 12 tygodni (n=76) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret przez 12 tygodni (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret przez 8 tygodni (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret przez 12 tygodni (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret przez 8 tygodni (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret przez 8 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=356) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=6)
Pacjenci TN i PRS-TE z marskością wątroby		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret przez 12 tygodni (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret przez 12 tygodni (wyłącznie TN, n=64) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret przez 12 tygodni (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret przez 12 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=157) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret przez 8 tygodni (n=343) (wyłącznie TN)
Pacjenci z PChN stadium 3b, 4 i 5 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret przez 12 tygodni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret przez 8 tygodni (n=84) lub 12 tygodni (n=13) lub 16 tygodni (n=4)
Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorem NS5A i (lub) IP z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret przez 12 tygodni (n=66) lub 16 tygodni (n=47)
GT1	B16-439	Maviret przez 12 tygodni (n=78) lub 16 tygodni (n=78) lub Maviret + RBV przez 12 tygodni (n=21) ^g
Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret przez 8 tygodni (n=137) lub 12 tygodni (n=16)
Pacjenci z przeszczepioną wątrobą lub nerką		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret przez 12 tygodni (n=100)
Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat)		
GT1-6	DORA (część 1) ^a	Maviret przez 8 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=3)

TN (*ang.* treatment-naïve) = uprzednio nieleczeni, PRS-TE (*ang.* PRS treatment-experienced) = uprzednio leczeni (w tym uprzednie leczenie pegIFN (lub IFN) i (lub) RBV i (lub) sofosbuwirem), IP= inhibitor proteazy, PChN = przewlekła choroba nerek.

a. W badaniu ENDURANCE-1 uczestniczyło 33 pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1. W badaniu DORA uczestniczyło 2 pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1.

b. GT2 z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=54) lub 12 tygodni (n=25); GT2 z części 4 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=145).

c. GT3 bez marskości wątroby, z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=29) lub 12 tygodni (n=54); GT3 bez marskości wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=22) lub 16 tygodni (n=22).

d. GT3 z marskością wątroby, z części 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=24) lub 16 tygodni (n=4); GT3 z marskością wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=40) lub 16 tygodni (n=47).

e. GT1, 4 z części 1 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=22); GT1, 4 z części 2 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=47).

f. VOYAGE-1 i VOYAGE-2 były azjatyckimi badaniami regionalnymi.

g. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A (patrz punkt 4.4).

Miana RNA HCV w surowicy oznaczano podczas badań klinicznych przy użyciu testu firmy Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) z dolną granicą kwantyfikacji (LLOQ) wynoszącą 15 IU/ml (z wyjątkiem badań SURVEYOR-1 i SURVEYOR-2, w których użyto testu firmy

Roche COBAS TaqMan opartego na odwrotnej transkrypcji z jednoczesną amplifikacją PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR) (wersja 2.0) z LLOQ wynoszącą 25 IU/ml). Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) definiowana jako miano RNA HCV poniżej LLOQ 12 tygodni po zakończeniu leczenia stanowiła we wszystkich badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy w celu ustalenia odsetka wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

U 2 409 dorosłych uczestników badań z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby), którzy byli uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, mediana wieku wynosiła 53 lata (zakres: 19 do 88); 73,3% nie było uprzednio leczonych; 26,7% było uprzednio leczonych skojarzeniem składającym się z sofosbuwiru, rybawiryny i (lub) peginterferonu; 40,3% miało zakażenie HCV o genotypie 1; 19,8% - HCV o genotypie 2; 27,8% - HCV o genotypie 3; 8,1% - HCV o genotypie 4; 3,4% - HCV o genotypie 5-6; 13,1% było w wieku ≥ 65 lat; mężczyźni stanowili 56,6%; 6,2% było rasy czarnej; 12,3% miało marskość wątroby; 4,3% miało ciężkie zaburzenie czynności nerek lub schyłkową chorobę nerek; 20,0% miało wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m²; 7,7% było jednocześnie zakażonych wirusem HIV-1, a mediana początkowego miana RNA HCV wynosiła 6,2 log₁₀ IU/ml.

Tabela 8. SVR12 u pacjentów dorosłych uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych^a peginterferonem, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem z zakażeniem wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 i 6, którzy otrzymali leczenie o zalecanej czasie trwania (połączone dane z badań klinicznych ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 oraz EXPEDITION-1, 2^b, -4 i 8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby					
8 tygodni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Nawrót ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Inne ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 u pacjentów z marskością wątroby					
8 tygodni	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 tygodni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Nawrót ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Inne ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF (ang. virologic failure) = niepowodzenie wirusologiczne

a. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych PRS (peginterferon/rybawiryna/sofosbuwir) wynosi 26%, 14%, 24%, 0%, oraz 13% odpowiednio dla genotypów 1, 2, 4, 5, i 6. Żaden z uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 5 nie był uprzednio leczony PRS, a 3 uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 6 było uprzednio leczonych PRS.

b. Obejmuje łącznie 154 uczestników z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1, którzy w badaniach ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2 otrzymywali leczenie o zaleconym czasie trwania.

- c. Nawrót jest definiowany jak miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.
- d. W tym uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Spośród zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek włączonych do badania EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) osiągnęło SVR12 i u żadnego nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego.

Badanie kliniczne u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 5 lub 6

ENDURANCE-5,6 było otwartym badaniem klinicznym u 84 pacjentów dorosłych zakażonych GT5 HCV (N=23) lub genotypem 6 (N=61), którzy należeli do grupy TN lub TE-PRS. Pacjenci bez marskości wątroby otrzymywali Maviret przez 8 tygodni, a pacjenci z wyrównaną marskością wątroby otrzymywali Maviret przez 12 tygodni. U 84 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 59 lat (w zakresie od 24 do 79 lat); 27% miało genotyp 5 HCV, 73% miało genotyp 6 HCV; 54% stanowiły kobiety, 30% było rasy białej, 68% stanowili Azjaci; 90% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 11% miało wyrównaną marskość wątroby.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 97,6% (82/84). Odsetek SVR12 wynosił 95,7% (22/23) u pacjentów zakażonych GT5 i 98,4% (60/61) u pacjentów zakażonych GT6. U jednego pacjenta TN bez marskości wątroby zakażonego GT5 doszło do nawrotu, a u jednego pacjenta TN z wyrównaną marskością wątroby zakażonego GT6 wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia.

Pacjenci z marskością wątroby, zakażeni wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 8 tygodni

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Maviret podawanego przez 8 tygodni u uprzednio nieleczonych pacjentów dorosłych z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6, oceniano w jednoramiennym, otwartym badaniu (EXPEDITION-8).

U 280 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 34 do 88); 81,8% miało zakażenie genotypem 1 HCV, 10% miało zakażenie genotypem 2 HCV, 4,6% miało zakażenie genotypem 4 HCV, 0,4% miało zakażenie genotypem 5 HCV; 3,2% miało zakażenie genotypem 6 HCV; mężczyźni stanowili 60%; 9,6% było rasy czarnej.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 98,2% (275/280). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

Pacjenci z zakażeniem wirusem o genotypie 3

Skuteczność produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 3, którzy nie byli uprzednio leczeni lub byli uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryiny i (lub) sofosbuwiru, wykazano w badaniach klinicznych ENDURANCE-3 (uprzednio nieleczeni pacjenci dorośli bez marskości wątroby), EXPEDITION-8 (uprzednio nieleczeni pacjenci dorośli z marskością wątroby) oraz SURVEYOR-2, część 3 (dorośli z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i (lub) uprzednio leczeni).

ENDURANCE-3 było częściowo randomizowanym, otwartym, kontrolowanym substancją aktywną badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3. Uczestnikom badania przydzielono losowo (2:1) leczenie produktem Maviret przez 12 tygodni lub leczenie skojarzone sofosbuwirem i daklataswirem przez 12 tygodni. Następnie, badanie zawierało trzecie ramię (nierandomizowane), w którym stosowano produkt Maviret przez 8 tygodni. EXPEDITION-8 było jednoramiennym, otwartym badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 8 tygodni. SURVEYOR-2, część 3 było otwartym badaniem, które oceniało skuteczność produktu Maviret u uprzednio leczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby przez 16 tygodni. Spośród uprzednio leczonych pacjentów, u 46% (42/91) nieskuteczne było leczenie stosowanym uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir.

Tabela 9. SVR12 u uprzednio nieleczonych, zakażonych wirusem o genotypie 3 pacjentów bez marskości wątroby (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 tygodni N=157	Maviret 12 tygodni N=233	SOF+DCV 12 tygodni N=115
		94,9% (149/157)	95,3% (222/233)
	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia -1,2%; 95% przedział ufności (-5,6% do 3,1%)		
	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia -0,4%; 97,5% przedział ufności (-5,4% do 4,6%)		
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Nawrót ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Inne ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Nawrót jest definiowany jako miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

b. W tym uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

W łącznej analizie leczenia pacjentów dorosłych uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (w tym dane z badań klinicznych fazy II i III), gdzie SVR 12 był oceniany pod kątem obecności polimorfizmu A30K w punkcie początkowym, odsetek pacjentów z początkowym polimorfizmem A30K, którzy osiągnęli odpowiedź SVR12 był niższy u pacjentów leczonych przez 8 tygodni w porównaniu do pacjentów leczonych przez 12 tygodni [odpowiednio 78% (14/18) i 93% (13/14)].

Tabela 10. SVR12 u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 3 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (SURVEYOR-2 część 3 i EXPEDITION-8)

	Uprzednio nieleczeni z marskością wątroby	Uprzednio nieleczeni z marskością wątroby	Uprzednio leczeni z marskością wątroby lub bez marskości wątroby
	Maviret 8 tygodni (N=63)	Maviret 12 tygodni (N=40)	Maviret 16 tygodni (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Nawrót ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Inne ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR w zależności od obecności lub nieobecności marskości wątroby			
Bez marskości wątroby	Nie dotyczy	Nie dotyczy	95,5% (21/22)
Marskość wątroby	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Nawrót jest definiowany jako miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

b. W tym uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Spośród zakażonych wirusem o genotypie 3 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek włączonych do badania EXPEDITION-4, 100% (11/11) osiągnęło SVR12.

Pacjenci z zakażeniem genotypem 3b

Genotyp 3b (GT3b) jest podtypem odnotowanym u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów zakażonych HCV w Chinach i kilku krajach w południowej i południowo-wschodniej Azji, ale rzadko poza tymi regionami. Badania VOYAGE-1 i VOYAGE-2 przeprowadzono w Chinach, Singapurze i Korei Południowej u pacjentów dorosłych z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1-6 bez marskości wątroby (VOYAGE-1) lub z wyrównaną marskością wątroby (VOYAGE-2), uprzednio nieleczonych (*ang.* treatment-naïve, TN) lub leczonych stosowanymi w skojarzeniu interferonem, peginterferonem, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem (*ang.* treatment-experienced to combinations of interferon, peg interferon, ribavirin and/or sofosbuvir, TE-PRS). Wszyscy pacjenci bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby otrzymywali produkt Maviret odpowiednio przez 8 lub 12 tygodni, z wyjątkiem pacjentów z GT3 TE-PRS, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 16 tygodni. Ogólny odsetek SVR12 wynosił odpowiednio 97,2% (352/362) i 99,4% (159/160) w VOYAGE-1 i VOYAGE-2.

Wśród pacjentów z GT3b bez marskości wątroby zaobserwowano liczbowo niższy wskaźnik SVR12 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) u pacjentów TN i 50% (2/4) u pacjentów TE-PRS] w porównaniu z pacjentami z GT3a bez marskości wątroby (92,9% (13/14)). U trzech pacjentów z GT3b TN doszło do nawrotu, a u dwóch pacjentów z GT3b TE-PRS wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia. Wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, ogólny odsetek SVR12 u zakażonych pacjentów z GT3b wynosił 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) u pacjentów TN i 100% (1/1) u pacjentów TE-PRS] i 100% (6/6) u zakażonych pacjentów z GT3a. U jednego pacjenta z GT3b TN doszło do nawrotu.

Ogólny odsetek SVR12 w badaniach klinicznych u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów dorosłych z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

Wśród pacjentów, uprzednio nieleczonych (TN) lub leczonych stosowanymi w skojarzeniu interferonem, peginterferonem, rybawiryną oraz (lub) sofosbuwirem (TE-PRS), którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, ogółem 97,5% (1 395/1 431) osiągnęło SVR12, zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,2% (3/1 431), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,9% (12/1 407).

Spośród pacjentów z grupy TN lub TE-PRS z wyrównaną marskością wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, SVR12 osiągnęło 97,1% (431/444) (wśród nich, SVR12 osiągnęło 97,7% [335/343] pacjentów z grupy TN), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,2% (1/444), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,9% (4/434).

Spośród pacjentów z grupy TN bez marskości wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania 8 tygodni, SVR12 osiągnęło 97,5% (749/768), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,1% (1/768), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,7% (5/755).

U pacjentów z grupy TE-PRS bez marskości wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, SVR12 osiągnęło 98,2% (215/219), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,5% (1/219), a do nawrotu po leczeniu doszło u 1,4% (3/218).

Na skuteczność leczenia nie wpływała obecność występującego jednocześnie zakażenia HIV-1. Odsetek SVR12 u pacjentów z grupy TN lub TE-PRS z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1, leczonych przez 8 lub 12 tygodni (odpowiednio bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby) wynosił 98,2% (165/168) w badaniach ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2. U jednego uczestnika badania wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia (0,6%, 1/168) i u żadnego nie doszło do nawrotu (0%, 0/166).

Badanie kliniczne u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką

MAGELLAN-2 było jednoramiennym, otwartym badaniem klinicznym u 100 pacjentów dorosłych z przeszczepioną wątrobą lub nerką, zarażonych GT1-6 HCV, bez marskości wątroby, którzy przyjmowali produkt Maviret przez 12 tygodni. Badanie obejmowało pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych z powodu HCV peginterferonem w skojarzeniu z rybawiryną i (lub) sofosbuwirem, z wyjątkiem pacjentów zakażonych GT-3, którzy nie byli uprzednio leczeni.

U 100 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 60 lat (w zakresie od 39 do 78 lat); 57% miało genotyp 1 HCV, 13% miało genotyp 2 HCV, 24% miało genotyp 3 HCV, 4% miało genotyp 4 HCV, 2% miało genotyp 6 HCV; 75% stanowili mężczyźni; 8% było rasy czarnej; 66% było uprzednio nieleczonych; żaden pacjent nie miał marskości wątroby i 80% miało początkowo włóknienie na poziomie F0 lub F1; 80% pacjentów miało przeszczepioną wątrobę, a 20% miało przeszczepioną nerkę. Leki immunosupresyjne dozwolone do stosowania w skojarzeniu z produktem Maviret to: cyklosporyna ≤ 100 mg/dobę, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, azatiopryna, kwas mykofenolowy, prednizon i prednizolon.

Ogólny odsetek SVR12 u pacjentów po przeszczepieniu wynosił 98,0% (98/100). Wystąpił jeden nawrót, nie było jednak żadnego przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Badanie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

EXPEDITION-5 było otwartym badaniem klinicznym u 101 pacjentów dorosłych zakażonych GT1-6 HCV, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby i przewlekłą chorobą nerek (PChN) stadium 3b, 4 lub 5. Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni z zastosowaniem skojarzenia peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru otrzymywali produkt Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni zgodnie z zatwierdzonym czasem trwania leczenia.

U 101 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 58 lat (w zakresie od 32 do 87 lat); 53% miało genotyp 1 HCV, 27% miało genotyp 2 HCV, 15% miało genotyp 3 HCV, 4% miało genotyp 4 HCV, 59% stanowili mężczyźni; 73% było rasy białej; 80% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 13% miało marskość wątroby i 65% miało początkowo włóknienie na poziomie F0 lub F1; 7% miało PChN stadium 3b; 17% miało PChN stadium 4 i 76% miało PChN stadium 5 (wszyscy byli dializowani); 84 pacjentów otrzymało 8 tygodni leczenia, 13 pacjentów otrzymało 12 tygodni leczenia, a 4 osoby otrzymały 16 tygodni leczenia.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 97% (98/101). Nie było żadnego przypadku niepowodzenia wirusologicznego.

Trwałość utrzymującej się odpowiedzi wirusologicznej

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym (M13-576) 99,5% (374/376) dorosłych uczestników, którzy osiągnęli SVR12 we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Maviret, utrzymało SVR do ostatniej wizyty kontrolnej (mediana czasu trwania obserwacji: 35,5 miesiąca): 100%, 99,6% i 95,8% uczestników, którzy otrzymywali leczenie produktem Maviret odpowiednio przez 8, 12 i 16 tygodni. Spośród dwóch uczestników, u których nie udało się utrzymać SVR, u jednego wystąpił późny nawrót choroby 390 dni po zakończeniu leczenia produktem Maviret, a u drugiego uczestnika doszło do ponownego zakażenia innym genotypem HCV.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu Maviret uczestniczyło 328 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (13,8% całkowitej liczby uczestników badań). Odsetki odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat były podobne do stwierdzonych u pacjentów w wieku < 65 lat, w różnych leczonych grupach.

Dzieci i młodzież

DORA (część 1) było otwartym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, którzy otrzymywali produkt Maviret w dawce 300 mg/120 mg (trzy tabletki powlekane 100 mg/40 mg) przez 8 i 16 tygodni. Do badania DORA (część 1) włączono 47 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 14 lat (w zakresie od 12 do 17 lat); 79% miało genotyp 1 HCV, 6% miało genotyp 2 HCV, 9% miało genotyp 3 HCV, 6% miało genotyp 4 HCV, 55% stanowiły kobiety; 11% było rasy czarnej; 77% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 23% było wcześniej leczonych interferonem; u 4% występowało jednocześnie zakażenie HIV; nikt nie miał marskości wątroby; średnia masa ciała wynosiła 59 kg (w zakresie od 32 do 109 kg).

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 100% (47/47). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

Aby uzyskać dane z badania klinicznego DORA Część 2, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność zależnego od masy ciała dawkowania produktu Maviret, granulat, przez 8, 12 lub 16 tygodni u 80 dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Maviret, granulat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne składników produktu Maviret przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Właściwości farmakokinetyczne składników produktu Maviret u zdrowych dorosłych osób

	Glekaprewir	Pibrentaswir
Wchłanianie		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Wpływ posiłku (w porównaniu z podaniem na czczo) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Dystrybucja		
% związania z białkami ludzkiego osocza	97,5	> 99,9
Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu	0,57	0,62
Biotransformacja		
Biotransformacja	wtórny	Brak
Eliminacja		
Główna droga eliminacji	Wydalenie z żółcią	Wydalenie z żółcią
t _{1/2} (h) w stanie stacjonarnym	6 - 9	23 – 29
% dawki wydalany w moczu ^c	0,7	0
% dawki wydalany w kale ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat transportera	P-gp, BCRP i OATP1B1/3	P-gp i niewykluczone BCRP

a. Mediana T_{max} po podaniu dawek pojedynczych glekaprewiru i pibrentaswiru u zdrowych osób.

b. Średnie narażenie układowe po podaniu posiłków o umiarkowanej do dużej zawartości tłuszczu.

c. Podanie dawki pojedynczej [¹⁴C]glekaprewiru lub [¹⁴C]pibrentaswiru w badaniach wyznaczania bilansu masy.

d. Metabolity oksydacyjne lub ich produkty uboczne stanowiły 26% dawki radioaktywnej. W osoczu nie stwierdzono metabolitów glekaprewiru.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C bez marskości wątroby, po 3 dniach stosowania w monoterapii glekaprewiru w dawce 300 mg na dobę (N=6) lub pibrentaswiru w dawce 120 mg na dobę (N=8), wartości AUC₂₄ (średnia geometryczna) wynosiły 13 600 ng·h/ml dla glekaprewiru oraz 459 ng·h/ml dla pibrentaswiru. Oszacowanie parametrów farmakokinetycznych przy użyciu farmakokinetycznych modeli populacyjnych zawiera wewnętrzną niepewność wynikającą z nieliniowości dawki i interakcji krzyżowej pomiędzy glekaprewirem i pibrentaswirem. Na podstawie farmakokinetycznych modeli populacyjnych dla produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, wartości AUC₂₄ w stanie stacjonarnym dla glekaprewiru i pibrentaswiru wynosiły odpowiednio 4 800 ng·h/ml i 1 430 ng·h/ml u osób bez marskości wątroby (N=1804) oraz odpowiednio 10 500 ng·h/ml i 1 530 ng·h/ml u osób z marskością wątroby (N=280). W porównaniu do zdrowych osób (N=230), estymacja wartości AUC_{24, ss} była podobna (różnica 10%) dla glekaprewiru i 34% niższa dla pibrentaswiru, u pacjentów bez marskości zakażonych HCV.

Liniowość lub nieliniowość

Wartość AUC glekaprewiru zwiększała się w stopniu większym niż proporcjonalnie do dawki (stosowanie dawki 1 200 mg raz na dobę powodowało narażenie 516 razy większe niż stosowanie dawki 200 mg raz na dobę), co może być związane z wysyceniem transporterów wychwyty i transporterów błonowych.

Wartość AUC pibrentaswiru zwiększała się w stopniu większym niż proporcjonalnie do dawki w związku ze stosowaniem dawek do 120 mg (ponad dziesięciokrotne zwiększenie narażenia w wyniku zastosowania dawki 120 mg raz na dobę w porównaniu do dawki 30 mg raz na dobę), a farmakokinetyka była liniowa, gdy stosowano dawki ≥ 120 mg. Nieliniowe zwiększenie narażenia, gdy stosowano dawki < 120 mg może być związane z wysyceniem transporterów błonowych.

Dostępność biologiczna pibrentaswiru podawanego w skojarzeniu z glekaprewirem jest trzykrotnie większa niż samego pibrentaswiru. Podawanie w skojarzeniu z pibrentaswirem wpływało w mniejszym stopniu na glekaprewir.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Rasa lub pochodzenie etniczne

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego.

Płeć lub masa ciała

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret w zależności od płci lub masy ciała ≥ 45 kg.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów w podeszłym wieku. Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów zakażonych HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (12 do 88 lat), wiek nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na narażenie na glekaprewir lub pibrentaswir.

Dzieci i młodzież

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u dzieci w wieku 12 lat i starszych lub o masie ciała co najmniej 45 kg. Narażenie na glekaprewir i pibrentaswir u młodzieży w wieku od 12 do < 8 lat było porównywalne do narażenia u dorosłych z badań 2 i 3 fazy.

Produkt Maviret jest dostępny w postaci granulatu dla dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat i ważących od 12 kg do mniej niż 45 kg, a jego dawkowanie zależy od masy ciała. Dzieci o masie ciała 45 kg lub większej powinny stosować produkt w postaci tabletek. Ponieważ obie postaci mają różne właściwości farmakokinetyczne, tabletki i granulaty powlekane nie mogą być stosowane zamiennie.

Nie określono farmakokinetyki glekaprewiru i pibrentaswiru u dzieci w wieku <3 lat ani o masie ciała poniżej 12 kg.

Zaburzenia czynności nerek

U niezakażonych HCV pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi, ciężkimi lub schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie byli dializowani, wartości AUC glekaprewiru i pibrentaswiru były większe o $\leq 56\%$ w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. U wymagających dializowania pacjentów niezakażonych HCV wartości AUC glekaprewiru i pibrentaswiru były zbliżone w przypadku zastosowania dializy lub bez zastosowania dializy (różnica $\leq 18\%$). W analizie danych farmakokinetycznych populacji pacjentów zakażonych HCV, wartości AUC większe o 86% w przypadku glekaprewiru i o 54% w przypadku pibrentaswiru obserwowano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u których zastosowano dializę lub nie zastosowano dializy, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Można oczekiwać większych wartości, jeśli uwzględnione zostanie stężenie niezwiązanego leku.

Ogólnie, zmiany w narażeniu na produkt Maviret u zakażonych HCV pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z zastosowaniem dializy lub bez zastosowania dializy nie były klinicznie istotne.

Zaburzenia czynności wątroby

Po zastosowaniu dawki klinicznej, wartość AUC glekaprewiru była 33% wyższa u pacjentów ze stopniem A wg klasyfikacji Childa-Pugha, 100% wyższa u pacjentów ze stopniem B wg klasyfikacji Childa-Pugha oraz zwiększona nawet 11-krotnie u pacjentów ze stopniem C wg klasyfikacji Childa-Pugha, w porównaniu do niezakażonych HCV osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość AUC pibrentaswiru była zbliżona u pacjentów ze stopniem A wg klasyfikacji Childa-Pugha, 26% wyższa u pacjentów ze stopniem B wg klasyfikacji Childa-Pugha i 114% wyższa u pacjentów ze stopniem C wg klasyfikacji Childa-Pugha. Można oczekiwać większych wartości, jeśli uwzględnione zostanie stężenie niezwiązanego leku.

Analiza danych farmakokinetycznych populacji wykazała, że po podaniu produktu Maviret zakażonym HCV pacjentom z wyrównaną marskością wątroby narażenie na glekaprewir było w przybliżeniu dwukrotnie większe, a narażenie na pibrentaswir było zbliżone do stwierdzanego u zakażonych HCV pacjentów bez marskości wątroby. Mechanizm różnic w narażeniu na glekaprewir u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV z marskością wątroby lub bez marskości wątroby jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Glekaprewir i pibrentaswir nie były genotoksyczne w serii testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowych przy użyciu limfocytów z krwi ludzkiej obwodowej i teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości glekaprewiru i pibrentaswiru.

U gryzoni, którym podano nawet największą badaną dawkę, nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia, płodność samic lub samców lub wczesny rozwój zarodków. Narażenie układowe (AUC) na glekaprewir i pibrentaswir było odpowiednio około 63 razy i 102 razy większe od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę.

W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie zaobserwowano działań niepożądanych na rozwój, gdy składniki produktu Maviret podawano osobno w okresie organogenezy, a narażenie było do 53 razy (szczury; glekaprewir) lub 51 i 1,5 razy (odpowiednio u myszy i królików; pibrentaswir) większe niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę produktu Maviret. Działanie toksyczne u matek (brak ląknienia, mniejsza masa ciała i mniejszy przyrost masy ciała) oraz pewnego stopnia działanie toksyczne na zarodki i płody (zwiększenie utraty po zagnieżdżeniu i liczby resorpcji zarodków oraz zmniejszenie średniej masy ciała płodów) wykluczyło możliwość oceny glekaprewiru u królików przy narażeniu klinicznym. Żaden ze związków chemicznych nie wpływał na rozwój w około/pourodzeniowych badaniach nad rozwojem potomstwa u gryzoni, w których u matek układowe narażenie (AUC) na glekaprewir i pibrentaswir było odpowiednio 47 i 74 razy większe niż

narażenie u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Glekaprewir w postaci niezmienionej był głównym składnikiem stwierdzonym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode. Pibrentaswir był jedynym składnikiem stwierdzonym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kopowidon (typ K 28)
Witaminy E (tokoferolu) makrogolobursztynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Glikolu propylenowego monokaprylan (typ II)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaratan

Otoczka:

Hypromeloza 2910 (E464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PE/PCTFE zamknięte folią aluminiową.
Opakowanie zawierające 84 (4 pudełka po 21 tabletek) tabletki powlekane.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1213/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maviret 50 mg/20 mg granulat powlekany, w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 50 mg glekaprewiru i 20 mg pibrentaswiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka granulatu powlekanego zawiera 26 mg laktozy (w postaci jednowodnej) i 4 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat powlekany
Różowe i żółte granulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Maviret w postaci granulatu powlekanego jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dzieci w wieku 3 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem Maviret powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażeniem HCV.

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat i o masie ciała od 12 kg do mniej niż 45 kg

Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) podano w Tabeli 1 i w Tabeli 2. Liczbę saszetek i dawkę w zależności od masy ciała u dzieci przedstawiono w Tabeli 3. Produkt leczniczy z saszetek należy przyjmować jednocześnie, raz na dobę z jedzeniem.

Tabela 1: Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tygodni	8 tygodni

Tabela 2: Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie peg-IFN + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna było nieskuteczne

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

U pacjentów, u których uprzednie leczenie inhibitorem NS3/4A i (lub) inhibitorem NS5A było nieskuteczne, patrz punkt 4.4.

Tabela 3: Zalecana dawka u dzieci w wieku od 3 do poniżej 12 lat

Masa ciała dziecka (kg)	Liczba saşetek raz na dobę (glekaprewir + pibrentaswir)
≥ 12 do < 20 kg	3 saşetki (150 mg + 60 mg)
≥ 20 do < 30 kg	4 saşetki (200 mg + 80 mg)
≥ 30 do < 45 kg	5 saşetek (250 mg + 100 mg)

U dzieci o masie ciała 45 kg lub większej należy stosować dawkę produktu Maviret w postaci tabletek przeznaczoną dla dorosłych. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Maviret, tabletki powlekane w celu uzyskania informacji odnośnie instrukcji dawkowania.

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Maviret, przepisana dawkę należy przyjąć w ciągu 18 godzin od czasu, w którym należało ją przyjąć. Jeśli od czasu, w którym pacjent zwykle przyjmuje produkt Maviret minęło więcej niż 18 godzin, **nie** należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze zgodnie ze schematem dawkowania. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali dawki podwójnej.

Jeśli w ciągu 3 godzin po przyjęciu dawki wystąpią wymioty, należy przyjąć dodatkową dawkę produktu Maviret. Jeśli wymioty wystąpią później niż 3 godziny po przyjęciu dawki, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej dawki produktu Maviret.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia, w tym u pacjentów dializowanych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub nerki

Leczenie przez 12 tygodni było oceniane i jest zalecane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (patrz punkt 5.1). Leczenie przez 16 tygodni należy rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 uprzednio leczonych peg-IFN + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna.

Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1

Stosować zalecenia dotyczące dawkowania podane w Tabelach 1 i 2. Zalecenia dotyczące dawkowania leków przeciwwirusowych działających na HIV, patrz punkt 4.5.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat ani o masie ciała mniejszej niż 12 kg. Dane nie są dostępne. U dzieci o masie ciała 45 kg lub większej należy stosować produkt w postaci tabletek. Ponieważ obie postaci mają różne właściwości farmakokinetyczne, tabletki i granulaty powlekane nie mogą być stosowane zamiennie. W związku z tym konieczny jest pełny cykl leczenia z zastosowaniem tej samej postaci leku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne

- Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali zalecaną dawkę produktu Maviret z jedzeniem raz na dobę.
- Ilością granulatu stanowiącą całkowitą dawkę dobową (całą zawartością wymaganej liczby saszetek w postaci różowych i żółtych granulek) należy posypać niewielką ilość miękkiego pokarmu o małej zawartości wody, który klei się do łyżki i który można połknąć bez rozgryzania (np. masło orzechowe, krem czekoladowo-orzechowy, miękki ser/ser śmietankowy, gęsty dżem lub jogurt grecki).
- Nie należy stosować płynów ani pokarmów, które mogłyby spłynąć albo zsunąć się z łyżki, ponieważ może to spowodować szybkie rozpuszczenie leku i jego mniejszą skuteczność.
- Mieszanie pokarmu i granulatu należy natychmiast połknąć; nie należy kruszyć ani rozgryzać granulek.
- Produktu Maviret w postaci granulatu nie należy podawać przez jelitowe zgłębniki żywieniowe.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi atazanawir, atorwastatyną, symwastatyną, eteksylanem dabigatranu, produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoina i prymidon) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Pacjenci, u których uprzednio stosowany schemat leczenia zawierający inhibitor NS5A i (lub) inhibitor NS3/4A był nieskuteczny

Pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (oraz bardzo ograniczoną liczbę zakażonych wirusem o genotypie 4), u których wcześniejsze leczenie schematami mogącymi powodować oporność na glekaprewir i pibrentaswir było nieskuteczne, oceniano w badaniach MAGELLAN-1 i B16-439 (punkt 5.1). Ryzyko niepowodzenia, jak oczekiwano, było największe u osób narażonych na obydwie klasy leków. Nie ustalono algorytmu uwzględniającego oporności, pozwalającego na przewidzenie ryzyka niepowodzenia leczenia zależnie od oporności wyjściowej. W badaniu MAGELLAN-1, u pacjentów, u których powtórne leczenie z użyciem glekaprewiru i pibrentaswiru było nieskuteczne, na ogół stwierdzano kumulację oporności na obydwie klasy leków. Nie ma dostępnych danych odnośnie powtórnego leczenia pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 2, 3, 5 lub 6. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Podawanie w skojarzeniu z kilkoma innymi produktami leczniczymi wymienionymi w punkcie 4.5 nie jest zalecane.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim, może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, i modyfikować leki przeciwcukrzycowe w razie konieczności. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim.

Laktoza

Produkt Maviret w postaci granulatu zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 4 mg glikolu propylenowego w każdej saszetce.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ produktu Maviret na inne produkty lecznicze

Glekaprewir i pibrentaswir są inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (*ang.* breast cancer resistance protein, BCRP) i polipeptydu transportującego aniony organiczne (*ang.* organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1/3. Podawanie w skojarzeniu z produktem Maviret może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, które są substratami P-gp (np. eteksylan dabigatranu, digoksyna), BCRP (np. rozuwastatyna) lub OATP1B1/3 (np. atorwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna). Szczególne zalecenia uwzględniające interakcje z wrażliwymi substratami P-gp, BCRP i OATP1B1/3, patrz Tabela 4.

W przypadku innych substratów P-gp, BCRP lub OATP1B1/3 może być konieczne dostosowanie dawki.

Glekaprewir i pibrentaswir są słabymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP) 3A, i urydynoglukuronylotransferazy (UGT) 1A1 *in vivo*. Nie obserwowano klinicznie istotnego zwiększenia narażenia na wrażliwe substraty CYP3A (midazolam, felodypina) lub UGT1A1 (raltegrawir), gdy podawano je z produktem Maviret.

Zarówno glekaprewir, jak i pibrentaswir hamują pompę eksportu soli kwasów żółciowych (*ang.* bile salt export pump, BSEP) *in vitro*.

Nie oczekuje się istotnego hamowania CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ podczas leczenia produktem Maviret dojść może do zmian czynności wątroby, zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*ang.* International Normalised Ratio, INR).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Maviret

Stosowanie z silnymi induktorami P-gp/CYP3A

Produkty lecznicze, które są silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoina i prymidon), mogłyby istotnie zmniejszać stężenia glekaprewiru lub pibrentaswiru w osoczu i powodować zmniejszenie leczniczego działania produktu Maviret lub utratę odpowiedzi wirusologicznej. Podawanie takich produktów leczniczych w skojarzeniu z produktem Maviret jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Podawanie produktu Maviret w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi induktorami P-gp/CYP3A, może zmniejszać stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (np. okskarbazepina, eslikarbazepina, lumakaftor, kryzotynib). Nie zaleca się podawania w skojarzeniu z umiarkowanymi induktorami (patrz punkt 4.4).

Glekaprewir i pibrentaswir są substratami transporterów błonowych P-gp i (lub) BCRP. Glekaprewir jest również substratem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1/3. Podawanie produktu Maviret jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują P-gp i BCRP (np. cyklosporyna, kobicystat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, rytonawir) może spowalniać eliminację glekaprewiru i pibrentaswiru i w wyniku tego zwiększać narażenie osoczowe na leki przeciwwirusowe. Produkty lecznicze, które hamują OATP1B1/3 (np. elwitegrawir, cyklosporyna, darunawir, lopinawir) mogą zwiększać ogólnoustrojowe stężenia glekaprewiru.

Ustalane i inne potencjalne interakcje z produktami leczniczymi

W Tabeli 4 przedstawiono wpływ na stężenia produktu Maviret i niektórych często przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, wyrażony jako stosunek średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% przedział ufności). Kierunek strzałki wskazuje kierunek zmiany wartości narażenia (C_{max} , AUC i C_{min}) na glekaprewir, pibrentaswir i podawany jednocześnie produkt leczniczy (\uparrow = zwiększenie (o ponad 25%), \downarrow = zmniejszenie (o ponad 20%), \leftrightarrow = brak zmiany (zmniejszenie równe lub mniejsze niż 20% lub zwiększenie równe lub mniejsze niż 25%). Lista nie jest zamknięta. Wszystkie badania interakcji przeprowadzono u dorosłych.

Tabela 4: Interakcje między produktem Maviret a innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy (obszar terapeutyczny)/ możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych	C _{max}	AUC	C _{min}	Komentarz kliniczny
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II					
Losartan 50 mg pojedyncza dawka	↑ losartan	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ losartan kwas karboksylowy	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Walsartan 80 mg pojedyncza dawka (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ walsartan	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE					
Digoksyna 0,5 mg pojedyncza dawka (Hamowanie P-gp)	↑ digoksyna	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie terapeutycznego stężenia digoksyny.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE					
Eteksylan dabigatranu 150 mg dawka pojedyncza (Hamowanie P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE					
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę (Indukcja P-gp/CYP3A)	↓ glekaprewir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Jednoczesne-stosowanie może prowadzić do zmniejszenia leczniczego działania produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↓ pibrentaswir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenytoina, fenobarbital, prymidon	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				
LEKI PRZECIWMYKOBAKTERIOM					
Ryfampicyna 600 mg dawka pojedyncza (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ glekaprewir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	

Ryfampicyna 600 mg raz na dobę ^a (Indukcja P- gp/BCRP/CYP3A)	↓ glekaprewi r	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasw ir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE ETYNYLOESTRADIOL					
Etynyloestradiol (EE)/norgestymat 35 µg/250 µg raz na dobę	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Jednoczesne podawanie produktu Maviret z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AIAT (patrz punkt 4.3). Nie jest konieczne dostosowanie dawki, gdy lewonorgestrel, noretyndron lub norgestymat stosowane są jako progestagen o działaniu antykoniecznym.
	↑ norelgestro min	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/lewonorgestrel 20 µg/100 µg raz na dobę	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
PRODUKTY ZIOŁOWE					
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcja P-gp/CYP3A)	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia działania lecniczego produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE NA HIV					
Atazanawir + rytonawir 300/100 mg raz na dobę ^b	↑ glekaprewi r	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Jednoczesne podawanie z atazanawirem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AIAT (patrz punkt 4.3).
	↑ pibrentasw ir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunawir + rytonawir 800/100 mg raz na dobę	↑ glekaprewi r	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem.-
	↔ pibrentasw ir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efawirenz/emtrycyt abina/fumaran dizoproksylu tenofowiru 600/200/300 mg raz na dobę	↑ tenofowir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Jednoczesne podawanie z efawirenzem może prowadzić do zmniejszenia działania lecniczego produktu
	W ramach tego badania bezpośrednio nie określono ilościowo działania efawirenzu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na glekaprewir i pibrentaswir, ale				

	narażenie na glekaprewir i pibrentaswir było istotnie mniejsze niż w historycznych grupach kontrolnych.				Maviret i nie jest zalecane. Nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji z fumaranem dizoproksylu tenofowiru.
Elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru (Hamowanie P-gp, BCRP i OATP przez kobicystat, hamowanie OATP przez elwitegrawir)	↔ tenofowir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ glekaprewir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentaswir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	↑ glekaprewir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania.
	↑ pibrentaswir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (Hamowanie UGT1A1)	↑ raltegrawir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE PRZECIWIW HCV					
Sofosbuwir 400 mg dawka pojedyncza (Hamowanie P-gp/BCRP)	↑ sofosbuwir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA					
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorwastatyna	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Jednoczesne podawanie z atorwastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↑ symwastatyna	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ kwas symwastatynowy	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lowastatyna 10 mg raz na dobę	↑ lowastatyna	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Jednoczesne podawanie nie jest

(Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kwas lowastatyny	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	zalecane. W razie stosowania, dawka lowastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a pacjentów należy monitorować.
Prawastatyna 10 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ prawastatyna	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka prawastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a dawka rozuwastatyny nie powinna przekraczać 5 mg na dobę.
Rozuwastatyna 5 mg raz na dobę (Hamowanie OATP1B1/3, BCRP)	↑ rozuwastatyna	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluwastatyna, Pitawastatyna	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ fluwastatyna i ↑ pitawastatyna				Prawdopodobne są interakcje z fluwastatyną i pitawastatyną. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu. Zaleca się małą dawkę statyny w czasie rozpoczynania leczenia lekiem z grupy DAA.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE					
Cyklosporyna 100 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Nie zaleca się stosowania produktu Maviret u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie cyklosporyny w stałych dawkach > 100 mg na dobę. Jeśli nie można uniknąć takiego stosowania w skojarzeniu, można rozważyć stosowanie, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i prowadzone jest ścisłe monitorowanie kliniczne.
	↑ pibrentaswir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Cyklosporyna 400 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentaswir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg dawka pojedyncza	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Maviret w skojarzeniu z takrolimusem.
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	

(Hamowanie CYP3A4 i P-gp)	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	Oczekiwane jest zwiększenie narażenia na takrolimus. Dlatego zaleca się monitorowanie działania terapeutycznego takrolimusu i odpowiednie dostosowanie dawki takrolimusu.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ					
Omeprazol 20 mg raz na dobę (Zwiększenie odczynu pH żołądka)	↓ glekaprewir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg raz na dobę (1 godzina przed śniadaniem)	↓ glekaprewir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg raz na dobę (wieczorem, bez jedzenia)	↓ glekaprewir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
ANTAGONIŚCI WITAMINY K					
Antagoniści witaminy K	Nie badano.				W przypadku stosowania wszystkich antagonistów witaminy K zaleca się ściśle monitorowanie wartości INR, ponieważ podczas leczenia produktem Maviret dojść może do zmian czynności wątroby.

DAA (*ang.* direct acting antiviral) = lek działający bezpośrednio na wirusy

- Działanie ryfampicyny na glekaprewir i pibrentaswir 24 godziny po podaniu ostatniej dawki ryfampicyny.
- Dotyczy działania atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.
- U zakażonych HCV biorców przeszczepu, którzy otrzymywali cyklosporynę w średniej dawce 100 mg na dobę, narażenie na glekaprewir było 2,4-krotnie większe niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali cyklosporyny.

Wykonano dodatkowe badania interakcji leków dla następujących produktów leczniczych i nie wykazały one klinicznie istotnych interakcji z produktem Maviret: abakawir, amlodypina, buprenorfina, kofeina, dekstrometorfan, dolutegrawir, emtrycytabina, felodypina, lamiwudyna, lamotrygina, metadon, midazolam, nalokson, noretynodron lub inne środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen, ryłpiwiryna, alafenamid tenofowiru i tolbutamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania glekaprewiru lub pibrentaswiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania glekaprewiru lub pibrentaswiru na szczurach i myszach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U królików zaobserwowano toksyczne działanie u matek związane z utratą zarodków i płodów w wyniku stosowania glekaprewiru, co wykluczyło ocenę glekaprewiru u tego gatunku zwierząt przy narażeniu równym ekspozycji klinicznej (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, nie zaleca się stosowania produktu Maviret w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glekaprewir lub pibrentaswir przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie glekaprewiru i pibrentaswiru do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Maviret biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu glekaprewiru i (lub) pibrentaswiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie glekaprewiru lub pibrentaswiru na płodność przy narażeniu większym niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Maviret nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W połączonej 2 i 3 fazie badania klinicznego z udziałem pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 otrzymujących produkt Maviret najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) były ból głowy i uczucie zmęczenia. Ciężkie działania niepożądane (przemijający napad niedokrwienny) wystąpiły u mniej niż 0,1% uczestników leczonych produktem Maviret. Odsetek uczestników leczonych produktem Maviret, którzy ostatecznie zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,1%.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane stwierdzono w badaniach rejestracyjnych fazy 2 i 3 u pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni lub po wprowadzeniu do obrotu. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Maviret

Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Biegunka, nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Nieznana	Świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Często	Astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej

Opis wybranych działań niepożądanych*Działania niepożądane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych*

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (w tym pacjenci dializowani) i z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypach 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) oceniano w badaniu EXPEDITION-4 (n=104) i EXPEDITION-5 (n=101). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: świąd (17%) i uczucie zmęczenia (12%) w badaniu EXPEDITION-4 oraz świąd (14,9%) w badaniu EXPEDITION-5.

Działania niepożądane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret oceniano u 100 pacjentów dorosłych po przeszczepieniu wątroby lub nerki z przewlekłym zakażeniem genotypem 1, 2, 3, 4, lub 6 HCV, bez marskości wątroby (MAGELLAN-2). Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów po przeszczepieniu był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów w badaniach fazy 2 i 3. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi u 5% lub więcej pacjentów przyjmujących produkt Maviret przez 12 tygodni były: ból głowy (17%), zmęczenie (16%), nudności (8%) i świąd (7%).

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1 (ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2) był porównywalny z profilem obserwowanym u pacjentów dorosłych zakażonych wyłącznie HCV.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u młodzieży zakażonej GT1-6 HCV określono na podstawie danych z otwartego badania klinicznego 2 i 3 fazy u 47 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat leczonych produktem Maviret w postaci tabletek przez 8 do 16 tygodni (DORA część 1). Obserwowane działania niepożądane były porównywalne z działaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Maviret u dorosłych.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u dzieci w wieku od 3 do mniej niż 12 lat zakażonych GT1-6 HCV określono na podstawie danych z badania klinicznego fazy 2 i 3 prowadzonego metodą otwartej próby u 80 pacjentów w wieku od 3 do < 12 lat leczonych produktem Maviret w postaci granulatu powlekanego w dawce zależnej od masy ciała przez 8, 12 albo 16 tygodni (DORA część 2). Obserwowany wzorzec działań niepożądanych był porównywalny ze wzorcem obserwowanym w badaniach klinicznych produktu Maviret w postaci tabletek powlekanych u młodzieży i dorosłych.

W porównaniu z młodzieżą u dzieci z nieznacznie większą częstością występowały biegunka, nudności i wymioty (działania niepożądane odpowiednio 3,8% wobec 0%, 3,8% wobec 0% i 7,5% wobec 2,1%).

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej dwa razy większe niż górna granica normy (GGN) zaobserwowano u 1,3% uczestników badań i było ono związane z hamowaniem przez glekaprewir transporterów i metabolizmu bilirubiny. Zwiększenie stężenia bilirubiny było bezobjawowe, przemijające i zwykle występowało we wczesnej fazie leczenia. Było to głównie zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej, i nie wiązało się ze zwiększeniem aktywności ALAT. Hiperbilirubinemię bezpośrednią odnotowano u 0,3% uczestników badań.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami podawanymi zdrowym ochotnikom było 1 200 mg raz na dobę przez 7 dni w przypadku glekaprewiru i 600 mg raz na dobę przez 10 dni w przypadku pibrentaswiru. Bezobjawowe zwiększenie aktywności ALAT w surowicy (> 5x GGN) zaobserwowano u 1 z 70 zdrowych uczestników po podaniu dawek wielokrotnych glekaprewiru (700 mg lub 800 mg) raz na dobę przez ≥ 7 dni. W przypadku przedawkowania, należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności (patrz punkt 4.8). Należy natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Glekaprewiru i pibrentaswiru nie można w istotny sposób usunąć drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP57

Mechanizm działania

Produkt Maviret jest lekiem złożonym o ustalonej dawce, zawierającym dwie pangenotypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa.

Glekaprewir

Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa.

Pibrentaswir

Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania pibrentaswiru scharakteryzowano na podstawie aktywności przeciwwirusowej w hodowli komórkowej oraz badań mapowania oporności na leki.

Aktywność przeciwwirusowa

Wartości EC₅₀ glekaprewiru i pibrentaswiru wobec pełnej długości lub chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Aktywność glekaprewiru i pibrentaswiru przeciw replikonom HCV o genotypach 1-6 z linii komórkowych

Podtyp HCV	EC ₅₀ glekaprewiru, nM	EC ₅₀ pibrentaswiru, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA (*ang.* not available) = niedostępne

Aktywność glekaprewiru *in vitro* badano również w teście biochemicznym uzyskując podobnie małe wartości IC₅₀ wobec różnych genotypów.

Wartości EC₅₀ glekaprewiru i pibrentaswiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A z izolatów klinicznych przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Aktywność glekaprewiru i pibrentaswiru przeciw przejściowym replikonom zawierającym NS3 lub NS5A z izolatów klinicznych HCV o genotypach 1-6.

Podtyp HCV	Glekaprewir		Pibrentaswir	
	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ , nM (zakres)	Liczba izolatów klinicznych	Mediana EC ₅₀ , nM (zakres)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA (*ang.* not available) = niedostępne

Oporność

W hodowli komórkowej

Podstawienia aminokwasów w NS3 lub NS5A wyselekcjonowanych w hodowli komórkowej lub ważnych dla inhibitorów tej klasy zostały fenotypowo scharakteryzowane w replikonach.

Podstawienia ważne dla klasy inhibitorów proteazy HCV w pozycjach 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 lub 170 w NS3 nie miały wpływu na aktywność glekaprewiru. Podstawienia aminokwasów w pozycji 168 w NS3 nie miały wpływu w genotypie 2, lecz niektóre podstawienia w pozycji 168 zmniejszały wrażliwość na glekaprewir nawet 55-krotnie (genotypy 1, 3, 4) lub zmniejszały wrażliwość ponad 100-krotnie (genotyp 6). Niektóre podstawienia w pozycji 156 zmniejszały wrażliwość na glekaprewir (genotypy 1 do 4) ponad 100-krotnie. Podstawienia aminokwasów w pozycji 80 nie zmniejszyły wrażliwości na glekaprewir, z wyjątkiem Q80R w genotypie 3a, co zmniejszyło 21-krotnie wrażliwość na glekaprewir.

Pojedyncze podstawienia, ważne dla klasy inhibitorów NS5A, w pozycjach 24, 28, 30, 31, 58, 92 lub 93 w NS5A w genotypach 1 do 6 nie miały wpływu na aktywność pibrentaswiru. W szczególności, w genotypie 3a podstawienia A30K lub Y93H nie miały wpływu na aktywność pibrentaswiru. Niektóre połączenia podstawień w genotypach 1a i 3a (w tym A30K+Y93H w genotypie 3a) wykazywały zmniejszenie wrażliwości na pibrentaswir. W replikonie genotypu 3b obecność naturalnie występujących polimorfizmów K30 i M31 w NS5A zmniejszała wrażliwość na pibrentaswir 24-krotnie w stosunku do aktywności pibrentaswiru w replikonie genotypu 3a.

W badaniach klinicznych

Badania u uprzednio nieleczonych oraz uprzednio leczonych peginterferonem (pegIFN), rybawiryną (RBV) i (lub) sofosbuwirem pacjentów dorosłych z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

U 22 z około 2300 pacjentów dorosłych leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni w rejestracyjnych badaniach klinicznych fazy 2 i 3 wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne (u 2 zakażonych wirusem o genotypie 1, 2 zakażonych wirusem o genotypie 2, 18 zakażonych wirusem o genotypie 3).

Z dwóch pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u jednego stwierdzono pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia A156V w NS3 i Q30R/L31M/H58D w NS5A, a u jednego podstawienie Q30R/H58D (podstawienie Y93N było obecne w punkcie początkowym i po leczeniu) w NS5A.

U dwóch pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 nie stwierdzono pojawiających się w związku z leczeniem podstawień w NS3 lub NS5A (polimorfizm M31 w NS5A był obecny w punkcie początkowym i po leczeniu u obydwu pacjentów).

Spośród 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, u 11 stwierdzono pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3: Y56H/N, Q80K/R, A156G lub Q168L/R. Podstawienia A166S lub Q168R były obecne w punkcie początkowym i po leczeniu u 5 pacjentów. Pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS5A: M28G, A30G/K, L31F, P58T lub Y93H stwierdzono u 16 pacjentów, a u 13 pacjentów podstawienia A30K (n=9) lub Y93H (n=5) występowały w punkcie początkowym i po leczeniu.

Badania u pacjentów dorosłych z wyrównaną marskością wątroby lub bez wyrównanej marskości wątroby, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami proteazy NS3/4A i (lub) NS5A

U 10 z 113 pacjentów leczonych produktem Maviret w badaniu MAGELLAN-1 przez 12 lub 16 tygodni wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne. Spośród 10 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3: V36A/M, R155K/T, A156G/T/V lub D168A/T stwierdzono

u 7 pacjentów. U 5 z 10 pacjentów występowały w punkcie początkowym i po leczeniu połączenia podstawień V36M, Y56H, R155K/T lub D168A/E w NS3. U wszystkich pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne, stwierdzono w punkcie początkowym jedno lub więcej podstawień w NS5A: L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, deleccje P32, H58C/D lub Y93H, z dodatkowymi, pojawiającymi się w związku z leczeniem podstawieniami w NS5A: M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D lub Y93H stwierdzonymi u 7 z pacjentów w czasie wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego.

U 13 ze 177 pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV (we wszystkich przypadkach niepowodzenia wirusologicznego było to zakażenie GT1a), uprzednio leczonych inhibitorem NS5A + SOF, leczonych produktem Maviret przez 12 tygodni (9 z 13) lub 16 tygodni (4 z 13) w badaniu B16-439, wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne. Spośród 13 niepowodzeń wirusologicznych u 4 pacjentów zaobserwowano pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia w NS3 w czasie wystąpienia niepowodzenia: A156V (n=2) lub R155W + A156G (n=2); u 3 spośród tych 4 pacjentów pojawiły się również podstawienia w Q80K w punkcie początkowym i w czasie wystąpienia niepowodzenia. W przypadku 12 z 13 niepowodzeń wirusologicznych wykryto jeden lub więcej polimorfizmów NS5A w kluczowych pozycjach aminokwasów (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q lub Y93H/N) w punkcie początkowym, a u 10 z 13 pacjentów były obecne dodatkowe podstawienia w NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) w czasie wystąpienia niepowodzenia.

Wpływ początkowego polimorfizmu aminokwasów HCV na odpowiedź na leczenie

Dokonano łącznej analizy leczenia pacjentów dorosłych uprzednio nieleczonych oraz uprzednio leczonych interferonem pegylowanym, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem, którzy otrzymywali produkt Maviret w badaniach klinicznych fazy 2 i 3, w celu zbadania związku między początkowymi polimorfizmami i wynikiem leczenia oraz opisanie podstawień stwierdzonych w przypadkach niepowodzenia wirusologicznego. Początkowe polimorfizmy względem swoistej dla podtypu sekwencji referencyjnej w pozycjach aminokwasów 155, 156 i 168 w NS3 oraz 24, 28, 30, 31, 58, 92 i 93 w NS5A oceniano metodą sekwencjonowania nowej generacji przy 15% progu wykrywalności. Początkowe polimorfizmy w NS3 wykryto u 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) i 2,9% (1/34) pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie odpowiednio 1, 2, 3, 4, 5 i 6. Początkowe polimorfizmy w NS5A wykryto u 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) i 54,1% (20/37) pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie odpowiednio 1, 2, 3, 4, 5 i 6.

Genotyp 1, 2, 4, 5 i 6: Początkowe polimorfizmy w genotypach 1, 2, 4, 5 i 6 nie miały wpływu na wynik leczenia.

Genotyp 3: U pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia (n=313) początkowe polimorfizmy w NS5A (w tym Y93H) lub NS3 nie miały istotnego wpływu na wyniki leczenia. Wszyscy (15/15) pacjenci z początkowo stwierdzonym polimorfizmem Y93H oraz 77% (17/22) pacjentów z A30K w NS5A osiągnęło SVR12. Ogółem w punkcie początkowym, odsetek występowania A30K i Y93H wynosił odpowiednio 7,0% i 4,8%. Ze względu na niewielką częstość występowania A30K (3,0%, 4/132) lub Y93H (3,8%, 5/132), możliwość oceny wpływu początkowych polimorfizmów w NS5A u uprzednio nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i pacjentów uprzednio leczonych była ograniczona.

Oporność krzyżowa

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że większość związanych z opornością podstawień w NS5A w pozycjach aminokwasów 24, 28, 30, 31, 58, 92 lub 93, które są przyczyną oporności na ombitaswir, daklataswir, ledipaswir, elbaswir lub welpataswir pozostaje wrażliwa na pibrentaswir. Niektóre połączenia podstawień w NS5A w tych pozycjach wykazywały zmniejszenie wrażliwości na pibrentaswir. Glekaprewir wykazywał pełną aktywność przeciw związanym z opornością podstawieniom w NS5A, zaś pibrentaswir wykazywał pełną aktywność przeciw związanym z opornością podstawieniom w NS3. Zarówno glekaprewir, jak i pibrentaswir wykazywały pełną

aktywność przeciw podstawieniom związanym z opornością na nukleotydydowe i nienukleotydydowe inhibitory NS5B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W Tabeli 8 przedstawiono badania kliniczne produktu Maviret u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6.

Tabela 8: Badania kliniczne produktu Maviret przeprowadzone u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6

Genotyp (GT)	Badanie kliniczne	Schemat badania
Pacjenci TN i PRS-TE bez marskości wątroby		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret przez 8 tygodni (n=351) lub 12 tygodni (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret przez 8 tygodni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) lub placebo (n=100) przez 12 tygodni
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret przez 8 tygodni (n=199) lub 12 tygodni (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret przez 8 tygodni (n=157) lub 12 tygodni (n=233) Sofosbuwir + daklataswir przez 12 tygodni (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret przez 8 tygodni (wyłącznie TN, n=29) lub 12 tygodni (n=76) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret przez 12 tygodni (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret przez 8 tygodni (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret przez 12 tygodni (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret przez 8 tygodni (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret przez 8 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=356) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=6)
Pacjenci TN i PRS-TE z marskością wątroby		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret przez 12 tygodni (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret przez 12 tygodni (wyłącznie TN, n=64) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret przez 12 tygodni (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret przez 12 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=157) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret przez 8 tygodni (n=343) (wyłącznie TN)
Pacjenci z PChN stadium 3b, 4 i 5 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret przez 12 tygodni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret przez 8 tygodni (n=84) lub 12 tygodni (n=13) lub 16 tygodni (n=4)
Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorem NS5A i (lub) IP z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret przez 12 tygodni (n=66) lub 16 tygodni (n=47)
GT1	B16-439	Maviret przez 12 tygodni (n=78) lub 16 tygodni (n=78) lub Maviret + RBV przez 12 tygodni (n=21) ^g
Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret przez 8 tygodni (n=137) lub 12 tygodni (n=16)
Pacjenci z przeszczepioną wątrobą lub nerką		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret przez 12 tygodni (n=100)
Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat)		

GT1-6	DORA (część 1) ^a	Maviret przez 8 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=3)
Dzieci (w wieku od 3 do < 12 lat)		
GT1-6	DORA (część 2) ^a	Maviret przez 8 tygodni (n=78), 12 (n=1) lub 16 tygodni (n=1)

TN (*ang.* treatment-naïve) = uprzednio nieleczeni, PRS-TE (*ang.* PRS treatment-experienced) = uprzednio leczeni (w tym uprzednie leczenie pegIFN (lub IFN) i (lub) RBV i (lub) sofosbuwirem), IP = inhibitor proteazy, PChN = przewlekła choroba nerek.

a. W badaniu ENDURANCE-1 uczestniczyło 33 pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1. W badaniu DORA uczestniczyło 3 pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1.

b. GT2 z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=54) lub 12 tygodni (n=25); GT2 z części 4 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=145).

c. GT3 bez marskości wątroby, z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=29) lub 12 tygodni (n=54); GT3 bez marskości wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=22) lub 16 tygodni (n=22).

d. GT3 z marskością wątroby, z części 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=24) lub 16 tygodni (n=4); GT3 z marskością wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=40) lub 16 tygodni (n=47).

e. GT1, 4 z części 1 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=22); GT1, 4 z części 2 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=47).

f. VOYAGE-1 i VOYAGE-2 były azjatyckimi badaniami regionalnymi.

g. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A (patrz punkt 4.4).

Miana RNA HCV w surowicy oznaczano podczas badań klinicznych przy użyciu testu firmy Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) z dolną granicą kwantyfikacji (LLOQ) wynoszącą 15 IU/ml (z wyjątkiem badań SURVEYOR-1 i SURVEYOR-2, w których użyto testu firmy Roche COBAS TaqMan opartego na odwrotnej transkrypcji z jednoczesną amplifikacją PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR) (wersja 2.0) z LLOQ wynoszącą 25 IU/ml). Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) definiowana jako miano RNA HCV poniżej LLOQ 12 tygodni po zakończeniu leczenia stanowiła we wszystkich badaniach pierwszorzędkowy punkt końcowy w celu ustalenia odsetka wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

U 2409 dorosłych uczestników badań z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby), którzy byli uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, mediana wieku wynosiła 53 lata (zakres: 19 do 88); 73,3% nie było uprzednio leczonych; 26,7% było uprzednio leczonych skojarzeniem składającym się z sofosbuwiru, rybawiryny i (lub) peginterferonu; 40,3% miało zakażenie HCV o genotypie 1; 19,8% - HCV o genotypie 2; 27,8% - HCV o genotypie 3; 8,1% - HCV o genotypie 4; 3,4% - HCV o genotypie 5-6; 13,1% było w wieku ≥ 65 lat; mężczyźni stanowili 56,6%; 6,2% było rasy czarnej; 12,3% miało marskość wątroby; 4,3% miało ciężkie zaburzenie czynności nerek lub schyłkową chorobę nerek; 20,0% miało wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m²; 7,7% było jednocześnie zakażonych wirusem HIV-1, a mediana początkowego miana RNA HCV wynosiła 6,2 log₁₀ IU/ml.

Tabela 9: SVR12 u uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych^a peginterferonem, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem pacjentów dorosłych z zakażeniem wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 i 6, którzy otrzymali leczenie o zalecanej czasie trwania (połączone dane z badań klinicznych ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 oraz EXPEDITION-1, 2^b, -4 i 8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby					
8 tygodni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Nawrót ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Inne ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 u pacjentów z marskością wątroby					
8 tygodni	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 tygodni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Nawrót ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Inne ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF (*ang.* virologic failure) = niepowodzenie wirusologiczne

a. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych PRS (peginterferon/rybawiryna/sofosbuwir) wynosi 26%, 14%, 24%, 0%, oraz 13% odpowiednio dla genotypów 1, 2, 4, 5, i 6. Żaden z uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 5 nie był uprzednio leczony PRS, a 3 uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 6 było uprzednio leczonych PRS.

b. Obejmuje łącznie 154 uczestników z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1, którzy w badaniach ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2 otrzymywali leczenie o zalecanej czasie trwania.

c. Nawrót jest definiowany jak miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

d. W tym uczestnicy, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Spośród zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek włączonych do badania EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) osiągnęło SVR12 i u żadnego nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego.

Badanie kliniczne u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 5 lub 6

ENDURANCE-5,6 było otwartym badaniem klinicznym u 84 pacjentów dorosłych zakażonych GT5 HCV (N=23) lub genotypem 6 (N=61), którzy należeli do grupy TN lub TE-PRS. Pacjenci bez marskości wątroby otrzymywali Maviret przez 8 tygodni, a pacjenci z wyrównaną marskością wątroby otrzymywali Maviret przez 12 tygodni. U 84 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 59 lat (w zakresie od 24 do 79 lat); 27% miało genotyp 5 HCV, 73% miało genotyp 6 HCV; 54% stanowiły kobiety, 30% było rasy białej, 68% stanowili Azjaci; 90% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 11% miało wyrównaną marskość wątroby.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 97,6% (82/84). Odsetek SVR12 wynosił 95,7% (22/23) u pacjentów zakażonych GT5 i 98,4% (60/61) u pacjentów zakażonych GT6. U jednego pacjenta TN bez marskości wątroby zakażonego GT5 doszło do nawrotu, a u jednego pacjenta TN z wyrównaną marskością wątroby zakażonego GT6 wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia.

Pacjenci z marskością wątroby, zakażeni wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 8 tygodni

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Maviret podawanego przez 8 tygodni u uprzednio nieleczonych pacjentów dorosłych z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6, oceniano w jednoramiennym, otwartym badaniu (EXPEDITION-8).

U 280 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres 34 do 88); 81,8% miało zakażenie genotypem 1 HCV, 10% miało zakażenie genotypem 2 HCV, 4,6% miało zakażenie genotypem 4 HCV, 0,4% miało zakażenie genotypem 5 HCV; 3,2% miało zakażenie genotypem 6 HCV; mężczyźni stanowili 60%; 9,6% było rasy czarnej.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 98,2% (275/280). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

Pacjenci z zakażeniem wirusem o genotypie 3

Skuteczność produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 3, którzy nie byli uprzednio leczeni lub byli uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, wykazano w badaniach klinicznych ENDURANCE-3 (uprzednio nieleczeni pacjenci dorośli bez marskości wątroby), EXPEDITION-8 (uprzednio nieleczeni pacjenci dorośli z marskością wątroby) oraz SURVEYOR-2, część 3 (dorośli z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i (lub) uprzednio leczeni).

ENDURANCE-3 było częściowo randomizowanym, otwartym, kontrolowanym substancją aktywną badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3. Uczestnikom badania przydzielono losowo (2:1) leczenie produktem Maviret przez 12 tygodni lub leczenie skojarzone sofosbuwirem i daklataswirem przez 12 tygodni. Następnie, badanie zawierało trzecie ramię (nierandomizowane), w którym stosowano produkt Maviret przez 8 tygodni. EXPEDITION-8 było jednoramiennym, otwartym badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 8 tygodni. SURVEYOR-2, część 3 było otwartym badaniem, które oceniało skuteczność produktu Maviret u uprzednio leczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby przez 16 tygodni. Spośród uprzednio leczonych pacjentów, u 46% (42/91) nieskuteczne było leczenie stosowanym uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir.

Tabela 10: SVR12 u uprzednio nieleczonych, zakażonych wirusem o genotypie 3 pacjentów dorosłych bez marskości wątroby (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 tygodni N=157	Maviret 12 tygodni N=233	SOF+DCV 12 tygodni N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia - 1,2%; 95% przedział ufności (-5,6% do 3,1%)		
	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia -0,4%; 97,5% przedział ufności (-5,4% do 4,6%)		
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Nawrót ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Inne ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Nawrót jest definiowany jako miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

b. W tym uczestnicy, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

W łącznej analizie leczenia pacjentów dorosłych uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (w tym dane z badań klinicznych fazy 2 i 3), gdzie SVR 12 był oceniany pod kątem obecności polimorfizmu A30K w punkcie początkowym, odsetek pacjentów z początkowym polimorfizmem A30K, którzy osiągnęli odpowiedź SVR12 był niższy u pacjentów leczonych przez 8 tygodni w porównaniu do pacjentów leczonych przez 12 tygodni [odpowiednio 78% (14/18) i 93% (13/14)].

Tabela 11: SVR12 u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 3 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (SURVEYOR-2 część 3 i EXPEDITION-8)

	Uprzednio nieleczeni z marskością wątroby	Uprzednio nieleczeni z marskością wątroby	Uprzednio leżeni z marskością wątroby lub bez marskości wątroby
	Maviret 8 tygodni (N=63)	Maviret 12 tygodni (N=40)	Maviret 16 tygodni (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Nawrót ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Inne ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR w zależności od obecności lub nieobecności marskości wątroby			
Bez marskości wątroby	Nie dotyczy	Nie dotyczy	95,5% (21/22)
Marskość wątroby	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Nawrót jest definiowany jako miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

b. W tym uczestnicy, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Spośród zakażonych wirusem o genotypie 3 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek włączonych do badania EXPEDITION-4, 100% (11/11) osiągnęło SVR12.

Pacjenci z zakażeniem genotypem 3b

Genotyp 3b (GT3b) jest podtypem odnotowanym u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów zakażonych HCV w Chinach i kilku krajach w południowej i południowo-wschodniej Azji, ale rzadko poza tymi regionami. Badania VOYAGE-1 i VOYAGE-2 przeprowadzono w Chinach, Singapurze i Korei Południowej u pacjentów dorosłych z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1–6 bez marskości wątroby (VOYAGE-1) lub z wyrównaną marskością wątroby (VOYAGE-2), uprzednio nieleczonych (*ang.* treatment-naïve, TN) lub leczonych stosowanymi w skojarzeniu interferonem, peginterferonem, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem (*ang.* treatment-experienced to combinations of interferon, peg interferon, ribavirin and/or sofosbuvir, TE-PRS). Wszyscy pacjenci bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby otrzymywali produkt Maviret odpowiednio przez 8 lub 12 tygodni, z wyjątkiem pacjentów z GT3 TE-PRS, którzy otrzymywali produkt Maviret przez 16 tygodni. Ogólny odsetek SVR12 wynosił odpowiednio 97,2% (352/362) i 99,4% (159/160) w VOYAGE-1 i VOYAGE-2.

Wśród pacjentów z GT3b bez marskości wątroby zaobserwowano liczbowo niższy wskaźnik SVR12 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) u pacjentów TN i 50% (2/4) u pacjentów TE-PRS] w porównaniu z pacjentami z GT3a bez marskości wątroby (92,9% (13/14)). U trzech pacjentów z GT3b TN doszło do nawrotu, a u dwóch pacjentów z GT3b TE-PRS wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia. Wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, ogólny odsetek SVR12 u zakażonych pacjentów z GT3b wynosił 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) u pacjentów TN i 100% (1/1) u pacjentów TE-PRS] i 100% (6/6) u zakażonych pacjentów z GT3a. U jednego pacjenta z GT3b TN doszło do nawrotu.

Ogólny odsetek SVR12 w badaniach klinicznych u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów dorosłych z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

Wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (TN) lub leczonych stosowanymi w skojarzeniu interferonem, peginterferonem, rybawiryną oraz (lub) sofosbuwirem (TE-PRS), którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, ogółem 97,5% (1 395/1 431) osiągnęło SVR12, zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,2% (3/1 431), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,9% (12/1 407).

Spośród pacjentów z grupy TN lub TE-PRS z wyrównaną marskością wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, SVR12 osiągnęło 97,1% (431/444) (wśród nich, SVR12 osiągnęło 97,7% [335/343] pacjentów z grupy TN), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,2% (1/444), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,9% (4/434).

Spośród pacjentów z grupy TN bez marskości wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania 8 tygodni, SVR12 osiągnęło 97,5% (749/768), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,1% (1/768), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,7% (5/755).

U pacjentów z grupy TE-PRS bez marskości wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanym czasie trwania, SVR12 osiągnęło 98,2% (215/219), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,5% (1/219), a do nawrotu po leczeniu doszło u 1,4% (3/218).

Na skuteczność leczenia nie wpływała obecność występującego jednocześnie zakażenia HIV-1. Odsetek SVR12 u pacjentów z grupy TN lub TE-PRS z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1, leczonych przez 8 lub 12 tygodni (odpowiednio bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby) wynosił 98,2% (165/168) w badaniach ENDURANCE-1 i EXPEDITION-2. U jednego uczestnika badania wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia (0,6%, 1/168) i u żadnego nie doszło do nawrotu (0%, 0/166).

Badanie kliniczne u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką

MAGELLAN-2 było jednoramiennym, otwartym badaniem klinicznym u 100 pacjentów dorosłych z przeszczepioną wątrobą lub nerką, zarażonych GT1-6 HCV, bez marskości wątroby, którzy przyjmowali produkt Maviret przez 12 tygodni. Badanie obejmowało pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych z powodu HCV peginterferonem w skojarzeniu z rybawiryną i (lub) sofosbuwirem, z wyjątkiem pacjentów zakażonych GT-3, którzy nie byli uprzednio leczeni.

U 100 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 60 lat (w zakresie od 39 do 78 lat); 57% miało genotyp 1 HCV, 13% miało genotyp 2 HCV, 24% miało genotyp 3 HCV, 4% miało genotyp 4 HCV, 2% miało genotyp 6 HCV; 75% stanowili mężczyźni; 8% było rasy czarnej; 66% było uprzednio nieleczonych; żaden pacjent nie miał marskości wątroby i 80% miało początkowo włóknienie na poziomie F0 lub F1; 80% pacjentów miało przeszczepioną wątrobę, a 20% miało przeszczepioną nerkę. Leki immunosupresyjne dozwolone do stosowania w skojarzeniu z produktem Maviret to: cyklosporyna ≤ 100 mg/dobę, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, azatiopryna, kwas mykofenolowy, prednizon i prednizolon.

Ogólny odsetek SVR12 u pacjentów po przeszczepieniu wynosił 98,0% (98/100). Wystąpił jeden nawrót, nie było jednak żadnego przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Badanie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

EXPEDITION-5 było otwartym badaniem klinicznym u 101 pacjentów dorosłych zakażonych GT1-6 HCV, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby i przewlekłą chorobą nerek (PChN) stadium 3b, 4 lub 5. Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni z zastosowaniem skojarzenia peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru otrzymywali produkt Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni zgodnie z zatwierdzonym czasem trwania leczenia.

U 101 leczonych pacjentów, mediana wieku wynosiła 58 lat (w zakresie od 32 do 87 lat); 53% miało genotyp 1 HCV, 27% miało genotyp 2 HCV, 15% miało genotyp 3 HCV, 4% miało genotyp 4 HCV, 59% stanowili mężczyźni; 73% było rasy białej; 80% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 13% miało marskość wątroby i 65% miało początkowo włóknienie na poziomie F0 lub F1; 7% miało PChN stadium 3b; 17% miało PChN stadium 4 i 76% miało PChN stadium 5 (wszyscy byli dializowani); 84 pacjentów otrzymało 8 tygodni leczenia, 13 pacjentów otrzymało 12 tygodni leczenia, a 4 osoby otrzymały 16 tygodni leczenia.

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 97% (98/101). Nie było żadnego przypadku niepowodzenia wirusologicznego.

Trwałość utrzymującej się odpowiedzi wirusologicznej

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym (M13-576) 99,5% (374/376) dorosłych uczestników, którzy osiągnęli SVR12 we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Maviret, utrzymało SVR do ostatniej wizyty kontrolnej (mediana czasu trwania obserwacji: 35,5 miesiąca): 100%, 99,6% i 95,8% uczestników, którzy otrzymywali leczenie produktem Maviret odpowiednio przez 8, 12 i 16 tygodni. Wśród dwóch uczestników, u których nie udało się utrzymać SVR, u jednego wystąpił późny nawrót choroby 390 dni po zakończeniu leczenia produktem Maviret, a u drugiego uczestnika doszło do ponownego zakażenia innym genotypem HCV.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu Maviret uczestniczyło 328 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (13,8% całkowitej liczby uczestników badań). Odsetki odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat były podobne do stwierdzonych u pacjentów w wieku <65 lat, w różnych leczonych grupach.

Dzieci i młodzież

Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę produktu Maviret u dzieci w wieku od 3 lat do mniej niż 18 lat wykazano w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby złożonym z dwóch części – badaniu DORA, część 1 i część 2.

W części 1 badania DORA oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Maviret w dawce 300 mg/120 mg (trzy tabletki powlekane 100 mg/40 mg) podawanego przez 8 albo 16 tygodni 47 nastolatkom w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat. Mediana wieku wynosiła 14 lat (w zakresie od 12 do 17 lat); 79% miało genotyp 1 HCV, 6% miało genotyp 2 HCV, 9% miało genotyp 3 HCV, 6% miało genotyp 4 HCV, 55% stanowiły kobiety; 11% było rasy czarnej; 77% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 23% było wcześniej leczonych interferonem; u 4% występowało jednocześnie zakażenie HIV; nikt nie miał marskości wątroby; średnia masa ciała wynosiła 59 kg (w zakresie od 32 do 109 kg).

Ogólny odsetek SVR12 w części 1 badania DORA wynosił 100% (47/47). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

W części 2 badania DORA oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Maviret w postaci granulatu w dawce zależnej od masy ciała podawanego przez 8, 12 albo 16 tygodni u 80 dzieci w wieku od 3 lat do mniej niż 12 lat. 18 pacjentów przyjmowało mniejszą dawkę początkową, a 62 pacjentów przyjmowało ostateczną zalecaną dawkę. Mediana wieku wynosiła 7 lat (zakres: od 3 do 11 lat); 73% było zakażonych HCV o genotypie 1, 3% było zakażonych HCV o genotypie 2, 23% było zakażonych HCV o genotypie 3, 3% było zakażonych HCV o genotypie 4; 55% stanowiły dziewczęta; 6% było rasy czarnej; 97,5% było uprzednio nieleczonych z powodu HCV; 2,5% było wcześniej leczonych interferonem; u 1% występowało jednocześnie zakażenie HIV; u żadnego pacjenta nie występowała marskość wątroby; średnia masa ciała wynosiła 26 kg (zakres: 13 do 44 kg).

Ogólny odsetek SVR12 w części 2 badania DORA u pacjentów, którzy przyjmowali ostateczną zalecaną dawkę, wynosił 98,4% (61/62). U żadnego z pacjentów przyjmujących ostateczną zalecaną dawkę nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne. Niepowodzenie wirusologiczne wystąpiło u jednego dziewięcioletniego dziecka zakażonego HCV o genotypie 3b, które przyjmowało mniejszą dawkę początkową. U tego dziecka w punkcie początkowym występowały podstawienia K30R i V31M w NS5A, a w związku z leczeniem pojawiło się również podstawienie Y93H; nie stwierdzono żadnych podstawień w punkcie początkowym ani związanych z leczeniem w NS3.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne składników produktu Maviret przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Właściwości farmakokinetyczne składników produktu Maviret u zdrowych osób

	Glekaprewir	Pibrentaswir
Wchłanianie		
T _{max} (h) ^a w przypadku tabletek	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a w przypadku granulatu	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Wpływ posiłku (w porównaniu z podaniem na czczo) ^b u dorosłych w przypadku tabletek	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Wpływ posiłku (w porównaniu z podaniem na czczo) ^b w przypadku granulatu	↑ 131 – 168%	↑ 56 – 115%

Dystrybucja		
% związania z białkami ludzkiego osocza	97,5	> 99,9
Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu	0,57	0,62
Biotransformacja		
Biotransformacja	Wtórny	Brak
Eliminacja		
Główna droga eliminacji	Wydalenie z żółcią	Wydalenie z żółcią
t _{1/2} (h) w stanie stacjonarnym	6 - 9	23 – 29
% dawki wydany w moczu ^c	0,7	0
% dawki wydany w kale ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat transportera	P-gp, BCRP i OATP1B1/3	P-gp i niewykluczone BCRP

- Mediana T_{max} po podaniu dawek pojedynczych glekaprewiru i pibrentaswiru u zdrowych osób.
- Średnie narażenie układowe po podaniu posiłków o umiarkowanej do dużej zawartości tłuszczu.
- Podanie dawki pojedynczej [¹⁴C]glekaprewiru lub [¹⁴C]pibrentaswiru w badaniach wyznaczania bilansu masy.
- Metabolity oksydacyjne lub ich produkty uboczne stanowiły 26% dawki radioaktywnej. W osoczu nie stwierdzono metabolitów glekaprewiru.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C bez marskości wątroby po 3 dniach stosowania w monoterapii glekaprewiru w dawce 300 mg na dobę (N=6) lub pibrentaswiru w dawce 120 mg na dobę (N=8), wartości AUC₂₄ (średnia geometryczna) wynosiły 13 600 ng·h/ml dla glekaprewiru oraz 459 ng·h/ml dla pibrentaswiru. Oszacowanie parametrów farmakokinetycznych przy użyciu farmakokinetycznych modeli populacyjnych zawiera wewnętrzną niepewność wynikającą z nieliniowości dawki i interakcji krzyżowej pomiędzy glekaprewirem i pibrentaswirem. Na podstawie farmakokinetycznych modeli populacyjnych dla produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, wartości AUC₂₄ w stanie stacjonarnym dla glekaprewiru i pibrentaswiru wynosiły odpowiednio 4 800 ng·h/ml i 1 430 ng·h/ml u osób bez marskości wątroby (N=1 804) oraz odpowiednio 10 500 ng·h/ml i 1 530 ng·h/ml u osób z marskością wątroby (N=280). W porównaniu do zdrowych osób (N=230), estymacja wartości AUC_{24, ss} była podobna (różnica 10%) dla glekaprewiru i 34% niższa dla pibrentaswiru, u pacjentów bez marskości zakażonych HCV.

Liniowość lub nieliniowość

Wartość AUC glekaprewiru zwiększała się w stopniu większym niż proporcjonalnie do dawki (stosowanie dawki 1 200 mg raz na dobę powodowało narażenie 516 razy większe niż stosowanie dawki 200 mg raz na dobę), co może być związane z wysyceniem transporterów wychwyty i transporterów błonowych.

Wartość AUC pibrentaswiru zwiększała się w stopniu większym niż proporcjonalnie do dawki w związku ze stosowaniem dawek do 120 mg (ponad dziesięciokrotne-zwiększenie narażenia w wyniku zastosowania dawki 120 mg raz na dobę w porównaniu do dawki 30 mg raz na dobę), a farmakokinetyka była liniowa, gdy stosowano dawki ≥ 120 mg. Nieliniowe zwiększenie narażenia, gdy stosowano dawki < 120 mg może być związane z wysyceniem transporterów błonowych.

Dostępność biologiczna pibrentaswiru podawanego w skojarzeniu z glekaprewirem jest trzykrotnie większa niż samego pibrentaswiru. Podawanie w skojarzeniu z pibrentaswirem wpływało w mniejszym stopniu na glekaprewir.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Rasa lub pochodzenie etniczne

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego.

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret w zależności od płci.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u pacjentów w podeszłym wieku. Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów zakażonych HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (12 do 88 lat), wiek nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na narażenie na glekaprewir lub pibrentaswir.

Dzieci i młodzież

W przypadku stosowania zalecanych dawek zależnych od masy ciała pacjenta ekspozycja na glekaprewir i pibrentaswir u dzieci w wieku od 3 do < 12 lat mieściła się w zakresie skutecznej ekspozycji dla osób dorosłych określonym w badaniach fazy 2/3. Produkt Maviret jest dostępny w postaci tabletek dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat lub o masie ciała powyżej 45 kg. Nie badano stosowania granulatu u dzieci w wieku powyżej 12 lat. Tabletek i granulatu powlekanego nie można stosować zamiennie. Nie określono farmakokinetyki glekaprewiru i pibrentaswiru u dzieci w wieku < 3 lat ani o masie ciała poniżej 12 kg.

Zaburzenia czynności nerek

U niezakażonych HCV pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi, ciężkimi lub schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie byli dializowani, wartości AUC glekaprewiru i pibrentaswiru były większe o $\leq 56\%$ w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. U wymagających dializowania pacjentów niezakażonych HCV wartości AUC glekaprewiru i pibrentaswiru były zbliżone w przypadku zastosowania dializy lub bez zastosowania dializy (różnica $\leq 18\%$). W analizie danych farmakokinetycznych populacji pacjentów zakażonych HCV, wartości AUC większe o 86% w przypadku glekaprewiru i o 54% w przypadku pibrentaswiru obserwowano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u których zastosowano dializę lub nie zastosowano dializy, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Można oczekiwać większych wartości, jeśli uwzględnione zostanie stężenie niezwiązanego leku.

Ogólnie, zmiany w narażeniu na produkt Maviret u zakażonych HCV pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z zastosowaniem dializy lub bez zastosowania dializy nie były klinicznie istotne.

Zaburzenia czynności wątroby

Po zastosowaniu dawki klinicznej wartość AUC glekaprewiru była 33% wyższa u pacjentów ze stopniem A wg klasyfikacji Childa-Pugha, 100% wyższa u pacjentów ze stopniem B wg klasyfikacji Childa-Pugha oraz zwiększona nawet 11-krotnie u pacjentów ze stopniem C wg klasyfikacji Childa-Pugha, w porównaniu do niezakażonych HCV osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość AUC pibrentaswiru była zbliżona u pacjentów ze stopniem A wg klasyfikacji Childa-Pugha, 26% wyższa u pacjentów ze stopniem B wg klasyfikacji Childa-Pugha i 114% wyższa u pacjentów ze stopniem C wg klasyfikacji Childa-Pugha. Można oczekiwać większych wartości, jeśli uwzględnione zostanie stężenie niezwiązanego leku.

Analiza danych farmakokinetycznych populacji wykazała, że po podaniu produktu Maviret zakażonym HCV pacjentom z wyrównaną marskością wątroby narażenie na glekaprewir było w przybliżeniu 2-większe, a narażenie na pibrentaswir było zbliżone do stwierdzanego u zakażonych HCV pacjentów bez marskości wątroby.- Mechanizm różnic w narażeniu na glekaprewir u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV z marskością wątroby lub bez marskości wątroby jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Glekaprewir i pibrentaswir nie były genotoksyczne w serii testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowych przy użyciu limfocytów z krwi ludzkiej obwodowej i teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości glekaprewiru i pibrentaswiru.

U gryzoni, którym podano nawet największą badaną dawkę, nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia, płodność samic lub samców lub wczesny rozwój zarodków. Narażenie układowe (AUC) na glekaprewir i pibrentaswir było odpowiednio około 63 razy i 102 razy większe od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę.

W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt nie zaobserwowano działań niepożądanych na rozwój, gdy składniki produktu Maviret podawano osobno w okresie organogenezy, a narażenie było do 53 razy (szczury; glekaprewir) lub 51 i 1,5 razy (odpowiednio u myszy i królików; pibrentaswir) większe niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę produktu Maviret. Działanie toksyczne u matek (brak łąknienia, mniejsza masa ciała i mniejszy przyrost masy ciała) oraz pewnego stopnia działanie toksyczne na zarodki i płody (zwiększenie utraty po zagnieżdzeniu i liczby resorpcji zarodków oraz zmniejszenie średniej masy ciała płodów) wykluczyło możliwość oceny glekaprewiru u królików przy narażeniu klinicznym. Żaden ze związków chemicznych nie wpływał na rozwój w około/pourodzeniowych badaniach nad rozwojem potomstwa u gryzoni, w których u matek układowe narażenie (AUC) na glekaprewir i pibrentaswir było odpowiednio 47 i 74 razy większe niż narażenie u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Glekaprewir w postaci niezmięnionej był głównym składnikiem stwierdzonym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode. Pibrentaswir był jedynym składnikiem stwierdzonym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń granulatu

Kopowidon

Tokofersolan

Glikolu propylenowego monokaprylan

Krzemionka koloidalna

Kroskarmeloza sodowa (wyłącznie w granulkach zawierających glekaprewir)

Sodu stearylofumarat

Otoczka granulatu

Hypromeloza (E464)

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek

Makrogol

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Maviret w postaci granulatu powlekanego jest dostarczany w saszetkach foliowych z tereftalanu polietylenu (PET)/aluminium/polietylenu w pudełkach tekturowych. Każde pudełko tekturowe zawiera 28 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1213/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii tabletek powlekanych

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

lub

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii granulatu powlekanego w saszetkach

Abbvie S.r.L.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (*ang.* Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang.* Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane
glekaprewir/pibrentaswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

84 (4 x 21) tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1213/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

maviret 100 mg/40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane
glekaprewir/pibrentaswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Należy przyjmować wszystkie 3 tabletki z 1 blistra raz na dobę z jedzeniem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1213/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

maviret 100 mg/40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maviret 100 mg/40 mg tabletki
glekaprewir/pibrentaswir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maviret 50 mg/20 mg granulat powlekany, w saszetce
glekaprewir/pibrentaswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera 50 mg glekaprewiru i 20 mg pibrentaswiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę i glikol propylenowy. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

granulat powlekany

28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. WARUNKI PRZECHOWYWANIA SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI
DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB
POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1213/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

maviret 50 mg/20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Maviret 50 mg/20 mg granulat powlekany, w saszetce
glekaprewir/pibrentaswir
podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

AbbVie (logo firmy)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane glekaprewir/pibrentaswir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Maviret i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Maviret
3. Jak przyjmować lek Maviret
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Maviret
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Maviret i w jakim celu się go stosuje

Maviret jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu dorosłych i dzieci (w wieku 3 lat i starszych) z długotrwałym (przewlekłym) zapaleniem wątroby typu C. Jest to choroba zakaźna, która atakuje wątrobę, wywołana przez wirus zapalenia wątroby typu C. Maviret zawiera substancje czynne glekaprewir i pibrentaswir.

Maviret hamuje namnażanie się wirusa zapalenia wątroby typu C i zakażanie tym wirusem nowych komórek. Pozwala to na eliminację wirusa z organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Maviret

Kiedy nie przyjmować leku Maviret:

- jeśli pacjent ma uczulenie na glekaprewir, pibrentaswir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia wątroby, inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C.
- jeśli pacjent przyjmuje leki wymienione poniżej:
 - atazanawir (na zakażenie HIV)
 - atorwastatyna lub symwastatyna (w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
 - karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon (zazwyczaj stosowane w padaczce)
 - eteksylan dabigatranu (w celu zapobiegania zakrzepom krwi)
 - leki zawierające etynyloestradiol (takie jak środki antykoncepcyjne, w tym pierścienie dopochwowe, systemy transdermalne, plastry i tabletki)
 - ryfampicyna (na zakażenia)
 - dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (preparat roślinny stosowany w łagodnej depresji).

Nie stosować leku Maviret, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W razie jakichkolwiek wątpliwości przed rozpoczęciem stosowania leku Maviret należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Maviret należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- ma inną chorobę wątroby niż wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- aktualnie lub wcześniej miał zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta,
- choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Maviret może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy.
U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Maviret wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Badania krwi

Lekarz zleci badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Maviret. Są one wykonywane, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, czy pacjent powinien przyjmować lek Maviret i jak długo,
- stwierdzić, czy leczenie jest skuteczne i czy u pacjenta nie występuje już wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 12 kg. Nie badano dotąd stosowania leku Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 12 kg.

Lek Maviret a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Maviret, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z leków wymienionych w tabeli poniżej. Może być potrzebna zmiana ich dawki.

Leki, o których należy koniecznie powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Maviret	
Lek	Cel stosowania leku
cyklosporyna, takrolimus	hamowanie układu odpornościowego
darunawir, efawirenz, lopinawir, rytonawir	zakażenie HIV
digoksyna	choroby serca
fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna	zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi
warfaryna i inne podobne leki*	zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi

* Lekarz może częściej zlecać pacjentowi badania krwi, aby sprawdzić czy krzepliwość krwi jest prawidłowa.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewny), należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce przed przyjęciem leku Maviret.

Ciąża i antykoncepcja

Skutki stosowania leku Maviret w czasie ciąży nie są znane. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku, ponieważ nie zaleca się stosowania leku Maviret w okresie ciąży. Środków antykoncepcyjnych, które zawierają etynyloestradiol, nie wolno stosować podczas przyjmowania leku Maviret.

Karmienie piersią

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Maviret, należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy dwie substancje czynne leku Maviret przenikają do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Maviret nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub używania narzędzi, lub obsługiwanie maszyn.

Maviret zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Maviret zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Maviret

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz poinformuje pacjenta jak długo powinien przyjmować lek Maviret. Maviret, tabletki jest przeznaczony dla dorosłych, dzieci w wieku 12 lat i starszych lub dzieci o masie ciała 45 kg lub większej. Maviret, granulat powlekany jest przeznaczony dla dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat i o masie ciała od 12 kg do mniej niż 45 kg.

Ile leku należy przyjmować

Zalecana dawka u dorosłych, dzieci w wieku 12 lat i starszych lub dzieci o masie ciała co najmniej 45 kg to trzy tabletki leku Maviret 100 mg/40 mg, przyjmowane jednocześnie, raz na dobę. Trzy tabletki w jednym blisterze stanowią dawkę dobową.

Jak przyjmować lek

- Tabletki należy przyjmować z jedzeniem.
- Tabletki połykać w całości.
- Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletek, ponieważ może to wpływać na ilość leku Maviret we krwi.

Jeśli po przyjęciu leku Maviret u pacjenta wystąpią wymioty, może to wpłynąć na ilość leku Maviret we krwi i powodować zmniejszenie skuteczności leku Maviret.

- Jeśli wymioty wystąpią **wcześniej niż 3 godziny** po przyjęciu leku Maviret, należy przyjąć jeszcze jedną dawkę.
- Jeśli wymioty wystąpią **później niż 3 godziny** po przyjęciu leku Maviret, nie ma potrzeby przyjmowania jeszcze jednej dawki przed przyjęciem kolejnej dawki o zwykłej porze.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Maviret

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać lekarzowi, co zostało przyjęte.

Pominięcie przyjęcia leku Maviret

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę, należy ustalić ile czasu upłynęło od ustalonej pory, w której powinien przyjąć dawkę leku Maviret:

- Jeśli pacjent stwierdzi, że od zwykłej pory przyjęcia leku Maviret upłynęło **nie więcej niż 18 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę leku. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

- Jeśli pacjent stwierdzi, że od zwykłej pory przyjęcia leku Maviret upłynęło **18 lub więcej godzin**, należy poczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy o tym powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często: występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- uczucie dużego zmęczenia
- ból głowy

Często: występuje u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- nudności
- biegunka
- uczucie osłabienia lub braku energii (astenia)
- zwiększone stężenie bilirubiny w laboratoryjnym badaniu czynności wątroby

Niezbyt często: występuje u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- obrzęk twarzy, warg, języka, gardła, brzucha, rąk lub nóg

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Maviret**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Maviret

- Substancjami czynnymi leku są glekaprewir i pibrentaswir. Każda tabletkę zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru.
- Pozostałe składniki to:
 - rdzeń tabletki: kopowidon (typ K 28), witaminy E makrogolobursztynian, krzemionka koloidalna bezwodna, glikolu propylenowego monokaprylan (typ II), kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarat.
 - otoczka tabletki: hypromeloza (E464), laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, żelaza tlenek czerwony (E172).

Lek Maviret zawiera laktozę i sól. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Maviret i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Maviret są różowe, podłużne, wypukłe po obu stronach, powlekane (tabletki), o wymiarach 18,8 mm x 10,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „NXT” po jednej stronie.

Tabletki leku Maviret są pakowane w blistry foliowe zawierające 3 tabletki każdy. Lek Maviret jest dostępny w opakowaniach zawierających 84 tabletki (4 pudełka tekturowe po 21 tabletek powlekanych każde).

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braila>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersję audio>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Maviret 50 mg/20 mg granulat powlekany, w saszetce glekaprewir/pibrentaswir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określone mu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Maviret i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem u dziecka leku Maviret
3. Jak przyjmować lek Maviret
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Maviret
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia leku

1. Co to jest lek Maviret i w jakim celu się go stosuje

Maviret jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i starszych z długotrwałym (przewlekłym) zapaleniem wątroby typu C. Jest to choroba zakaźna, która atakuje wątrobę, wywołana przez wirus zapalenia wątroby typu C. Maviret zawiera substancje czynne glekaprewir i pibrentaswir.

Maviret hamuje namnażanie się wirusa zapalenia wątroby typu C i zakażanie tym wirusem nowych komórek. Pozwala to na eliminację wirusa z organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem u dziecka leku Maviret

Kiedy nie podawać leku Maviret:

- jeśli dziecko ma uczulenie na glekaprewir, pibrentaswir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli dziecko ma ciężkie zaburzenia wątroby inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C;
- jeśli dziecko przyjmuje leki wymienione poniżej:
 - atazanawir (na zakażenie HIV)
 - atorwastatyna lub symwastatyna (w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
 - karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon (zazwyczaj stosowane w padaczce)
 - eteksylan dabigatranu (w celu zapobiegania zakrzepom krwi)
 - leki zawierające etynyloestradiol (takie jak środki antykoncepcyjne, w tym pierścienie dopochwowe, systemy transdermalne, plastry i tabletki)
 - ryfampicyna (na zakażenia)
 - dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (preparat roślinny stosowany w łagodnej depresji).

Nie podawać dziecku leku Maviret, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy dziecka. W razie jakichkolwiek wątpliwości przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Maviret należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Maviret należy omówić to z jego lekarzem lub farmaceutą, jeśli dziecko:

- ma inną chorobę wątroby niż wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- aktualnie lub wcześniej miał zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta,
- choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Maviret może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy u dziecka. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Maviret wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Badania krwi

Lekarz dziecka zleci badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Maviret. Są one wykonywane, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, czy dziecko powinno przyjmować lek Maviret i jak długo.
- stwierdzić, czy leczenie jest skuteczne i czy u dziecka nie występuje już wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat ani dzieciom o masie ciała poniżej 12 kg. Nie badano dotychczas stosowania leku Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat ani o masie ciała poniżej 12 kg.

Lek Maviret a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku.

Przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Maviret należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli dziecko przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych w tabeli poniżej. Może być potrzebna zmiana dawki tych leków przez lekarza.

Leki, o których należy koniecznie powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Maviret	
Lek	Cel stosowania leku
cyklosporyna, takrolimus	hamowanie układu odpornościowego
darunawir, efawirenz, lopinawir, rytonawir	zakażenie HIV
digoksyna	choroby serca
fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna	zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi
warfaryna i inne podobne leki*	zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi

*Lekarz może częściej zlecać badania krwi, aby sprawdzić czy krzepliwość krwi u dziecka jest prawidłowa.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy dziecka (lub rodzic nie jest tego pewny), należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed podaniem dziecku leku Maviret.

Maviret zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, rodzic powinien skontaktować się z lekarzem przed podaniem tego leku dziecku.

Lek Maviret zawiera glikol propylenowy

Lek zawiera 4 mg glikolu propylenowego w każdej saszetce.

Lek Maviret zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Maviret

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Maviret granulaty powlekane jest przeznaczony dla dzieci w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat o masie ciała od 12 kg do mniej niż 45 kg. Maviret, tabletki jest przeznaczony dla dorosłych, dzieci w wieku 12 lat i starszych lub dzieci o masie ciała 45 kg lub większej.

Lekarz poinformuje rodzica, jak długo dziecko powinno przyjmować lek Maviret.

Ile leku należy przyjmować

Zalecana dawka u dzieci w wieku od 3 do poniżej 12 lat zależy od masy ciała, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w tabeli poniżej.

Masa ciała dziecka (kg)	Liczba saszetek raz na dobę
Od 12 do mniej niż 20 kg	3 saszetki
Od 20 do mniej niż 30 kg	4 saszetki
Od 30 do mniej niż 45 kg	5 saszetek

W przypadku dzieci o masie ciała 45 kg lub większej należy omówić z lekarzem podawanie leku Maviret w postaci tabletek.

Jak przyjmować lek Maviret

- Lek Maviret należy podawać raz na dobę bezpośrednio przed spożyciem albo bezpośrednio po spożyciu przekąski lub posiłku.
- Należy wymieszać cały granulaty zawarty w saszetce z niewielką ilością zalecanego pokarmu i połknąć. Granulaty nie należy kruszyć ani żuć (lista zalecanych pokarmów znajduje się w Instrukcji użycia).
- Nie podawać leku Maviret w postaci granulatu przez zgłębnik żywieniowy.

Jeśli po przyjęciu leku Maviret u dziecka wystąpią wymioty, może to wpłynąć na ilość leku Maviret we krwi i powodować zmniejszenie skuteczności leku Maviret.

- Jeśli wymioty wystąpią **wcześniej niż 3 godziny** po przyjęciu leku Maviret, należy podać jeszcze jedną dawkę.
- Jeśli wymioty wystąpią **później niż 3 godziny** po przyjęciu leku Maviret, nie ma potrzeby podawania jeszcze jednej dawki przed przyjęciem kolejnej dawki o zwykłej porze.

Przyjęcie przez dziecko większej niż zalecana dawki leku Maviret

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać lekarzowi, jaki lek przyjęło dziecko.

Pominięcie podania leku Maviret

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli dziecko pominie dawkę, należy ustalić, ile czasu upłynęło od ustalonej pory, w której powinno ono przyjąć dawkę leku Maviret:

- Jeśli rodzic stwierdzi, że od zwykłej pory przyjęcia leku Maviret przez dziecko upłynęło **nie więcej niż 18 godzin**, należy jak najszybciej podać dawkę leku. Następnie należy podać kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Jeśli rodzic stwierdzi, że od zwykłej pory przyjęcia leku Maviret przez dziecko upłynęło **18 lub więcej godzin**, należy poczekać i podać kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty dziecka.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli rodzic zauważy u dziecka jakiegokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy o tym powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często: występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- uczucie dużego zmęczenia
- ból głowy

Często: występuje u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- nudności
- biegunka
- uczucie osłabienia lub braku energii (astenia)
- zwiększone stężenie bilirubiny w laboratoryjnym badaniu czynności wątroby

Niezbyt często: występuje u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- obrzęk twarzy, warg, języka, gardła, brzucha, rąk lub nóg

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Maviret**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Maviret

- Substancjami czynnymi leku są glekaprewir i pibrentaswir. Każda saszetka zawiera 50 mg glekaprewiru i 20 mg pibrentaswiru.
- Pozostałe składniki to: kopowidon, tokofersolan, glikolu propylenowego monokaprylan, krzemionka koloidalna, kroskarmeloza sodowa (wyłącznie w granulках zawierających glekaprewir), sodu stearylofumarany, hypromeloza (E464), laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek, makrogol, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Lek Maviret zawiera laktozę, glikol propylenowy i sól. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Maviret i co zawiera opakowanie

Lek Maviret w postaci granulatu powlekanego jest dostarczany w saszetkach foliowych z poliestru/aluminium/polietylenu w pudełkach tekturowych. Każde pudełko tekturowe zawiera 28 saszetek. Każda saszetka zawiera różowe i żółte granulki.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braille'a>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersję audio>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

7. Instrukcja użycia leku

Przed zastosowaniem leku Maviret w postaci granulatu w saszetkach należy zapoznać się z całą treścią punktu 7.

Krok 1. Pobrać liczbę saszetek zgodnie z zaleceniami lekarza dziecka.

Masa ciała dziecka (kg)	Liczba saszetek raz na dobę	Ilość pokarmu (przybliżona)
Od 12 do mniej niż 20 kg	3 saszetki	Około 1–2 łyżeczki do herbaty (5–10 ml) jednego z zalecanych pokarmów wymienionych w kroku 2
Od 20 do mniej niż 30 kg	4 saszetki	
Od 30 do mniej niż 45 kg	5 saszetek	

W przypadku dzieci o masie ciała 45 kg lub większej należy omówić z lekarzem podawanie leku Maviret w postaci tabletek.

Nie podawać więcej niż pięć saszetek.

Krok 2. Wybrać odpowiedni pokarm do wymieszania z lekiem Maviret w postaci granulatu

Odpowiedni pokarm powinien kleić się do łyżki. Powinien on być miękki, o małej zawartości wody, i możliwy do połknięcia bez rozgryzania.

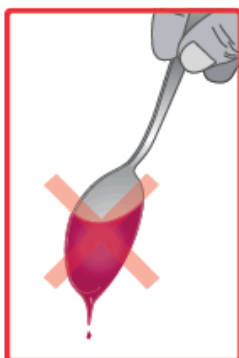


Przykładowe zalecane pokarmy:

- ✓ jogurt grecki,
- ✓ miękki ser/ser śmietankowy,
- ✓ masło orzechowe,
- ✓ krem czekoladowo-orzechowy,
- ✓ gęsty dżem,
- ✓ inny pokarm klejący się do łyżki.

Uwaga: oprócz pokarmu używanego do wymieszania z granuletem lek Maviret należy przyjmować podczas posiłku lub przekąski albo bezpośrednio po ich spożyciu. Pokarm używany do wymieszania z granuletem nie zastępuje posiłku ani przekąski, z którymi należy przyjmować lek Maviret.

Nie należy stosować pokarmów, które mogłyby spłynąć z łyżki, ponieważ może to spowodować szybkie rozpuszczenie leku, gorzki smak i mniejszą skuteczność. **Nie należy** stosować pokarmów, na które dziecko ma uczulenie.



Przykładowe pokarmy, których **nie należy** stosować:

- ✗ płyny albo pokarmy wodniste,
- ✗ mus jabłkowy,
- ✗ pokarmy albo płyny podgrzewane albo mrożone,
- ✗ chleb albo inne pokarmy wymagające rozgryzania,
- ✗ jogurt inny niż grecki,
- ✗ pokarmy dla niemowląt,
- ✗ pokarmy, które spływają z łyżki.

Aby uzyskać więcej informacji o odpowiednich pokarmach, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Krok 3. Zebrać materiały



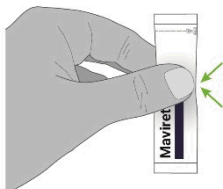
Ułożyć na czystej powierzchni:

- pudełko zawierające saszetki,
- miękki pokarm,
- miskę służącą do mieszania,
- łyżeczkę do herbaty,
- nożyczki.



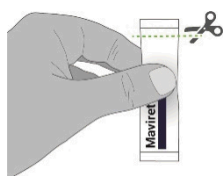
Krok 4. Odmierzyć pokarm

- Umieścić w misce niewielką ilość (1–2 łyżeczki do herbaty, czyli 5–10 ml) miękkiego pokarmu.
- Granulki znajdujące się w saszetce są bardzo małe, zatem umieszczenie w misce pokarmu w pierwszej kolejności pomoże zapobiec ich rozsypaniu.



Krok 5. Przygotować saszetkę

- Aby znaleźć górny koniec saszetki, poszukać przerywanej linii.
- Trzymać saszetkę w pozycji pionowej i postukać w górną część saszetki. Stukać, dopóki cały granulat nie opadnie na dno.
- Dokładnie sprawdzić górną część saszetki, aby upewnić się, że cały granulat opadł na dno.



Krok 6. Odciać górną część saszetki

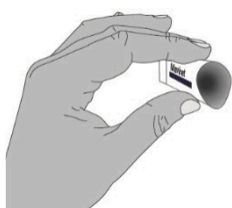
- Ścisnąć saszetkę na środku, powyżej zawartego w niej granulatu.
- Za pomocą nożyczek całkowicie odciąć górną część saszetki.

Należy zachować ostrożność: granulki są bardzo małe i mogą łatwo się wysypać.



Krok 7. Wysypać zawartość saszetki

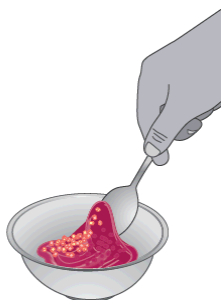
- Upewnić się, że saszetka została otwarta w całości.
- Ostrożnie wysypać wszystkie granulki (różowe i żółte) z saszetki do miski z pokarmem.
- Postukać w saszetkę, aby wysypać wszystkie granulki.
- Powtórzyć czynności przy każdej saszetce składającej się na dawkę dobową przyjmowaną przez dziecko.



Krok 8. Sprawdzić saszetkę

Zajrzeć do wnętrza saszetki, aby upewnić się, że w środku nie pozostały żadne granulki.

Nie należy pozostawiać żadnych granulek, ponieważ w przypadku nieprzyjęcia pełnej dawki działanie leku będzie mniej skuteczne.



Krok 9. Wymieszać

- Za pomocą łyżeczki do herbaty delikatnie wymieszać granulat z pokarmem.
- **Nie należy** rozgniatać granulek. W przypadku rozgniecenia granulki będą mieć gorzki smak.
- **Nie należy** przechowywać mieszaniny, należy natychmiast podać ją dziecku.

Jeśli mieszanina nie zostanie podana w ciągu 5 minut, może ona mieć gorzki smak.

Jeśli lek nie zostanie podany w ciągu 15 minut, może on być mniej skuteczny. Należy go wyrzucić i zacząć od nowa.



Krok 10. Podać lek

- Nabrać na łyżeczkę do herbaty niewielką ilość mieszanki.
- Upewnić się, że dziecko połknęło mieszankę bez rozgryzania.
- Powtarzać do momentu przyjęcia przez dziecko całej mieszanki.
- Jeśli pozostaną jakiegokolwiek granulki, dodać więcej pokarmu i wymieszać. Następnie dokończyć podawanie dawki.
- Upewnić się, że dziecko przyjęło pełną dawkę leku.

⚠ Więcej informacji na wypadek pominięcia dawki przez dziecko można znaleźć w punkcie 3 „Jak przyjmować lek Maviret”.



Krok 11. Potwierdzić dawkę na kolejny dzień

Należy upewnić się, że pozostała wystarczająca liczba saszetek do podania dziecku kolejnej dawki leku Maviret.

W celu uzyskania saszetek zastępczych albo odnowienia recepty należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu z nieinterwencyjnych badań PASS dotyczących wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Badanie obserwacyjne i przegląd systematyczny/metaanaliza nie wykazały zwiększonego ryzyka nawrotu raka wątrobowokomórkowego u pacjentów leczonych bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi. Zobowiązanie do badania DAA-PASS uznaje się za wypełnione, a odpowiednie produkty powinny zostać usunięte z listy produktów leczniczych objętych dodatkowym monitorowaniem.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych dotyczących końcowego raportu z badania PASS PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych są uzasadnione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania dla wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania tego produktu leczniczego (produktów leczniczych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych).