

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Maviret 100 mg/40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg glekapreviru a 40 mg pibrentasviru.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7,48 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružová, podlhovastá, bikonvexná filmom obalená tableta s rozmermi 18,8 mm x 10,0 mm s vyrazeným označením „NXT“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Maviret je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých a u detí vo veku 3 rokov a starších (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Maviretom má začať a monitorovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s infekciou HCV.

#### Dávkovanie

*Dospelí, dospievajúci vo veku 12 rokov a starší alebo deti s hmotnosťou najmenej 45 kg*  
Odporúčaná dávka Maviretu je 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg tablety) podaná naraz perorálne jedenkrát denne spolu s jedlom (pozri časť 5.2).

Odporúčané dĺžky liečby Maviretom u pacientov infikovaných HCV genotypu (GT) 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 s kompenzovaným ochorením pečene (s cirhózou alebo bez nej) sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dĺžka liečby Maviretom u pacientov bez predchádzajúcej liečby HCV**

Genotyp	Odporúčaná dĺžka liečby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 týždňov	8 týždňov

**Tabuľka 2: Odporúčaná dĺžka liečby Maviretom u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba peg-IFN + ribavirínom +/- sofosbuvírom alebo sofosbuvírom + ribavirínom**

Genotyp	Odporúčaná dĺžka liečby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 4 - 6	8 týždňov	12 týždňov
GT 3	16 týždňov	16 týždňov

Pacienti, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A, pozri časť 4.4.

*Vynechanie dávky*

V prípade, že dôjde k vynechaniu dávky Maviretu, predpísanú dávku je možné užiť do 18 hodín po čase, keď mala byť užitá. Ak uplynulo od času, keď sa Maviret obvykle užíva, viac ako 18 hodín, pacient **nemá** užiť vynechanú dávku a ďalšiu dávku má užiť vo zvyčajnom dávkovacom režime. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

Ak dôjde k vracaniu do 3 hodín po podaní, má sa užiť dodatočná dávka Maviretu. Ak dôjde k vracaniu viac ako 3 hodiny po podaní, dodatočná dávka Maviretu nie je potrebná.

*Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky Maviretu (pozri časť 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek vrátane pacientov na dialýze nie je potrebná úprava dávky Maviretu (pozri časti 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky Maviretu. Maviret sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

*Pacienti s transplantovanou pečeňou alebo obličkami*

12-týždňové trvanie liečby bolo hodnotené a odporúča sa u pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s cirhózou alebo bez nej (pozri časť 5.1). U pacientov, ktorí sú infikovaní genotypom 3 a ktorí boli v minulosti liečení peg-IFN + ribavirínom +/- sofosbuvírom alebo sofosbuvírom + ribavirínom, je potrebné zvážiť 16-týždňové trvanie liečby.

*Pacienti so súbežnou infekciou HIV-1*

Riadte sa odporúčaniami pre dávkovanie v tabuľkách 1 a 2. Odporúčania pre dávkovanie s antivirotikami na liečbu HIV, pozri časť 4.5.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Maviretu u detí vo veku menej ako 3 roky alebo pod 12 kg neboli doteraz stanovené a k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Lieková forma Maviret obalený granulát je určená pre deti vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov s hmotnosťou 12 kg až menej ako 45 kg. Pokyny na dávkovanie založené na telesnej hmotnosti nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre Maviret obalený granulát vo vrecku. Pretože liekové formy majú rôzne farmakokinetické profily, tablety a obalený granulát nie sú navzájom zameniteľné. Preto je potrebné, aby celá liečba prebehla rovnakou liekovou formou (pozri časť 5.2).

## Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientov je potrebné poučiť, aby prehltli tablety vcelku s jedlom, nežuli ich, nedrvili ani nelámali, pretože to môže zmeniť biologickú dostupnosť liečiv (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi atazanavir, atorvastatín, simvastatín, dabigatránetexilát, etinylestradiol, silné induktory P-gp a CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoín a primidón) (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Reaktivácia vírusu hepatitídy B

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivirotikami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy B (HBV), z ktorých niektoré boli smrteľné. U všetkých pacientov sa má pred začatím liečby uskutočniť skríning HBV. U pacientov, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom HBV/HCV, je riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a liečení podľa súčasných klinických odporúčaní.

#### Porucha funkcie pečene

Maviret sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Pacienti, u ktorých zlyhal predchádzajúci režim s inhibítorom NS5A a/alebo NS3/4A

Pacienti infikovaní genotypom 1 (a veľmi obmedzený počet pacientov infikovaných genotypom 4), u ktorých zlyhali predchádzajúce režimy, ktoré môžu vyvolať rezistenciu na glekaprevir/pibrentasvir, boli skúmaní v štúdiách MAGELLAN-1 a B16-439 (časť 5.1). Riziko zlyhania bolo v súlade s očakávaním najvyššie u pacientov vystavených obom triedam. Algoritmus rezistencie predpovedajúci riziko zlyhania podľa východiskovej rezistencie nebol stanovený. Akumulácia rezistencie na dve triedy liekov bola v štúdiu MAGELLAN-1 hlavným zistením u pacientov, u ktorých zlyhala opakovaná liečba glekaprevirom/pibrentasvirom. Pre pacientov infikovaných genotypmi 2, 3, 5 alebo 6 nie sú údaje o opakovanej liečbe k dispozícii. Maviret sa neodporúča na opätovnú liečbu pacientov s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A.

#### Liekové interakcie

Súbežné podávanie sa neodporúča s niekoľkými liekmi, ako je podrobne uvedené v časti 4.5.

#### Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby infekcie HCV priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct acting antiviral, DAA) zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu priamo pôsobiacimi antivirotikami sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa majú upraviť ich súčasné lieky na cukrovku. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami.

## Laktóza

Maviret obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

## Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Možný účinok Maviretu na iné lieky

Glekaprevir a pibrentasvir sú inhibítory P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organický anión (OATP) 1B1/3. Súbežné podávanie s Maviretom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. dabigatránetexilát, digoxín), BCRP (napr. rosuvastatín) alebo OATP1B1/3 (napr. atorvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín). Špecifické odporúčania týkajúce sa interakcií s citlivými substrátmi P-gp, BCRP a OATP1B1/3 pozri v tabuľke 3. Pre iné substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1/3 môže byť potrebná úprava dávky.

Glekaprevir a pibrentasvir sú slabé inhibítory cytochrómu P450 (CYP) 3A a uridínglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinicky významné zvýšenie expozície neboli pozorované pre citlivé substráty CYP3A (midazolam, felodipín) alebo UGT1A1 (raltegravir) pri podávaní s Maviretom.

Glekaprevir aj pibrentasvir inhibujú exportnú pumpu žlčových solí (BSEP) *in vitro*.

Neočakáva sa významná inhibícia CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Vzhľadom na to, že sa funkcia pečene môže počas liečby Maviretom meniť, odporúča sa dôkladné monitorovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR).

### Možný účinok iných liekov na Maviret

#### *Použitie so silnými induktormi P-gp/CYP3A*

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp a CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoín a primidón), môžu významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru alebo pibrentasviru a môžu viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu alebo k strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie takýchto liekov s Maviretom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Maviretu so stredne silnými induktormi P-gp/CYP3A môže znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru (napr. oxkarbazepín, eslikarbazepín, lumakaftor, krizotinib). Súbežné podávanie stredne silných induktorov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Glekaprevir a pibrentasvir sú substrátmi efluxných transportérov P-gp a/alebo BCRP. Glekaprevir je tiež substrátom transportérov hepatálnej absorpcie OATP1B1/3. Súbežné podávanie Maviretu s liekmi, ktoré inhibujú P-gp a BCRP (napr. cyklosporín, kobicistát, dronedarón, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) môže spomaliť vylučovanie glekapreviru a pibrentasviru, a tým zvýšiť

plazmatickú expozíciu antivirových liekov. Lieky, ktoré inhibujú OATP1B1/3 (napr. elvitregravir, cyklosporín, darunavir, lopinavir) zvyšujú systémové koncentrácie glekapreviru.

### Zistené a iné potenciálne liekové interakcie

Tabuľka 3 uvádza pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov (90 % interval spoľahlivosti) vplyv na koncentráciu Maviretu a niektorých bežných súbežne podávaných liekov. Smer šípky udáva smer zmeny v expozíciách ( $C_{max}$ , AUC a  $C_{min}$ ) v prípade glekapreviru, pibrentasviru a súbežne podávaného lieku ↑ = zvýšenie (o viac ako 25 %), ↓ = zníženie (o viac ako 20 %), ↔ = žiadna zmena (zníženie rovnajúce sa alebo menšie ako 20 % alebo zvýšenie rovnajúce sa alebo menšie ako 25 %). Toto nie je uzavretý zoznam. Všetky interakčné štúdie sa uskutočnili u dospelých.

**Tabuľka 3: Interakcie medzi Maviretom a inými liekmi**

Liek podľa terapeutických oblastí/možný mechanizmus interakcie	Účinok na hladiny lieku	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinické poznámky
<b>BLOKÁTORY RECEPTORA ANGIOTENZÍNU II</b>					
Losartan 50 mg jednorazová dávka	↑ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ losartan karboxylová kyselina	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg jednorazová dávka  (Inhibícia OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>					
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp)	↑ digoxín	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Odporúča sa opatrnosť a monitorovanie terapeutických koncentrácií digoxínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>					
Dabigatránetexilát 150 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp)	↑ dabigatrán	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIKNVULZIVA</b>					
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne  (Indukcia P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Súbežné podávanie môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a je kontraindikované (pozri časť 4.3.).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoín, fenobarbital, primidón	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				

<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY</b>					
Rifampicín 600 mg jednorazová dávka  (Inhibícia OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicín 600 mg jedenkrát denne <sup>a</sup>  (Indukcia P- gp/BCRP/CYP3A )	↓ glekaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>LIEKY OBSAHUJÚCE ETINYLESTRADIOL</b>					
Etinyloestradiol (EE)/norgestimát 35 µg/250 µg jedenkrát denne	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Súbežné podávanie Maviretu s liekmi obsahujúcimi etinyloestradiol je kontraindikované z dôvodu rizika zvýšenia ALT (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava dávky s levonorgestrelom, noretindrónom alebo norgestimátom ako antikoncepčným progestagénom.
	↑ norgestromín	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg jedenkrát denne	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>					
Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Indukcia P- gp/CYP3A)	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				Súbežné podávanie môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg jedenkrát denne <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Súbežné podávanie s atazanavirom je kontraindikované z dôvodu rizika zvýšenia ALT (pozri časť 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Súbežné podávanie s darunavirom sa neodporúča.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát 600/200/300 mg jedenkrát denne	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Súbežné podávanie s efavirenzom môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a neodporúča sa. Pri liečbe tenofovir-dizoproxilfumarátom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie.
	Účinok efavirenu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na glekaprevir a pibrentasvir nebol v rámci tejto štúdie priamo kvantifikovaný, ale expozície glekapreviru a pibrentasviru boli významne nižšie ako historické dáta.				
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabín/tenofovir-alafenamid  (Inhibícia P-gp, BCRP a OATP kobicistátom, inhibícia OATP elvitegravirom)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	<u>1,57</u> (1,39; 1,76)	<u>1,89</u> (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dvakrát denne  (Inhibícia UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nie je potrebná úprava dávky.
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HCV</b>					
Sofosbuvir 400 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY</b>					
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3, P-	↑ atorvastatín	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Súbežné podávanie s atorvastatínom a simvastatínom je



gp, BCRP, CYP3A)					kontraindikované (pozri časť 4.3).
Simvastatín 5 mg jedenkrát denne	↑ simvastatín	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
(Inhibícia OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kyselina simvastatínová	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatín 10 mg jedenkrát denne	↑ lovastatín	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Súbežné podávanie sa neodporúča. Ak sa použije lovastatín, nesmie prekročiť dávku 20 mg/deň a pacienti majú byť sledovaní.
(Inhibícia OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kyselina lovastatínová	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatín 10 mg jedenkrát denne	↑ pravastatín	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Odporúča sa opatrnosť. Dávka pravastatínu nesmie prekročiť 20 mg denne a dávka
Rosuvastatín 5 mg jedenkrát denne	↑ rosuvastatín	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	rosuvastatínu nesmie prekročiť 5 mg denne.
(Inhibícia OATP1B1/3, BCRP)					
Fluvastatín, Pitavastatín	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ fluvastatín a ↑ pitavastatín				Interakcie s fluvastatínom a pitavastatínom sú pravdepodobné a pri kombinácii sa odporúča opatrnosť. Pri začatí DAA liečby sa odporúča nízka dávka statínov.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>					
Cyklosporín 100 mg jednorazová dávka	↑ glekaprevir	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret sa neodporúča používať u pacientov, ktorí vyžadujú stabilné dávky cyklosporínu > 100 mg denne. Ak je kombinácia nevyhnutná, môže sa zvažiť použitie, ak prínos prevažuje nad rizikom, pri
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Cyklosporín 400 mg jednorazová dávka	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	Ak je kombinácia nevyhnutná, môže sa zvažiť použitie, ak prínos prevažuje nad rizikom, pri
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	

					dôkladnom klinickom sledovaní.
Takrolimus 1 mg jednorazová dávka	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Kombinácia Maviretu s takrolimom sa má používať s opatnosťou. Predpokladá sa zvýšenie expozície takrolimu. Z tohto dôvodu sa odporúča sledovanie hladín takrolimu a adekvátna úprava dávkovania takrolimu.
(Inhibícia CYP3A4 a P-gp)	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>					
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
(Zvyšuje hodnotu pH v žalúdku)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
	Omeprazol 40 mg jedenkrát denne (1 hodinu pred raňajkami)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	
Omeprazol 40 mg jedenkrát denne (večer bez jedla)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
↔ pibrentasvir	↔	↔	--		
<b>ANTAGONISTY VITAMÍNU K</b>					
Antagonisty vitamínu K	Nesledovalo sa.				U všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča dôsledné monitorovanie INR. Je to z dôvodu zmien funkcie pečene počas liečby Maviretom.

DAA = priamo pôsobiace antivirotiká

- Účinok rifampicínu na glekaprevir a pibrentasvir 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu.
- Účinok atazanaviru a ritonaviru na prvú dávku glekapreviru a pibrentasviru je uvedený.
- Pacienti s transplantovanou pečeňou infikovaní HCV, ktorí dostávali cyklosporín v strednej dávke 100 mg denne mali expozície glekapreviru zvýšené na 2,4 násobok v porovnaní s tými, ktorí nedostávali cyklosporín.

Ďalšie štúdie liekových interakcií boli vykonané s nasledujúcimi liekmi a nepreukázali klinicky významné interakcie s Maviretom: abakavir, amlodipín, buprenorfín, kofeín, dextrometorfán, dolutegravir, emtricitabín, felodipín, lamivudín, lamotrigín, metadón, midazolam, naloxón, noretindrón alebo iné kontraceptíva obsahujúce iba progestín, rilpivirín, tenofovir alafenamid a tolbutamid.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje (menej ako 300 hlásení v gravidite) z používania glekapreviru alebo pibrentasviru u gravidných žien.

Štúdie na potkanoch/myšiach s glekaprevirom alebo pibrentasvirom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu. Materská toxicita spojená so stratou embrya a plodu bola pozorovaná u králikov s glekaprevirom, čo vylučovalo hodnotenie glekapreviru pri klinických expozíciách u tohto druhu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa používanie Maviretu v gravidite neodporúča.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa glekaprevir alebo pibrentasvir vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie glekapreviru a pibrentasviru do mlieka (podrobnosti pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Je nutné rozhodnúť sa, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť alebo ukončiť liečbu Maviretom s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve glekapreviru a/alebo pibrentasviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky glekapreviru alebo pibrentasviru na fertilitu pri expozíciách vyšších, ako sú expozície u ľudí pri odporúčanej dávke (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Maviret nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V spojených klinických štúdiách fázy 2 a 3 u dospelých jedincov s HCV infekciou genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, ktorí dostávali Maviret boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (výskyt  $\geq 10\%$ ) bolesť hlavy a únava. Menej ako 0,1 % jedincov liečených Maviretom malo závažné nežiaduce reakcie (prechodný ischemický záchvat). Podiel jedincov liečených Maviretom, ktorí trvale ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, bol 0,1 %.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v registračných štúdiách fázy 2 a 3 u dospelých s HCV infikovaných s cirhózou alebo bez nej liečených Maviretom 8, 12 alebo 16 týždňov alebo počas postmarketingového obdobia. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) alebo neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie identifikované s Maviretom**

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	hnačka, nevoľnosť
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Neznáme	pruritus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté	únavu
Časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Časté	zvýšenie celkového bilirubínu

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Nežiaduce reakcie u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek vrátane jedincov na dialýze*

Bezpečnosť Maviretu u jedincov s chronickým ochorením obličiek (vrátane jedincov na dialýze) a chronickou infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 s kompenzovaným ochorením pečene (s cirhózou alebo bez cirhózy) bola hodnotená u dospelých v EXPEDITION-4 (n = 104) a v EXPEDITION-5 (n = 101). Najčastejšie nežiaduce reakcie u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol pruritus (17 %) a únavu (12 %) v EXPEDITION-4 a pruritus (14,9 %) v EXPEDITION-5.

##### *Nežiaduce reakcie u jedincov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami*

Bezpečnosť Maviretu bola hodnotená u 100 dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s chronickou infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4 alebo 6 bez cirhózy (MAGELLAN-2). Celkový bezpečnostný profil u pacientov s transplantátom bol porovnateľný s profilom pozorovaným u jedincov v štúdiách fázy 2 a 3. Nežiaduce reakcie zaznamenané u viac ako alebo najmenej u 5 % jedincov, ktorí dostávali Maviret po dobu 12 týždňov, zahŕňali bolesť hlavy (17 %), únavu (16 %), nevoľnosť (8 %) a pruritus (7 %).

##### *Bezpečnosť u jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1*

Celkový bezpečnostný profil u dospelých jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2) bol porovnateľný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých jedincov s monoinfekciou HCV.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť Maviretu u dospievajúcich infikovaných HCV GT1-6 je založená na údajoch z otvorenej štúdie fázy 2/3 u 47 jedincov vo veku 12 až < 18 rokov liečených Maviretom počas 8 až 16 týždňov (DORA časť 1). Zistené nežiaduce reakcie boli porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s Maviretom u dospelých.

##### *Zvýšenie sérových hladín bilirubínu*

Zvýšenia hladín celkového bilirubínu na minimálne 2-násobok hornej hranice normálu (ULN) boli pozorované u 1,3 % jedincov v súvislosti s inhibíciou transportu a metabolizmu bilirubínu pôsobením glekapreviru. Zvýšenia hladín bilirubínu boli asymptomatické, prechodné a spravidla sa vyskytli v skorých fázach liečby. Zvýšenia hladín bilirubínu boli prevažne nepriame a neboli spojené so zvýšením hladiny ALT. Priama hyperbilirubinémia bola hlásená u 0,3 % jedincov.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Najvyššie zdokumentované dávky podávané zdravým dobrovoľníkom sú 1200 mg jedenkrát denne počas 7 dní pre glekaprevir a 600 mg jedenkrát denne počas 10 dní pre pibrentasvir. U 1 zo 70 zdravých jedincov sa po viacnásobných dávkach glekapreviru (700 mg alebo 800 mg) jedenkrát denne počas  $\geq 7$  dní pozorovali asymptomatické zvýšenia ALT v sére ( $> 5x$  ULN). V prípade predávkovania sa má pacient sledovať z hľadiska akýchkoľvek prejavov a príznakov toxicity (pozri časť 4.8). Okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba. Glekaprevir a pibrentasvir nie sú významne odstraňované hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AP57

#### Mechanizmus účinku

Maviret je fixná kombinácia dvoch pangenotypových, priamo pôsobiacich antivirotik, menovite glekapreviru (inhibitor proteázy NS3/4A) a pibrentasviru (inhibitor NS5A) cielených proti viacerým krokom životného cyklu vírusu HCV.

#### *Glekaprevir*

Glekaprevir je pangenotypovým inhibítorom proteázy HCV NS3/4A, ktorá je nevyhnutná pre proteolytické štiepenie kódovaného polyproteínu HCV (do zrelej formy proteínov NS3, NS4A, NS4B, NS5A, a NS5B) a je nevyhnutná pre vírusovú replikáciu.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir je pangenotypový inhibitor proteínu HCV NS5A, ktorý je nevyhnutný pre replikáciu vírusovej RNA a pre zoskupovanie viriónov. Mechanizmus účinku pibrentasviru bol charakterizovaný na základe antivírusovej aktivity bunkovej kultúry a štúdií mapovania rezistencie na liek.

#### Antivírusová aktivita

Hodnoty  $EC_{50}$  pre glekaprevir a pibrentasvir proti replikónom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS3 alebo NS5A z bunkových kultúr sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti replikónovým bunkovým kultúram HCV genotypu 1-6**

Podtyp HCV	Glekaprevir $EC_{50}$ , nM	Pibrentasvir $EC_{50}$ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = nie je k dispozícii

Aktivita glekapreviru *in vitro* bola tiež študovaná v biochemickom teste s podobne nízkymi hodnotami IC<sub>50</sub> naprieč všetkými genotypmi.

Hodnoty EC<sub>50</sub> pre glekaprevir a pibrentasvir voči chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS3 alebo NS5A z klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti prechodným replikónom obsahujúcim NS3 alebo NS5A z klinických izolátov HCV genotypu 1-6**

Podtyp HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Počet klinických izolátov	Medián EC <sub>50</sub> , nM (rozsah)	Počet klinických izolátov	Medián EC <sub>50</sub> , nM (rozsah)
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 = nie je k dispozícii

### Rezistencia

#### *V bunkovej kultúre*

Aminokyselinové substitúcie v NS3 alebo NS5A vybrané v bunkovej kultúre alebo dôležité pre triedu inhibítora boli fenotypicky charakterizované na replikónoch.

Substitúcie dôležité pre triedu proteázových inhibítov HCV na pozíciách 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 alebo 170 v NS3 nemali žiadny vplyv na aktivitu glekapreviru. Substitúcie na aminokyselinovej pozícii 168 v NS3 nemali žiadny vplyv u genotypu 2, zatiaľ čo niektoré substitúcie na pozícii 168 znížili citlivosť na glekaprevir až na 55-násobok (genotypy 1, 3, 4) alebo znížili citlivosť viac ako 100-násobne (genotyp 6). Niektoré substitúcie na pozícii 156 znížili citlivosť na glekaprevir (genotypy 1 až 4) viac ako 100-násobne. Substitúcia na aminokyselinovej pozícii 80 neznížila citlivosť na glekaprevir s výnimkou Q80R u genotypu 3a, čo znížilo citlivosť na glekaprevir 21-násobne.

Samostatné substitúcie dôležité pre triedu inhibítov NS5A na pozíciách 24, 28, 30, 31, 58, 92 alebo 93 v NS5A u genotypov 1 až 6 nemali žiadny vplyv na aktivitu pibrentasviru. Konkrétne v prípade genotypu 3a, A30K alebo Y93H nemali žiadny vplyv na aktivitu pibrentasviru. Niektoré kombinácie substitúcií genotypov 1a a 3a (vrátane A30K + Y93H u genotypu 3a) preukázali zníženie citlivosti na pibrentasvir. V replikóne genotypu 3b znížila prítomnosť prirodzene sa vyskytujúcich polymorfizmov

K30 a M31 v NS5A citlivosť na pibrentasvir 24-násobne v porovnaní s aktivitou pibrentasviru v replikóne genotypu 3a.

#### *V klinických štúdiách*

#### Štúdie u doteraz neliečených dospelých jedincov a u dospelých jedincov s predchádzajúcou liečbou peginterferónom (pegINF), ribavirínom (RBV) a/alebo sofosbuvírom s cirhózou alebo bez nej

Dvadsaťdva z približne 2300 jedincov liečených Maviretom počas 8, 12 alebo 16 týždňov v registračných klinických štúdiách fázy 2 a 3 malo virologické zlyhanie (2 s infekciou genotypu 1, 2 s infekciou genotypu 2, 18 s infekciou genotypu 3).

Z dvoch jedincov infikovaných genotypom 1, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, u jedného sa vyskytli substitúcie A156V v NS3 a Q30R/L31M/H58D v NS5A a u jedného Q30R/H58D (pričom Y93N bola prítomná na začiatku štúdie a po liečbe) v NS5A.

U dvoch jedincov infikovaných genotypom 2 neboli pozorované žiadne substitúcie, ktoré by sa objavili počas liečby, v NS3 alebo NS5A (polymorfizmus M31 v NS5A bol prítomný na začiatku štúdie a po liečbe u oboch jedincov).

Spomedzi 18 jedincov infikovaných genotypom 3 a liečených Maviretom počas 8, 12 alebo 16 týždňov, u ktorých prišlo k virologickému zlyhaniu, boli u 11 jedincov pozorované substitúcie Y56H/N, Q80K/R, A156G alebo Q168L/R v NS3, ktoré sa objavili počas liečby. A166S alebo Q168R boli prítomné na začiatku štúdie a po liečbe u 5 jedincov. U 16 jedincov boli v NS5A pozorované substitúcie M28G, A30G/K, L31F, P58T alebo Y93H v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby, a u 13 jedincov bola A30K (n = 9) alebo Y93H (n = 5) prítomná na začiatku štúdie a po liečbe.

#### Štúdie u dospelých jedincov s kompenzovanou cirhózou alebo bez nej, ktorí boli predtým liečení proteázovými inhibítormi NS3/4A a/alebo NS5A inhibítormi

Desať zo 113 jedincov liečených Maviretom v štúdiu MAGELLAN-1 počas 12 alebo 16 týždňov malo virologické zlyhanie. Z 10 jedincov infikovaných genotypom 1 s virologickým zlyhaním boli u 7 jedincov pozorované počas liečby substitúcie V36A/M, R155K/T, A156G/T/V alebo D168A/T v NS3. Päť z 10 malo kombinácie V36M, Y56H, R155K/T alebo D168A/E v NS3 na začiatku štúdie a po liečbe. Všetci jedinci s virologickým zlyhaním infikovaní genotypom 1 mali na začiatku štúdie jednu alebo viac NS5A substitúcií L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 delécia, H58C/D alebo Y93H, s ďalšími substitúciami M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D alebo Y93H v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby u 7 jedincov v čase zlyhania.

Trinásti zo 177 jedincov s chronickou infekciou HCV GT1 (všetci jedinci s virologickým zlyhaním mali infekciu GT1a), ktorí boli predtým liečení inhibítormi NS5A + SOF a v štúdiu B16-439 boli 12 týždňov (9 z 13) alebo 16 týždňov (4 z 13) liečení Maviretom, mali virologické zlyhanie. Spomedzi 13 virologických zlyhaní boli u 4 jedincov pozorované v čase zlyhania NS3 substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby: A156V (n = 2) alebo R155W + A156G (n = 2); 3 zo 4 jedincov mali tiež Q80K na začiatku štúdie a v čase zlyhania. 12 z 13 virologických zlyhaní malo na začiatku štúdie jeden alebo viac NS5A polymorfizmov detegovaných na aminokyselinových pozíciách (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q alebo Y93H/N) a u 10 z 13 sa objavili v čase zlyhania liečby ďalšie NS5A substitúcie (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)).

#### Vplyv východiskových polymorfizmov aminokyselín HCV na odpoveď na liečbu

Uskutočnila sa súhrnná analýza doteraz neliečených jedincov a dospelých jedincov s predchádzajúcou liečbou pegylovaným interferónom, ribavirínom a/alebo sofosbuvírom, ktorí dostávali Maviret v klinických štúdiách fázy 2 a fázy 3 s cieľom preskúmať spojitosť medzi polymorfizmami na začiatku štúdie a výsledkom liečby a opísať substitúcie pozorované pri virologickom zlyhaní. Východiskové polymorfizmy súvisiace s referenčnou sekvenciou špecifickou pre daný podtyp na aminokyselinových

pozíciách 155, 156 a 168 v NS3 a 24, 28, 30, 31, 58, 92 a 93 v NS5A boli vyhodnotené pri 15-percentnom detekčnom prahu pomocou sekvenovania novej generácie. Východiskové polymorfizmy v NS3 boli detegované u 1,1 % (9/845); 0,8 % (3/398); 1,6 % (10/613); 1,2 % (2/164); 41,9 % (13/31) a 2,9 % (1/34) jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí. Východiskové polymorfizmy v NS5A boli detegované u 26,8 % (225/841); 79,8 % (331/415); 22,1 % (136/615); 49,7 % (80/161); 12,9 % (4/31) a 54,1 % (20/37) jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí.

*Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6:* Východiskové polymorfizmy pri genotype 1, 2, 4, 5 a 6 nemali žiadny vplyv na výsledok liečby.

*Genotyp 3:* U jedincov, ktorí dostávali odporúčaný režim (n = 313), východiskové polymorfizmy v NS5A (vrátane Y93H) alebo NS3 nemali významný vplyv na výsledky liečby. Všetci jedinci (15/15) s Y93H a 77 % (17/22) s východiskovým A30K v NS5A dosiahli SVR12. Celková prevalencia východiskových A30K a Y93H bola 7,0 % a 4,8 % v uvedenom poradí. Schopnosť vyhodnotiť vplyv východiskových polymorfizmov v NS5A bola obmedzená u jedincov bez predchádzajúcej liečby s cirhózou a predtým liečených jedincov z dôvodu nízkej prevalencie A30K (3,0 %; 4/132) alebo Y93H (3,8 %; 5/132).

### Skrížená rezistencia

Údaje *in vitro* naznačujú, že väčšina substitúcií súvisiacich s rezistenciou v NS5A na aminokyselinových pozíciách 24, 28, 30, 31, 58, 92 alebo 93, ktoré spôsobujú rezistenciu na ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir alebo velpatasvir, zostala citlivá na pibrentasvir. Niektoré kombinácie substitúcií v NS5A na týchto pozíciách ukázali zníženie citlivosti na pibrentasvir. Glekaprevir bol plne aktívny proti substitúciám asociovanými s rezistenciou v NS5A, zatiaľ čo pibrentasvir bol plne aktívny proti substitúciám asociovanými s rezistenciou v NS3. Tak glekaprevir, ako aj pibrentasvir boli plne aktívne proti substitúciám asociovanými s rezistenciou na nukleotidové a nenukleotidové inhibitory NS5B.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V tabuľke 7 sú zhrnuté klinické štúdie uskutočnené s Maviretom u dospelých a dospievajúcich jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6.

**Tabuľka 7: Klinické štúdie uskutočnené s Maviretom u jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6**

Genotyp (GT)	Klinická štúdia	Súhrn dizajnu štúdie
<b>TN a PRS-TE jedinci bez cirhózy</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 351) alebo 12 týždňov (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret počas 8 týždňov (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) alebo placebo (n = 100) počas 12 týždňov
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 199) alebo 12 týždňov (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret počas 8 týždňov (n = 157) alebo 12 týždňov (n = 233) Sofosbuvir + daklatasvir počas 12 týždňov (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret počas 8 týždňov (iba TN, n = 29) alebo 12 týždňov (n = 76) alebo 16 týždňov (len TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret počas 12 týždňov (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret počas 8 týždňov (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret počas 12 týždňov (n = 32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 58)



GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret počas 8 týždňov (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n = 356) alebo 16 týždňov (len GT3 TE) (n = 6)
<b>TN a PRS-TE jedinci s cirhózou</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret počas 12 týždňov (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret počas 12 týždňov (iba TN, n = 64) alebo 16 týždňov (len TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret počas 12 týždňov (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret počas 12 týždňov (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n = 157) alebo 16 týždňov (len GT3 TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret počas 8 týždňov (n = 343) (iba TN)
<b>Jedinci s CKD stupeň 3b, 4 a 5 s alebo bez cirhózy</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret počas 12 týždňov (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret počas 8 týždňov (n = 84) alebo 12 týždňov (n = 13) alebo 16 týždňov (n = 4)
<b>Jedinci liečení inhibítorom NS5A a/alebo PI s alebo bez cirhózy</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret počas 12 týždňov (n = 66) alebo 16 týždňov (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret počas 12 týždňov (n = 78) alebo 16 týždňov (n = 78) alebo Maviret + RBV počas 12 týždňov (n = 21) <sup>g</sup>
<b>Jedinci súbežne infikovaní HCV/HIV-1 s alebo bez cirhózy</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret počas 8 týždňov (n = 137) alebo 12 týždňov (n = 16)
<b>Jedinci s transplantovanou pečeňou alebo obličkami</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret počas 12 týždňov (n=100)
<b>Dospievajúci jedinci (12 až &lt; 18 rokov)</b>		
GT1-6	DORA (časť 1) <sup>a</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 44) alebo 16 týždňov (n = 3)

TN = predtým neliečení (*treatment naïve*), PRS-TE = predtým liečení (*treatment experienced*) (zahŕňa predchádzajúcu liečbu zahŕňajúcu pegIFN (alebo IFN) a/alebo RBV a/alebo sofosbuvir), PI = proteázový inhibítor (*protease inhibitor*), CKD = chronické ochorenie obličiek (*chronic kidney disease*)

- ENDURANCE-1 zahŕňala 33 jedincov súbežne infikovaných HIV-1. DORA zahŕňala 2 jedincov súbežne infikovaných HIV-1.
- GT2 zo SURVEYOR-2 častí 1 a 2 - Maviret počas 8 týždňov (n = 54) alebo 12 týždňov (n = 25); GT2 zo SURVEYOR-2 časť 4 - Maviret počas 8 týždňov (n = 145).
- GT3 bez cirhózy zo SURVEYOR-2 častí 1 a 2 - Maviret počas 8 týždňov (n = 29) alebo 12 týždňov (n = 54); GT3 bez cirhózy zo SURVEYOR-2 časť 3 - Maviret počas 12 týždňov (n = 22) alebo 16 týždňov (n = 22).
- GT3 s cirhózou zo SURVEYOR-2 časť 2 - Maviret počas 12 týždňov (n = 24) alebo 16 týždňov (n = 4); GT3 s cirhózou zo SURVEYOR-2 časť 3 - Maviret počas 12 týždňov (n = 40) alebo 16 týždňov (n = 47).
- GT1, 4 z MAGELLAN-1 časť 1 - Maviret počas 12 týždňov (n = 22); GT1, 4 z MAGELLAN-1 časť 2 - Maviret počas 12 týždňov (n = 44) alebo 16 týždňov (n = 47).
- VOYAGE-1 a VOYAGE-2 boli ázijské regionálne štúdie.
- Maviret sa neodporúča na opätovnú liečbu pacientov s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A (pozri časť 4.4).

Hodnoty HCV RNA v sére sa merali počas klinických štúdií s použitím testu Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verzia 2.0) s dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) 15 IU/ml (s výnimkou SURVEYOR-1 a SURVEYOR-2, ktoré použili test Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 s LLOQ 25 IU/ml). Trvalá virologická odpoveď (SVR12), definovaná ako HCV RNA menej ako LLOQ 12 týždňov po ukončení liečby, bola primárnym cieľovým ukazovateľom vo všetkých štúdiách na stanovenie vyliečenia z HCV.

*Klinické štúdie u jedincov bez predchádzajúcej liečby alebo u predtým liečených jedincov s cirhózou alebo bez nej*

Z 2 409 liečených dospelých jedincov s kompenzovaným ochorením pečene (s alebo bez cirhózy), ktorí neboli predtým liečení alebo s predchádzajúcou liečbou kombináciami peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru, s mediánom veku 53 rokov (rozsah: 19 až 88); 73,3 % bolo predtým neliečených, 26,7 % bolo predtým liečených kombináciou obsahujúcou buď sofosbuvir, ribavirín a/alebo peginterferón; 40,3 % malo HCV genotyp 1; 19,8 % malo HCV genotyp 2; 27,8 % malo HCV genotyp 3; 8,1 % malo HCV genotyp 4; 3,4 % malo HCV genotyp 5-6; 13,1 % bolo vo veku  $\geq 65$  rokov; 56,6 % bolo mužov; 6,2 % bolo černochoch; 12,3 % malo cirhózu; 4,3 % malo závažné poškodenie funkcie obličiek alebo konečné štádium ochorenia obličiek; 20,0 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg na m<sup>2</sup>; 7,7 % malo súbežne infekciu HIV-1 a medián východiskovej hodnoty HCV RNA bol 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

**Tabuľka 8: SVR12 u dospelých jedincov bez predchádzajúcej liečby a predtým liečených<sup>a</sup> peginterferónom, ribavirínom a/alebo sofosbuvírom s infekciou genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby (súhrnné údaje z ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2 a EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 a 8)**

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 u jedincov bez cirhózy</b>					
8 týždňov	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>					
VF počas liečby	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relaps <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Ostatné <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 u jedincov s cirhózou</b>					
8 týždňov	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 týždňov	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>					
VF počas liečby	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relaps <sup>c</sup>	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Ostatné <sup>d</sup>	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = virologické zlyhanie (*virologic failure*)

a. Percento jedincov s predchádzajúcou liečbou PRS je 26 %, 14 %, 24 %, 0 % a 13 % u genotypov 1, 2, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí. Žiadny z jedincov s GT5 nebol TE-PRS a 3 jedinci GT6 boli TE-PRS.

b. Zahŕňa celkovo 154 jedincov súbežne infikovaných HIV-1 v ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby.

c. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

d. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili zo štúdie.

Z jedincov infikovaných genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6 v konečnom štádiu ochorenia obličiek zaradených do štúdie EXPEDITION-4 dosiahlo 97,8 % (91/93) SVR12 bez virologických zlyhaní.

*Klinická štúdia u jedincov s infekciou genotypu 5 alebo 6*

ENDURANCE-5,6 bola otvorená štúdia s účasťou 84 dospelých jedincov s infekciou HCV GT5 (N = 23) alebo 6 (N = 61) TN alebo TE-PRS. Jedinci bez cirhózy dostávali Maviret počas 8 týždňov a jedinci s kompenzovanou cirhózou dostávali Maviret počas 12 týždňov. U 84 liečených jedincov bol

medián veku 59 rokov (rozsah 24 až 79); 27 % malo HCV genotypu 5; 73 % malo HCV genotypu 6; 54 % bolo žien, 30 % bolo belochov, 68 % bolo aziatov; 90 % nebolo predtým liečených na HCV; 11 % malo kompenzovanú cirhózu.

Celková miera SVR12 bola 97,6 % (82/84). Miera SVR12 bola 95,7 % (22/23) u jedincov s infekciou GT5 a 98,4 % (60/61) u jedincov s infekciou GT6. U jedného TN jedinca infikovaného GT5 bez cirhózy prišlo k relapsu a u jedného TN jedinca s infekciou GT6 s kompenzovanou cirhózou sa zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby.

*Jedinci s infekciou genotypu 1, 2, 4, 5 alebo 6 s cirhózou, ktorí dostávali Maviret počas 8 týždňov*  
Bezpečnosť a účinnosť Maviretu podávaného počas 8 týždňov predtým neliečených dospelých jedincov s genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6 s kompenzovanou cirhózou bola hodnotená v jednoramennej, otvorenej štúdii (EXPEDITION-8).

U 280 liečených jedincov bol medián veku 60 rokov (rozsah: 34 až 88); 81,8 % malo HCV genotypu 1; 10 % malo HCV genotypu 2; 4,6 % malo HCV genotypu 4; 0,4 % malo HCV genotypu 5; 3,2 % malo HCV genotypu 6; 60 % bolo mužov; 9,6 % bolo černochoch.

Celková miera SVR12 bola 98,2 % (275/280). Nezaznamenali sa žiadne virologické zlyhanie.

#### *Jedinci s infekciou genotypu 3*

Účinnosť lieku Maviret u jedincov, predtým neliečených alebo s predchádzajúcou liečbou kombináciami peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru s chronickou infekciou hepatitídy C genotypu 3, bola preukázaná v klinickej štúdii ENDURANCE-3 (predtým neliečení dospelí bez cirhózy), EXPEDITION-8 (predtým neliečení dospelí s cirhózou) a SURVEYOR-2 časť 3 (dospelí s cirhózou a bez cirhózy a/alebo predtým liečení).

ENDURANCE-3 bola parciálne randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia u predtým neliečených jedincov s infekciou genotypu 3. Jedinci boli randomizovaní (2:1) buď na liečbu Maviretom počas 12 týždňov, alebo kombináciou sofosbuviru a daklatasviru počas 12 týždňov; následne štúdia zahŕňala tretie rameno (ktoré nebolo randomizované) s Maviretom počas 8 týždňov. EXPEDITION-8 bola jednoramenná otvorená štúdia u predtým neliečených jedincov s kompenzovanou cirhózou a infekciou genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, ktorí dostávali Maviret počas 8 týždňov. SURVEYOR-2 časť 3 bola otvorená štúdia, ktorá hodnotila účinnosť Maviretu u predtým liečených jedincov s infekciou genotypu 3 bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou počas 16 týždňov. Spomedzi predtým liečených jedincov u 46 % (42/91) zlyhal predchádzajúci režim obsahujúci sofosbuvir.

**Tabuľka 9: SVR12 u predtým neliečených jedincov infikovaných genotypom 3 bez cirhózy (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 týždňov N=157	Maviret 12 týždňov N=233	SOF+DCV 12 týždňov N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Rozdiel v liečbe -1,2 %; 95 % interval spoľahlivosti (-5,6 % až 3,1 %)		
	Rozdiel v liečbe -0,4 %; 97,5 % interval spoľahlivosti (-5,4 % až 4,6 %)		
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relaps <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Ostatné <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

b. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili.

V súhrnnej analýze dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby bez cirhózy (vrátane údajov z fázy 2 a 3), v ktorej bola SVR12 hodnotená podľa prítomnosti východiskovej A30K, bola dosiahnutá číselne nižšia miera SVR12 u pacientov s A30K liečených 8 týždňov v porovnaní s pacientmi liečenými 12 týždňov [78 % (14/18) verus 93 % (13/14)].

**Tabuľka 10: SVR12 u jedincov infikovaných genotypom 3 s cirhózou alebo bez cirhózy (SURVEYOR-2 časť 3 a EXPEDITION-8)**

	Predtým neliečení s cirhózou	Predtým neliečení s cirhózou	Predtým liečení s cirhózou alebo bez nej
	Maviret 8 týždňov (N=63)	Maviret 12 týždňov (N=40)	Maviret 16 týždňov (N=69)
<b>SVR</b>	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relaps <sup>a</sup>	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Ostatné <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR podľa stavu cirhózy</b>			
Bez cirhózy	NA	NA	95,5 % (21/22)
S cirhózou	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

b. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili.

Z jedincov infikovaných genotypom 3 v konečnom štádiu ochorenia obličiek zaradených do štúdie EXPEDITION-4 dosiahlo 100 % (11/11) SVR12.

#### *Jedinci s infekciou genotypu 3b*

GT3b je podtyp zaznamenaný u relatívne malého počtu pacientov infikovaných HCV v Číne a niekoľkých krajinách južnej a juhovýchodnej Ázie, ale zriedka mimo tohto regiónu. Štúdie VOYAGE-1 a VOYAGE-2 sa uskutočnili v Číne, Singapure a Južnej Kórei u dospelých jedincov s HCV genotypu 1 - 6 bez cirhózy (VOYAGE-1) alebo s kompenzovanou cirhózou (VOYAGE-2), ktorí neboli predtým liečení (TN) alebo boli liečení kombináciou interferónu, peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru (TE-PRS). Všetci jedinci bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou dostávali Maviret počas 8 resp. 12 týždňov, s výnimkou jedincov s GT3 TE-PRS, ktorí dostávali Maviret počas 16 týždňov. Celková miera SVR12 bola 97,2 % (352/362) vo VOYAGE-1 a 99,4 % (159/160) vo VOYAGE-2.

U jedincov s GT3b bez cirhózy bola pozorovaná numericky nižšia miera SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) u TN jedincov a 50 % (2/4) u TE-PRS jedincov] v porovnaní s jedincami s GT3a bez cirhózy (92,9 % (13/14)). U troch jedincov s GT3b TN prišlo k relapsu a u dvoch jedincov s GT3b TE-PRS k virologickému zlyhaniu počas liečby. Spomedzi jedincov s kompenzovanou cirhózou bola celková miera SVR12 u jedincov infikovaných GT3b 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) u TN jedincov a 100 % (1/1) u TE-PRS jedincov] a 100 % (6/6) u jedincov infikovaných GT3a. U jedného TN jedinca s GT3b prišlo k relapsu.

#### *Celková miera SVR12 z klinických štúdií u dospelých jedincov bez predchádzajúcej liečby alebo s prechádzajúcou liečbou s cirhózou alebo bez nej*

U jedincov bez predchádzajúcej liečby (TN) alebo s prechádzajúcou liečbou kombináciami interferónu, peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru (TE-PRS), ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby, celkovo 97,5 % (1395/1431) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,2 % (3/1431) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,9 % (12/1407) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TN alebo TE-PRS jedincov s kompenzovanou cirhózou, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby 97,1 % (431/444) dosiahlo SVR12 (z toho 97,7 % (335/343) TN jedincov dosiahlo SVR12), zatiaľ čo

0,2 % (1/444) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,9 % (4/434) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TN jedincov bez cirhózy, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby 8 týždňov; 97,5 % (749/768) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,1 % (1/768) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,7 % (5/755) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TE-PRS jedincov bez cirhózy, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby; 98,2 % (215/219) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,5 % (1/219) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 1,4 % (3/218) zaznamenalo relaps po liečbe.

Prítomnosť súbežnej infekcie HIV-1 nemala vplyv na účinnosť. Miera SVR12 u TN alebo TE-PRS jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1 liečených počas 8 alebo 12 týždňov (bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou, v tomto poradí) bola 98,2 % (165/168) z ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2. Jeden jedinec zaznamenal virologické zlyhanie počas liečby (0,6 %, 1/168) a žiaden jedinec nezaznamenal relaps (0 %, 0/166).

#### Klinická štúdia u pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami

MAGELLAN-2 bola jednoramenná otvorená štúdia s účasťou 100 dospelých jedincov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s infekciou HCV genotypu 1-6 bez cirhózy, ktorí dostávali Maviret počas 12 týždňov. Štúdia zahŕňala jedincov, ktorí neboli predtým liečení na HCV alebo boli liečení kombináciou (peg) interferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru, s výnimkou jedincov infikovaných GT3, z ktorých nebol nikto predtým liečený.

U 100 liečených jedincov bol medián veku 60 rokov (rozsah: 39 až 78); 57 % malo HCV genotypu 1, 13 % malo HCV genotypu 2, 24 % malo HCV genotypu 3, 4 % mali HCV genotypu 4, 2 % mali HCV genotypu 6; 75 % bolo mužov; 8 % bolo černocho; 66 % bolo predtým neliečených na HCV; žiadny nemal cirhózu a 80 % malo východiskový stav fibrózy F0 alebo F1; 80 % pacientov bolo po transplantácii pečene a 20 % bolo po transplantácii obličiek. Imunosupresívami, ktoré boli povolené na súbežné podávanie, boli cyklosporín  $\leq$  100 mg/deň, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, kyselina mykofenolová, prednizón a prednizolón.

Celková miera SVR12 u jedincov po transplantácii bola 98,0 % (98/100). Vyskytol sa jeden relaps a počas liečby sa nevyskytlo žiadne virologické zlyhanie.

#### Klinická štúdia u jedincov s poruchou funkcie obličiek

EXPEDITION-5 bola otvorená štúdia u 101 HCV infikovaných dospelých jedincov genotypu 1-6 bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou a chronickým ochorením obličiek (CKD) v štádiu 3b, 4 alebo 5. Jedinci boli buď predtým neliečení alebo boli predtým liečení kombináciami (peg) interferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru a dostávali Maviret počas 8, 12 alebo 16 týždňov podľa schválených trvaní liečby.

U 101 liečených jedincov bol medián veku 58 rokov (rozsah: 32 až 87), 53 % malo HCV genotypu 1; 27 % malo HCV genotypu 2; 15 % malo HCV genotypu 3; 4 % mali HCV genotypu 4; 59 % bolo mužov; 73 % bolo belochov; 80 % bolo predtým neliečených na HCV; 13 % malo cirhózu a 65 % malo východiskový stav fibrózy F0 alebo F1; 7 % bolo v štádiu 3b CKD; 17 % bolo v štádiu 4 CKD a 76 % bolo v štádiu 5 CKD (všetci boli na dialýze); 84 jedincov dostalo 8-týždňovú liečbu, 13 jedincov dostalo 12-týždňovú liečbu a 4 jedinci dostali 16-týždňovú liečbu.

Celková miera SVR12 bola 97 % (98/101). Nezaznamenali sa žiadne virologické zlyhanie.

#### Pretrvávajúca trvalej virologickej odpovede (SVR)

V dlhodobej follow-up štúdii (M13-576) sa u 99,5 % (374/376) dospelých jedincov, ktorí dosiahli SVR12 v predchádzajúcich klinických štúdiách s Maviretom, udržala SVR až do ich poslednej

kontrolnej návštevy (medián trvania sledovania: 35,5 mesiacov): 100 %; 99,6 % a 95,8 % jedincov, ktorí boli liečení Maviretom 8, 12 a 16 týždňov v uvedenom poradí. Z 2 jedincov, u ktorých nebola SVR udržaná, došlo u jedného k neskorému relapsu 390 dní po liečbe Maviretom a u druhého jedinca došlo k opätovnej infekcii iným genotypom HCV.

#### *Starší pacienti*

Klinické štúdie s Maviretom zahŕňali 328 pacientov vo veku 65 rokov a viac (13,8 % z celkového počtu jedincov). Miera odpovede pozorovaná u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov bola podobná ako u pacientov vo veku  $< 65$  rokov naprieč liečebnými skupinami.

#### Pediatrická populácia

DORA (časť 1) bola otvorená klinická štúdia na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti u dospievajúcich vo veku 12 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí užívali Maviret 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg filmom obalené tablety) počas 8 alebo 16 týždňov. 47 jedincov bolo zaradených do klinickej štúdie DORA (časť 1). Medián veku bol 14 rokov (rozsah: 12 až 17); 79 % malo HCV genotypu 1; 6 % malo HCV genotypu 2; 9 % malo HCV genotypu 3, 6 % malo HCV genotypu 4; 55 % boli ženy; 11 % bolo černochoch; 77 % nebolo predtým liečených na HCV; 23 % bolo predtým liečených interferónom; 4 % mali koinfekciu HIV; nikto nemal cirhózu; priemerná hmotnosť bola 59 kg (rozsah: 32 až 109 kg).

Celková miera SVR12 bola 100 % (47/47). U žiadneho jedinca sa nezaznamenalo virologické zlyhanie.

Údaje z klinickej štúdie DORA (časť 2), ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť Maviret granulátu, podávaných 80 deťom vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov v dávkach založených na telesnej hmotnosti počas 8, 12 alebo 16 týždňov nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre Maviret obalený granulát.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti zložiek Maviretu sú uvedené v tabuľke 11.

**Tabuľka 11: Farmakokinetické vlastnosti zložiek Maviretu u zdravých dospelých jedincov**

	<b>Glekaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorpcia</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Účinnok jedla (v porovnaní s hladovaním) <sup>b</sup>	↑ 83 - 163 %	↑ 40 - 53 %
<b>Distribúcia</b>		
% viazané na proteíny ľudskej plazmy	97,5	> 99,9
Pomer krv-plazma	0,57	0,62
<b>Biotransformácia</b>		
Biotransformácia	sekundárna	žiadna
<b>Eliminácia</b>		
Hlavná cesta eliminácie	Biliárna exkrécia	Biliárna exkrécia
t <sub>1/2</sub> (h) v rovnovážnom stave	6 - 9	23 - 29
% dávky vylúčenej močom <sup>c</sup>	0,7	0
% dávky vylúčenej stolicou <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substrát transportéra	P-gp, BCRP a OATP1B1/3	P-gp a nie vylúčený BCRP

a. Medián T<sub>max</sub> po jednorazových dávkach glekapreviru a pibrentasviru u zdravých jedincov.

b. Priemerná systémová expozícia s jedlom so stredným až vysokým obsahom tukov.

c. Podávanie jednorazovej dávky [<sup>14</sup>C]glekapreviru alebo [<sup>14</sup>C]pibrentasviru v štúdiách hmotnostnej bilancie.

d. Oxidačné metabolity alebo ich vedľajšie produkty predstavovali 26 % rádioaktivity dávky.

V plazme neboli pozorované žiadne metabolity glekapreviru.

U pacientov s chronickou infekciou hepatitídy C bez cirhózy po 3 dňoch monoterapie buď samotným glekaprevirom 300 mg denne (N = 6) alebo pibrentasvirom 120 mg denne (N = 8) boli hodnoty geometrického priemeru AUC<sub>24</sub> 13 600 ng·h/ml pre glekaprevir a 459 ng·h/ml pre pibrentasvir. Odhad farmakokinetických parametrov pri použití populačných farmakokinetických modelov má prirodzenú neistotu v dôsledku nelinearity dávky a krížovej interakcie medzi glekaprevirom a pibrentasvirom. Na základe populačných farmakokinetických modelov Maviretu u pacientov s chronickou hepatitídou C boli hodnoty AUC<sub>24</sub> v ustálenom stave pre glekaprevir a pibrentasvir 4800 a 1430 ng·h/ml u jedincov bez cirhózy (N = 1804) a 10 500 a 1530 ng·h/ml u jedincov s cirhózou pečene (N = 280) v uvedenom poradí. V porovnaní so zdravými jedincami (N = 230) bol populačný odhad AUC<sub>24,ss</sub> podobný (10 % rozdiel) pre glekaprevir a o 34 % nižší pre pibrentasvir u pacientov infikovaných HCV bez cirhózy.

#### Linearita/nelinearita

AUC glekapreviru narastala viac ako úmerne zvýšeniu dávky (516-násobne vyššia expozícia pri 1200 mg QD v porovnaní s 200 mg QD), čo môže súvisieť s nasýtením efluxných transportérov a transportérov vychytávania.

AUC pibrentasviru narastala viac ako úmerne zvýšeniu dávky pri dávkach do 120 mg (viac ako 10-násobné zvýšenie expozície pri 120 mg QD v porovnaní s 30 mg QD), ale pri dávkach ≥ 120 mg vykazovala lineárnu farmakokinetiku. Nelineárne zvýšenie expozície pri dávkach < 120 mg môže súvisieť s nasýtením efluxných transportérov.

Biologická dostupnosť pibrentasviru pri súbežnom podávaní s glekaprevirom je 3-násobne vyššia ako pri podávaní samotného pibrentasviru. Glekaprevir je ovplyvnený súbežným podávaním s pibrentasvirom v menšom rozsahu.

## Farmakokinetika u osobitných populácií

### *Rasa/etnický pôvod*

Nie je potrebná úprava dávky Maviretu na základe rasy alebo etnického pôvodu.

### *Pohlavie/hmotnosť*

Nie je potrebná úprava dávky Maviretu na základe pohlavia alebo telesnej hmotnosti  $\geq 45$  kg.

### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky Maviretu. Populačná farmakokinetická analýza u jedincov infikovaných HCV ukázala, že v analyzovanom vekovom rozsahu (18 až 88 rokov) vek nemal klinicky významný vplyv na expozíciu glekapreviru alebo pibrentasviru.

### *Pediatrická populácia*

U detí vo veku 12 rokov a starších alebo s hmotnosťou najmenej 45 kg nie je potrebná úprava dávky Maviretu. Expozície glekapreviru a pibrentasviru u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých v štúdiách fázy 2/3.

Maviret je dostupný vo forme granulátu pre deti vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov a s hmotnosťou od 12 kg do menej ako 45 kg a je dávkovaný na základe telesnej hmotnosti. Deti s hmotnosťou 45 kg alebo viac majú používať tabletovú formu. Keďže liekové formy majú rôzne farmakokinetické profily, tablety a obalený granulát nie sú navzájom zameniteľné.

Farmakokinetika glekapreviru a pibrentasviru nebola stanovená u detí vo veku < 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg.

### *Porucha funkcie obličiek*

Hodnoty AUC glekapreviru a pibrentasviru boli zvýšené  $\leq 56$  % u jedincov bez infekcie HCV s miernym, stredne ťažkým, ťažkým alebo konečným štádiom poruchy funkcie obličiek, ktorí neboli na dialýze, v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Hodnoty AUC glekapreviru a pibrentasviru boli podobné s dialýzou aj bez dialýzy ( $\leq 18$  % rozdiel) u jedincov závislých od dialýzy bez infekcie HCV. V populačnej farmakokinetickej analýze jedincov infikovaných HCV bola pozorovaná hodnota AUC o 86 % vyššia pre glekaprevir a o 54 % vyššia pre pibrentasvir u jedincov v konečnom štádiu poruchy funkcie obličiek na dialýze alebo bez dialýzy v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Pri zvažovaní neviazanej koncentrácie možno očakávať väčšie zvýšenie.

Zmeny expozície Maviretu u jedincov infikovaných HCV s poruchou funkcie obličiek na dialýze alebo bez dialýzy neboli celkovo klinicky významné.

### *Porucha funkcie pečene*

V porovnaní s jedincami bez infekcie HCV s normálnou funkciou pečene bola hodnota AUC glekapreviru v klinickej dávke u jedincov s poruchou triedy A podľa Childa-Pugha o 33 % vyššia, u jedincov s poruchou triedy B podľa Childa-Pugha o 100 % vyššou a u jedincov s poruchou triedy C podľa Childa-Pugha vzrástla na 11-násobok. Hodnota AUC pibrentasviru bola podobná u jedincov s poruchou triedy A podľa Childa-Pugha, o 26 % vyššia u jedincov s poruchou triedy B podľa Childa-Pugha a o 114 % vyššia u jedincov s poruchou triedy C podľa Childa-Pugha. Pri zvažovaní neviazanej koncentrácie možno očakávať väčšie zvýšenie.

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že po podaní Maviretu bola expozícia glekapreviru u jedincov infikovaných HCV s kompenzovanou cirhózou približne 2-násobná a expozícia pibrentasviru bola podobná ako u jedincov infikovaných HCV bez cirhózy. Mechanizmus rozdielov medzi expozíciou glekapreviru u pacientov s chronickou hepatitídou C s cirhózou alebo bez nej nie je známy.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Glekaprevir and pibrentasvir neboli genotoxické v sérii testov *in vitro* a *in vivo* vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a v mikronukleových testoch *in vivo* na hlodavcoch. Štúdie karcinogenity s glekaprevirom a pibrentasvirom sa neuskutočnili.

U hlodavcov nebol pozorovaný žiadny vplyv na párenie, fertilitu u samíc alebo samcov alebo na skorý embryonálny vývoj ani pri najvyššej testovanej dávke. Systémové expozície (AUC) glekapreviru respektíve pibrentasviru boli približne 63- respektíve 102-krát vyššie ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke.

V štúdiách reprodukcie na zvieratách neboli pozorované žiadne nepriaznivé vývojové účinky, keď sa zložky Maviretu podávali samostatne počas organogenézy pri expozíciách až do 53-násobku (potkany; glekaprevir) alebo 51-násobku (myši; pibrentasvir) a 1,5-násobku (králiky; pibrentasvir) expozície u ľudí pri odporúčanej dávke Maviretu. Materská toxicita (anorexia, nižšia telesná hmotnosť a nižší nárast telesnej hmotnosti) s určitou embryofetálnou toxicitou (zvýšenie výskytu post-implantačných potratov a počtu resorpcií a zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodu) zabránila možnosti hodnotiť glekaprevir u králika pri klinických expozíciách. Neboli pozorované žiadne vývojové účinky u žiadnej z týchto zložiek v perinatálnych/postnatálnych vývojových štúdiách u hlodavcov, u ktorých materské systémové expozície (AUC) glekapreviru boli približne 47-násobok a u pibrentasviru približne 74-násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dávke. Nezmenený glekaprevir bol hlavnou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Pibrentasvir bol jedinou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov a to bez vplyvu na dojčené mláďatá.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

kopovidón (typ K 28)  
tokoferol-polyetylénglykol-sukcinát  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
propylénglykol-monokaprylát (typ II)  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearyl-fumarát sodný

#### Filmová vrstva

hypromelóza 2910 (E464)  
monohydrát laktózy  
oxid titaničitý  
makrogol 3350  
červený oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre vyrobené z PVC/PE/PCTFE a hliníkovej fólie.

Balenie obsahujúce 84 (4 škatuľe s 21 tabletami) filmom obalených tabliet.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1213/001

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. júl 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2022

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Maviret 50 mg/20 mg obalený granulát vo vrecku

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 50 mg glekapreviru a 20 mg pibrentasviru.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko s obaleným granulátom obsahuje 26 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 4 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalený granulát  
Ružový a žltý granulát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Maviret obalený granulát je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) u detí vo veku 3 rokov a starších (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Maviretom má začať a monitorovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s infekciou HCV.

#### Dávkovanie

*Deti vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov a s hmotnosťou od 12 kg do menej ako 45 kg*  
Odporúčané dĺžky liečby Maviretom u pacientov infikovaných HCV genotypu (GT) 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 s kompenzovaným ochorením pečene (s cirhózou alebo bez nej) sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2. Počet vreciek a dávka podľa telesnej hmotnosti detí sú uvedené v tabuľke 3. Vrecká sa majú užívať spolu s jedlom jedenkrát denne.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dĺžka liečby Maviretom u pacientov bez predchádzajúcej liečby HCV**

Genotyp	Odporúčaná dĺžka liečby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 týždňov	8 týždňov

**Tabuľka 2: Odporúčaná dĺžka liečby Maviretom u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba peg-IFN + ribavirínom +/- sofosbuvírom alebo sofosbuvírom + ribavirínom**

Genotyp	Odporúčaná dĺžka liečby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 4-6	8 týždňov	12 týždňov
GT 3	16 týždňov	16 týždňov

Pacienti, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A, pozri časť 4.4.

**Tabuľka 3: Odporúčaná dávka u detí od 3 do menej ako 12 rokov**

Hmotnosť dieťaťa (kg)	Počet vreciek jedenkrát denne (glekaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 až < 20 kg	3 vrecká (150 mg + 60 mg)
≥ 20 až < 30 kg	4 vrecká (200 mg + 80 mg)
≥ 30 až < 45 kg	5 vreciek (250 mg + 100 mg)

Deti s hmotnosťou 45 kg alebo viac majú používať tabletovú formu Maviretu pre dospelých. Pokyny na dávkovanie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku Maviret filmom obalené tablety.

*Vynechaná dávka*

V prípade, že dôjde k vynechaniu dávky Maviretu, predpísanú dávku možno užiť do 18 hodín po čase, keď mala byť užitá. Ak uplynulo od času, keď sa Maviret obvykle užíva, viac ako 18 hodín, pacient **nemá** užiť vynechanú dávku a ďalšiu dávku má užiť vo zvyčajnom dávkovacom režime. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

Ak dôjde k vracaniu do 3 hodín po podaní, má sa užiť dodatočná dávka Maviretu. Ak dôjde k vracaniu viac ako 3 hodiny po podaní, dodatočná dávka Maviretu nie je potrebná.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek vrátane pacientov na dialýze nie je potrebná úprava dávky Maviretu (pozri časti 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky Maviretu. Maviret sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

*Pacienti s transplantovanou pečeňou alebo obličkami*

12-týždňové trvanie liečby bolo hodnotené a odporúča sa u pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s cirhózou alebo bez nej (pozri časť 5.1). U pacientov, ktorí sú infikovaní genotypom 3 a ktorí boli v minulosti liečení peg-IFN + ribavirínom +/- sofosbuvírom alebo sofosbuvírom + ribavirínom, je potrebné zvážiť 16-týždňové trvanie liečby.

*Pacienti so súbežnou infekciou HIV-1*

Riadte sa odporúčaniami pre dávkovanie v tabuľkách 1 a 2. Odporúčania pre dávkovanie s antivirotikami na liečbu HIV, pozri časť 4.5.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Maviretu u detí vo veku menej ako 3 roky alebo s hmotnosťou do 12 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Deti s hmotnosťou 45 kg alebo viac majú používať tabletovú formu. Keďže liekové formy majú rôzne farmakokinetické profily, tablety a obalený granulát nie sú vzájomne zameniteľné. Preto je potrebné, aby celá liečba prebehla rovnakou liekovou formou (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

#### Perorálne použitie

- Pacienti majú byť poučení, aby užíli odporúčanú dávku Maviretu s jedlom jedenkrát denne.
- Granulát na celkovú dennú dávku (celý obsah potrebného počtu vreciek, ružový a žltý granulát) sa nasype na menšie množstvo mäkkej potraviny s malým obsahom vody, ktorá sa nalepí na lyžicu a dá sa prehltnúť bez žutia (napr. arašidové maslo, čokoládová oriešková nátierka, mäkký/smotanový syr, hustý džem alebo grécky jogurt).
- Nepoužívajte tekutiny alebo potraviny, ktoré kvapkajú alebo môžu sklznúť z lyžice, pretože liek sa môže rýchlo rozpustiť a zníži sa jeho účinnosť.
- Zmes potraviny a granulátu je potrebné ihneď prehltnúť. Granulát sa nemá drviť ani žuť.
- Maviret granulát sa nemá podávať enterálnymi sondami.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi atazanavir, atorvastatín, simvastatín, dabigatránetexilát, etinylestradiol, silné induktry P-gp a CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoín a primidón) (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní**

#### Reaktivácia vírusu hepatitídy B

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivirotikami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy B (HBV), z ktorých niektoré boli smrteľné. U všetkých pacientov sa má pred začatím liečby uskutočniť skríning HBV. U pacientov, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom HBV/HCV, hrozí riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a liečení podľa súčasných klinických odporúčaní.

#### Porucha funkcie pečene

Maviret sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Pacienti, u ktorých zlyhal predchádzajúci režim s inhibítorom NS5A a/alebo NS3/4A

Pacienti infikovaní genotypom 1 (a veľmi obmedzený počet pacientov infikovaných genotypom 4), u ktorých zlyhali predchádzajúce režimy, ktoré môžu vyvolať rezistenciu na glekaprevir/pibrentasvir, boli skúmaní v štúdiách MAGELLAN-1 a B16-439 (časť 5.1). Riziko zlyhania bolo v súlade s očakávaním najvyššie u pacientov vystavených obom triedam. Algoritmus rezistencie predpovedajúci riziko zlyhania podľa východiskovej rezistencie nebol stanovený. Akumulácia rezistencie na dve triedy liekov bola v štúdiu MAGELLAN-1 hlavným zistením u pacientov, u ktorých

zlyhala opakovaná liečba glekaprevirom/pibrentasvirom. Pre pacientov infikovaných genotypmi 2, 3, 5 alebo 6 nie sú údaje o opakovanej liečbe k dispozícii. Maviret sa neodporúča na opätovnú liečbu pacientov s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A.

#### Liekové interakcie

Súbežné podávanie sa neodporúča s niekoľkými liekmi, ako je podrobne uvedené v časti 4.5.

#### Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby infekcie HCV priamo pôsobiacimi antivirotikami zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu priamo pôsobiacimi antivirotikami sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa majú upraviť ich súčasné lieky na cukrovku. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami.

#### Laktóza

Maviret granulát obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

#### Propylénglykol

Tento liek obsahuje 4 mg propylénglykolu v každom vrecku.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Možný účinok Maviretu na iné lieky

Glekaprevir a pibrentasvir sú inhibítory P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organický anión (OATP) 1B1/3. Súbežné podávanie s Maviretom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. dabigatranetexilát, digoxín), BCRP (napr. rosuvastatín) alebo OATP1B1/3 (napr. atorvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín). Špecifické odporúčania týkajúce sa interakcií s citlivými substrátmi P-gp, BCRP a OATP1B1/3 pozri v tabuľke 4. Pre iné substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1/3 môže byť potrebná úprava dávky.

Glekaprevir a pibrentasvir sú slabé inhibítory cytochrómu P450 (CYP) 3A a uridínglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinicky významné zvýšenie expozície nebolo pozorované pri citlivých substrátoch CYP3A (midazolam, felodipín) alebo UGT1A1 (raltegravir) pri podávaní s Maviretom.

Glekaprevir aj pibrentasvir inhibujú exportnú pumpu žlčových solí (BSEP) *in vitro*.

Neočakáva sa významná inhibícia CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

## Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Vzhľadom na to, že sa funkcia pečene môže počas liečby Maviretom meniť, odporúča sa dôkladné monitorovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR).

## Možný účinok iných liekov na Maviret

### *Použitie so silnými induktormi P-gp/CYP3A*

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp a CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoín a primidón), môžu významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru alebo pibrentasviru a môžu viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu alebo k strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie takýchto liekov s Maviretom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Maviretu so stredne silnými induktormi P-gp/CYP3A môže znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru (napr. oxkarbazepín, eslikarbazepín, lumakaftor, krizotinib). Súbežné podávanie stredne silných induktorov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Glekaprevir a pibrentasvir sú substrátmi efluxných transportérov P-gp a/alebo BCRP. Glekaprevir je tiež substrátom transportérov hepatálnej absorpcie OATP1B1/3. Súbežné podávanie Maviretu s liekmi, ktoré inhibujú P-gp a BCRP (napr. cyklosporín, kobicistát, dronedarón, itraconazol, ketokonazol, ritonavir) môže spomaliť vylučovanie glekapreviru a pibrentasviru, a tým zvýšiť plazmatickú expozíciu antivirových liekov. Lieky, ktoré inhibujú OATP1B1/3 (napr. elvitregavir, cyklosporín, darunavir, lopinavir) zvyšujú systémové koncentrácie glekapreviru.

## Zistené a iné potenciálne liekové interakcie

Tabuľka 4 uvádza pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov (90 % interval spoľahlivosti) vplyv na koncentráciu Maviretu a niektorých bežných súbežne podávaných liekov. Smer šípky udáva smer zmeny v expozíciách ( $C_{max}$ , AUC a  $C_{min}$ ) v prípade glekapreviru, pibrentasviru a súbežne podávaného lieku ↑ = zvýšenie (o viac ako 25 %), ↓ = zníženie (o viac ako 20 %), ↔ = žiadna zmena (zníženie rovnajúce sa alebo menšie ako 20 % alebo zvýšenie rovnajúce sa alebo menšie ako 25 %). Toto nie je uzavretý zoznam. Všetky interakčné štúdie sa uskutočnili u dospelých.

### **Tabuľka 4: Interakcie medzi Maviretom a inými liekmi**

Liek podľa terapeutických oblastí/možný mechanizmus interakcie	Účinok na hladiny lieku	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinické poznámky
<b><i>BLOKÁTORY RECEPTORA ANGIOTENZÍNU II</i></b>					
Losartan 50 mg jednorazová dávka	↑ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ losartan karboxylová kyselina	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg jednorazová dávka  (Inhibícia OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nie je potrebná úprava dávky.

<b>ANTIARYTMIKÁ</b>					
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp)	↑ digoxín	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Odporúča sa opatrnosť a monitorovanie terapeutických koncentrácií digoxínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>					
Dabigatránetexilát 150 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp)	↑ dabigatrán	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIKONVULZIVA</b>					
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne  (Indukcia P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Súbežné podávanie môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoín, fenobarbital, primidón	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY</b>					
Rifampicín 600 mg jednorazová dávka  (Inhibícia OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicín 600 mg jedenkrát denne <sup>a</sup>  (Indukcia P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>LIEKY OBSAHUJÚCE ETINYLESTRADIOL</b>					
Etinylestradiol (EE)/norgestimát 35 µg/250 µg jedenkrát denne	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Súbežné podávanie Maviretu s liekmi obsahujúcimi etinylestradiol je kontraindikované z dôvodu rizika zvýšenia ALT (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava dávky s levonorgestrelom, noretindronom alebo norgestimátom ako antikoncepčným progestagénom.
	↑ norelgestromín	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg jedenkrát denne	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	



<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>					
Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Indukcia P-gp/CYP3A)	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				Súbežné podávanie môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg jedenkrát denne <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Súbežné podávanie s atazanavirom je kontraindikované z dôvodu rizika zvýšenia ALT (pozri časť 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Súbežné podávanie s darunavirom sa neodporúča.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát 600/200/300 mg jedenkrát denne	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Súbežné podávanie s efavirenzom môže viesť k zníženiu terapeutického účinku Maviretu a neodporúča sa. Pri liečbe tenofovir-dizoproxilfumarátom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie.
	Účinok efavirenu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na glekaprevir a pibrentasvir nebol v rámci tejto štúdie priamo kvantifikovaný, ale expozície glekapreviru a pibrentasviru boli signifikantne nižšie ako historické dáta.				
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabín/tenofovir-alafenamid  (Inhibícia P-gp, BCRP a OATP kobicistátom, inhibícia OATP elvitegravirom)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dvakrát denne  (Inhibícia UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nie je potrebná úprava dávky.

<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HCV</b>					
Sofosbuvir 400 mg jednorazová dávka  (Inhibícia P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBÍTORE HMG-COA REDUKTÁZY</b>					
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatín	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Súbežné podávanie s atorvastatínom a simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
	↑ simvastatín	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Simvastatín 5 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kyselina simvastatínová	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatín 10 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatín	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Súbežné podávanie sa neodporúča. Ak sa použije lovastatín, nesmie prekročiť dávku 20 mg/deň a pacienti majú byť sledovaní.
	↑ kyselina lovastatínová	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatín 10 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3)	↑ pravastatín	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Odporúča sa opatrnosť. Dávka pravastatínu nesmie prekročiť 20 mg denne a dávka rosuvastatínu nesmie prekročiť 5 mg denne.
Rosuvastatín 5 mg jedenkrát denne  (Inhibícia OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatín	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatín, Pitavastatín	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ fluvastatín a ↑ pitavastatín				Interakcie s fluvastatínom a pitavastatínom sú pravdepodobné a pri kombinácii sa odporúča opatrnosť. Pri začatí DAA liečby sa odporúča nízka dávka statínov.

<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>					
Cyklosporín 100 mg jednorazová dávka	↑ glekaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret sa neodporúča používať u pacientov, ktorí vyžadujú stabilné dávky cyklosporínu > 100 mg denne. Ak je kombinácia nevyhnutná, môže sa zväžiť použitie, ak prínos prevažuje nad rizikom, pri dôkladnom klinickom sledovaní..
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Cyklosporín 400 mg jednorazová dávka	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg jednorazová dávka  (Inhibícia CYP3A4 a P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBÍTOREY PROTÓNOVEJ PUMPY</b>					
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne  (Zvyšuje hodnotu pH v žalúdku)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nie je potrebná úprava dávky.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jedenkrát denne (1 hodinu pred raňajkami)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	

40 mg jedenkrát denne (večer bez jedla)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>ANTAGONISTY VITAMÍNU K</b>					
Antagonisty vitamínu K	Nesledovalo sa.			U všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča dôsledné monitorovanie INR. Je to z dôvodu zmien funkcie pečene počas liečby Maviretom.	

DAA = priamo pôsobiace antivirotiká

- Účinok rifampicínu na glekaprevir a pibrentasvir 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu.
- Účinok atazanaviru a ritonaviru na prvú dávku glekapreviru a pibrentasviru je uvedený.
- Pacienti s transplantovanou pečeňou infikovaní HCV, ktorí dostávali cyklosporín v strednej dávke 100 mg denne, mali expozície glekapreviru zvýšené na 2,4 násobok v porovnaní s tými, ktorí nedostávali cyklosporín.

Ďalšie štúdie liekových interakcií boli vykonané s nasledujúcimi liekmi a nepreukázali klinicky významné interakcie s Maviretom: abakavir, amlodipín, buprenorfín, kofeín, dextrometorfán, dolutegravir, emtricitabín, felodipín, lamivudín, lamotrigín, metadón, midazolam, naloxón, noretindrón alebo iné kontraceptíva obsahujúce iba progestín, rilpivirín, tenofovir alafenamid a tolbutamid.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje (menej ako 300 hlásení v gravidite) z používania glekapreviru alebo pibrentasviru u gravidných žien.

Štúdie na potkanoch/myšiach s glekaprevirom alebo pibrentasvirom nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu. Materská toxicita spojená so stratou embrya a plodu bola pozorovaná u králikov s glekaprevirom, čo vylučovalo hodnotenie glekapreviru pri klinických expozíciách u tohto druhu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa používanie Maviretu v gravidite neodporúča.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa glekaprevir alebo pibrentasvir vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie glekapreviru a pibrentasviru do mlieka (podrobnosti pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Je nutné rozhodnúť sa, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť alebo ukončiť liečbu Maviretom s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve glekapreviru a/alebo pibrentasviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky glekapreviru alebo pibrentasviru na fertilitu pri expozíciách vyšších, ako sú expozície u ľudí pri odporúčanej dávke (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Maviret nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V spojených klinických štúdiách fázy 2 a 3 u dospelých jedincov s HCV infekciou genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, ktorí dostávali Maviret boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (výskyt  $\geq 10\%$ ) bolesť hlavy a únava. Menej ako 0,1 % jedincov liečených Maviretom malo závažné nežiaduce reakcie (prechodný ischemický záchvat). Podiel jedincov liečených Maviretom, ktorí trvale ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, bol 0,1 %.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v registračných štúdiách fázy 2 a 3 u dospelých HCV infikovaných s cirhózou alebo bez nej, liečených Maviretom 8, 12 alebo 16 týždňov alebo počas postmarketingového obdobia. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) alebo neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

##### **Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie identifikované s Maviretom**

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	hnačka, nevoľnosť
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Neznáme	pruritus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté	únava
Časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Časté	zvýšenie celkového bilirubínu

##### Opis vybraných nežiaducich reakcií

###### *Nežiaduce reakcie u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek vrátane jedincov na dialýze*

Bezpečnosť Maviretu u jedincov s chronickým ochorením obličiek (vrátane jedincov na dialýze) a chronickou infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 s kompenzovaným ochorením pečene (s cirhózou alebo bez nej) bola hodnotená u dospelých v EXPEDITION-4 (n = 104) a v EXPEDITION-5 (n = 101). Najčastejšie nežiaduce reakcie u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol pruritus (17 %) a únava (12 %) v EXPEDITION-4 a pruritus (14,9 %) v EXPEDITION-5.

###### *Nežiaduce reakcie u jedincov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami*

Bezpečnosť Maviretu bola hodnotená u 100 dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s chronickou infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4 alebo 6 bez cirhózy (MAGELLAN-2). Celkový bezpečnostný profil u pacientov s transplantátom bol porovnateľný s profilom pozorovaným u jedincov v štúdiách fázy 2 a 3. Nežiaduce reakcie zaznamenané u viac ako alebo najmenej u 5 %

jedincov, ktoré dostávali Maviret po dobu 12 týždňov, zahŕňali bolesť hlavy (17 %), únavu (16 %), nevoľnosť (8 %) a pruritus (7 %).

#### *Bezpečnosť u jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1*

Celkový bezpečnostný profil u dospelých jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2) bol porovnateľný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých jedincov s monoinfekciou HCV.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť Maviretu u dospievajúcich infikovaných HCV GT1-6 je založená na údajoch z otvorenej štúdie fázy 2/3 u 47 jedincov vo veku 12 až < 18 rokov liečených Maviretom počas 8 až 16 týždňov (DORA časť 1). Zistené nežiaduce reakcie boli porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s Maviretom u dospelých.

Bezpečnosť Maviretu u detí infikovaných HCV GT1-6 vo veku od 3 do menej ako 12 rokov je založená na údajoch z otvorenej štúdie fázy 2/3 u 80 jedincov vo veku 3 do < 12 rokov liečených na základe telesnej hmotnosti Maviretom obaleným granulátom po dobu 8, 12 alebo 16 týždňov (DORA – časť 2). Zistené nežiaduce reakcie boli porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s Maviretom filmom obalenými tabletami u dospievajúcich a dospelých. Hnačka, nevoľnosť a vracanie sa vyskytli u pediatrických jedincov s mierne vyššou frekvenciou v porovnaní s dospievajúcimi (nežiaduce reakcie: 3,8 % oproti 0 %, 3,8 % oproti 0 % a 7,5 % oproti 2,1 % v uvedenom poradí).

#### *Zvýšenie sérových hladín bilirubínu*

Zvýšenia hladín celkového bilirubínu na minimálne 2-násobok hornej hranice normálu (ULN) boli pozorované u 1,3 % jedincov v súvislosti s inhibíciou transportu a metabolizmu bilirubínu pôsobením glekapreviru. Zvýšenia hladín bilirubínu boli asymptomatické, prechodné a spravidla sa vyskytli v skorých fázach liečby. Zvýšenia hladín bilirubínu boli prevažne nepriame a neboli spojené so zvýšením hladiny ALT. Priama hyperbilirubinémia bola hlásená u 0,3 % jedincov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Najvyššie zdokumentované dávky podávané zdravým dobrovoľníkom sú 1 200 mg jedenkrát denne počas 7 dní pre glekaprevir a 600 mg jedenkrát denne počas 10 dní pre pibrentasvir. U 1 zo 70 zdravých jedincov sa po viacnásobných dávkach glekapreviru (700 mg alebo 800 mg) jedenkrát denne počas  $\geq 7$  dní pozorovali asymptomatické zvýšenia ALT v sére ( $> 5x$  ULN). V prípade predávkovania sa má pacient sledovať z hľadiska akýchkoľvek prejavov a príznakov toxicity (pozri časť 4.8). Okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba. Glekaprevir a pibrentasvir nie sú významne odstraňované hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AP57

#### Mechanizmus účinku

Maviret je fixná kombinácia dvoch pangenotypových, priamo pôsobiacich antivirotik, menovite glekapreviru (inhibitor proteázy NS3/4A) a pibrentasviru (inhibitor NS5A) cielených proti viacerým krokom životného cyklu vírusu HCV.

#### *Glekaprevir*

Glekaprevir je pangenotypovým inhibítorom proteázy HCV NS3/4A, ktorá je nevyhnutná pre proteolytické štiepenie kódovaného polyproteínu HCV (do zrejmej formy proteínov NS3, NS4A, NS4B, NS5A, a NS5B) a je nevyhnutná na vírusovú replikáciu.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir je pangenotypový inhibitor proteínu HCV NS5A, ktorý je nevyhnutný na replikáciu vírusovej RNA a na zoskupovanie viriónov. Mechanizmus účinku pibrentasviru bol charakterizovaný na základe antivírusovej aktivity bunkovej kultúry a štúdií mapovania rezistencie na liek.

#### Antivírusová aktivita

Hodnoty EC<sub>50</sub> pre glekaprevir a pibrentasvir proti replikónom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS3 alebo NS5A z bunkových kultúr sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti replikónovým bunkovým kultúram HCV genotypu 1 – 6**

Podtyp HCV	Glekaprevir EC <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <sub>50</sub> , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = nie je k dispozícii

Aktivita glekapreviru *in vitro* bola tiež študovaná v biochemickom teste s podobne nízkymi hodnotami IC<sub>50</sub> naprieč všetkými genotypmi.

Hodnoty EC<sub>50</sub> pre glekaprevir a pibrentasvir voči chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS3 alebo NS5A z klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 7.

**Tabuľka 7. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti prechodným replikónom obsahujúcim NS3 alebo NS5A z klinických izolátov HCV genotypu 1 – 6**

Podtyp HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Počet klinických izolátov	Medián EC <sub>50</sub> , nM (rozsah)	Počet klinických izolátov	Medián EC <sub>50</sub> , nM (rozsah)
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 = nie je k dispozícii

## Rezistencia

### *V bunkovej kultúre*

Aminokyselinové substitúcie v NS3 alebo NS5A vybrané v bunkovej kultúre alebo dôležité pre triedu inhibítora boli fenotypicky charakterizované na replikónoch.

Substitúcie dôležité pre triedu proteázových inhibítorov HCV na pozíciách 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 alebo 170 v NS3 nemali žiadny vplyv na aktivitu glekapreviru. Substitúcie na aminokyselinovej pozícii 168 v NS3 nemali žiadny vplyv pri genotype 2, zatiaľ čo niektoré substitúcie na pozícii 168 znížili citlivosť na glekaprevir až na 55-násobok (genotypy 1, 3, 4) alebo znížili citlivosť viac ako 100-násobne (genotyp 6). Niektoré substitúcie na pozícii 156 znížili citlivosť na glekaprevir (genotypy 1 až 4) viac ako 100-násobne. Substitúcia na aminokyselinovej pozícii 80 neznížila citlivosť na glekaprevir s výnimkou Q80R pri genotype 3a, čo znížilo citlivosť na glekaprevir 21-násobne.

Samostatné substitúcie dôležité pre triedu inhibítorov NS5A na pozíciách 24, 28, 30, 31, 58, 92 alebo 93 v NS5A pri genotypoch 1 až 6 nemali žiadny vplyv na aktivitu pibrentasviru. Konkrétne v prípade genotypu 3a, A30K alebo Y93H nemali žiadny vplyv na aktivitu pibrentasviru. Niektoré kombinácie substitúcií genotypov 1a a 3a (vrátane A30K + Y93H pri genotype 3a) preukázali zníženie citlivosti na pibrentasvir. V replikóne genotypu 3b znížila prítomnosť prirodzene sa vyskytujúcich polymorfizmov K30 a M31 v NS5A citlivosť na pibrentasvir 24-násobne v porovnaní s aktivitou pibrentasviru v replikóne genotypu 3a.



## *V klinických štúdiách*

### Štúdie u doteraz neliečených dospelých jedincov a u dospelých jedincov s predchádzajúcou liečbou peginterferónom (pegINF), ribavirínom (RBV) a/alebo sofosbuvírom s cirhózou alebo bez nej

Dvadsaťdva z približne 2 300 jedincov liečených Maviretom počas 8, 12 alebo 16 týždňov v registračných klinických štúdiách fázy 2 a 3 malo virologické zlyhanie (2 s infekciou genotypu 1, 2 s infekciou genotypu 2, 18 s infekciou genotypu 3).

Z dvoch jedincov infikovaných genotypom 1, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, u jedného sa vyskytli substitúcie A156V v NS3 a Q30R/L31M/H58D v NS5A a u jedného Q30R/H58D (pričom Y93N bola prítomná na začiatku štúdie a po liečbe) v NS5A.

U dvoch jedincov infikovaných genotypom 2 neboli pozorované žiadne substitúcie, ktoré by sa objavili počas liečby, v NS3 alebo NS5A (polymorfizmus M31 v NS5A bol prítomný na začiatku štúdie a po liečbe u oboch jedincov).

Spomedzi 18 jedincov infikovaných genotypom 3 a liečených Maviretom počas 8, 12 alebo 16 týždňov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, boli u 11 jedincov pozorované substitúcie Y56H/N, Q80K/R, A156G alebo Q168L/R v NS3, ktoré sa objavili počas liečby. A166S alebo Q168R boli prítomné na začiatku štúdie a po liečbe u 5 jedincov. U 16 jedincov boli v NS5A pozorované substitúcie M28G, A30G/K, L31F, P58T alebo Y93H v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby, a u 13 jedincov bola A30K (n = 9) alebo Y93H (n = 5) prítomná na začiatku štúdie a po liečbe.

### Štúdie u dospelých jedincov s kompenzovanou cirhózou alebo bez nej, ktorí boli predtým liečení proteázovými inhibítormi NS3/4A a/alebo NS5A inhibítormi

Desať zo 113 jedincov liečených Maviretom v štúdiu MAGELLAN-1 počas 12 alebo 16 týždňov malo virologické zlyhanie. Z 10 jedincov infikovaných genotypom 1 s virologickým zlyhaním boli u 7 jedincov pozorované počas liečby substitúcie V36A/M, R155K/T, A156G/T/V alebo D168A/T v NS3. Päť z 10 malo kombinácie V36M, Y56H, R155K/T alebo D168A/E v NS3 na začiatku štúdie a po liečbe. Všetci jedinci s virologickým zlyhaním infikovaní genotypom 1 mali na začiatku štúdie jednu alebo viac NS5A substitúcií L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delécia P32, H58C/D alebo Y93H, s ďalšími substitúciami M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D alebo Y93H v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby u 7 jedincov v čase zlyhania.

Trinásti zo 177 jedincov s chronickou infekciou HCV GT1 (všetci jedinci s virologickým zlyhaním mali infekciu GT1a), ktorí boli predtým liečení inhibítorom NS5A + SOFa v štúdiu B16-439 boli 12 týždňov (9 z 13) alebo 16 týždňov (4 z 13) liečení Maviretom, mali virologické zlyhanie. Spomedzi 13 virologických zlyhaní boli u 4 jedincov pozorované v čase zlyhania NS3 substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby: A156V (n = 2) alebo R155W + A156G (n = 2), 3 zo 4 jedincov mali tiež Q80K na začiatku štúdie a v čase zlyhania. 12 z 13 virologických zlyhaní malo na začiatku štúdie jeden alebo viac NS5A polymorfizmov detegovaných na aminokyselinových pozíciách (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, alebo Y93H/N) a u 10 z 13 sa objavili v čase zlyhania liečby ďalšie NS5A substitúcie (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)).

### Vplyv východiskových polymorfizmov aminokyselín HCV na odpoveď na liečbu

Uskutočnila sa súhrnná analýza doteraz neliečených dospelých jedincov a jedincov s predchádzajúcou liečbou pegylovaným interferónom, ribavirínom a/alebo sofosbuvírom, ktorí dostávali Maviret v klinických štúdiách fázy 2 a 3 s cieľom preskúmať spojitosť medzi polymorfizmami na začiatku štúdie a výsledkom liečby a opísať substitúcie pozorované pri virologickom zlyhaní. Východiskové polymorfizmy súvisiace s referenčnou sekvenciou špecifickou pre daný podtyp na aminokyselinových pozíciách 155, 156 a 168 v NS3 a 24, 28, 30, 31, 58, 92 a 93 v NS5A boli vyhodnotené pri 15-percentnom detekčnom prahu pomocou sekvenovania novej generácie. Východiskové polymorfizmy

v NS3 boli detegované u 1,1 % (9/845); 0,8 % (3/398); 1,6 % (10/613); 1,2 % (2/164); 41,9 % (13/31) a 2,9 % (1/34) jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí. Východiskové polymorfizmy v NS5A boli detegované u 26,8 % (225/841); 79,8 % (331/415); 22,1 % (136/615); 49,7 % (80/161); 12,9 % (4/31) a 54,1 % (20/37) jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí.

*Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6:* Východiskové polymorfizmy pri genotype 1, 2, 4, 5 a 6 nemali žiadny vplyv na výsledok liečby.

*Genotyp 3:* U jedincov, ktorí dostávali odporúčaný režim (n = 313), východiskové polymorfizmy v NS5A (vrátane Y93H) alebo NS3 nemali významný vplyv na výsledky liečby. Všetci jedinci (15/15) s Y93H a 77 % (17/22) s východiskovým A30K v NS5A dosiahli SVR12. Celková prevalencia východiskových A30K a Y93H bola 7,0 % a 4,8 % v uvedenom poradí. Schopnosť vyhodnotiť vplyv východiskových polymorfizmov v NS5A bola obmedzená u jedincov bez predchádzajúcej liečby s cirhózou a predtým liečených jedincov z dôvodu nízkej prevalencie A30K (3,0 %; 4/132) alebo Y93H (3,8 %; 5/132).

#### Skrížená rezistencia

Údaje *in vitro* naznačujú, že väčšina substitúcií súvisiacich s rezistenciou v NS5A na aminokyselinových pozíciách 24, 28, 30, 31, 58, 92 alebo 93, ktoré spôsobujú rezistenciu na ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir alebo velpatasvir, zostala citlivá na pibrentasvir. Niektoré kombinácie substitúcií v NS5A na týchto pozíciách ukázali zníženie citlivosti na pibrentasvir. Glekaprevir bol plne aktívny proti substitúciám asociovanými s rezistenciou v NS5A, zatiaľ čo pibrentasvir bol plne aktívny proti substitúciám asociovanými s rezistenciou v NS3. Tak glekaprevir ako aj pibrentasvir boli plne aktívne proti substitúciám asociovanými s rezistenciou na nukleotidové a nenukleotidové inhibítory NS5B.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V tabuľke 8 sú zhrnuté klinické štúdie uskutočnené s Maviretom u jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6.

**Tabuľka 8: Klinické štúdie uskutočnené s Maviretom u jedincov s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6**

Genotyp (GT)	Klinická štúdia	Súhrn dizajnu štúdie
<b>TN a PRS-TE jedinci bez cirhózy</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 351) alebo 12 týždňov (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret počas 8 týždňov (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) alebo placebo (n = 100) počas 12 týždňov
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 199) alebo 12 týždňov (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret počas 8 týždňov (n = 157) alebo 12 týždňov (n = 233) Sofosbuvir + daklatasvir počas 12 týždňov (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret počas 8 týždňov (iba TN, n = 29) alebo 12 týždňov (n = 76) alebo 16 týždňov (len TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret počas 12 týždňov (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret počas 8 týždňov (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret počas 12 týždňov (n = 32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret počas 8 týždňov (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n = 356) alebo 16 týždňov (len GT3 TE) (n = 6)

<b>TN a PRS-TE jedinci s cirhózou</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret počas 12 týždňov (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret počas 12 týždňov (iba TN, n = 64) alebo 16 týždňov (len TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret počas 12 týždňov (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret počas 12 týždňov (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n = 157) alebo 16 týždňov (len GT3 TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret počas 8 týždňov (n = 343) (iba TN)
<b>Jedinci s CKD stupeň 3b, 4 a 5 s alebo bez cirhózy</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret počas 12 týždňov (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret počas 8 týždňov (n = 84) alebo 12 týždňov (n = 13) alebo 16 týždňov (n = 4)
<b>Jedinci liečení inhibítorom NS5A a/alebo PI s alebo bez cirhózy</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret počas 12 týždňov (n = 66) alebo 16 týždňov (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret počas 12 týždňov (n = 78) alebo 16 týždňov (n = 78) alebo Maviret + RBV počas 12 týždňov (n = 21) <sup>g</sup>
<b>Jedinci súbežne infikovaní HCV/HIV-1 s alebo bez cirhózy</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret počas 8 týždňov (n = 137) alebo 12 týždňov (n = 16)
<b>Jedinci s transplantovanou pečeňou alebo obličkami</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret počas 12 týždňov (n = 100)
<b>Dospievajúci jedinci (12 až &lt; 18 rokov)</b>		
GT1-6	DORA (časť 1) <sup>a</sup>	Maviret počas 8 týždňov (n = 44) alebo 16 týždňov (n = 3)
<b>Deti (3 až &lt; 12 rokov)</b>		
GT1-6	DORA (časť 2) <sup>a</sup>	Maviret počas 8 (n = 78) alebo 12 (n = 1) alebo 16 týždňov (n = 1)

TN = predtým neliečený (treatment naïve), PRS-TE = predtým liečený (treatment experienced) (zahŕňa predchádzajúcu liečbu zahŕňajúcu pegIFN (alebo IFN) a/alebo RBV a/alebo sofosbuvir), PI = proteázový inhibítor (protease inhibitor), CKD = chronické ochorenie obličiek (chronic kidney disease)

a. ENDURANCE-1 zahŕňala 33 jedincov súbežne infikovaných HIV-1. DORA zahŕňala 3 jedincov súbežne infikovaných HIV-1.

b. GT2 zo SURVEYOR-2 časti 1 a 2 – Maviret počas 8 týždňov (n = 54) alebo 12 týždňov (n = 25); GT2 zo SURVEYOR-2 časť 4 – Maviret počas 8 týždňov (n = 145).

c. GT3 bez cirhózy zo SURVEYOR-2 časti 1 a 2 – Maviret počas 8 týždňov (n = 29) alebo 12 týždňov (n = 54); GT3 bez cirhózy zo SURVEYOR-2 časť 3 – Maviret počas 12 týždňov (n = 22) alebo 16 týždňov (n = 22).

d. GT3 s cirhózou zo SURVEYOR-2 časť 2 – Maviret počas 12 týždňov (n = 24) alebo 16 týždňov (n = 4); GT3 s cirhózou zo SURVEYOR-2 časť 3 – Maviret počas 12 týždňov (n = 40) alebo 16 týždňov (n = 47).

e. GT1, 4 z MAGELLAN-1 časť 1 – Maviret počas 12 týždňov (n = 22); GT1, 4 z MAGELLAN-1 časť 2 – Maviret počas 12 týždňov (n = 44) alebo 16 týždňov (n = 47).

f. VOYAGE-1 a VOYAGE-2 boli ázijské regionálne štúdie.

g. Maviret sa neodporúča na opätovnú liečbu pacientov s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom NS3/4A a/alebo NS5A (pozri časť 4.4).

Hodnoty HCV RNA v sére sa merali počas klinických štúdií s použitím testu Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verzia 2.0) s dolným limitom kvantifikácie (LLOQ) 15 IU/ml (s výnimkou SURVEYOR-1 a SURVEYOR-2, ktoré použili test Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0 s LLOQ 25 IU/ml). Trvalá virologická odpoveď (SVR12), definovaná ako HCV RNA menej ako LLOQ 12 týždňov po ukončení liečby, bola primárnym cieľovým ukazovateľom vo všetkých štúdiách na stanovenie vyliečenia z HCV.

*Klinické štúdie u jedincov bez predchádzajúcej liečby alebo u predtým liečených jedincov s cirhózou alebo bez nej*

Z 2 409 liečených dospelých jedincov s kompenzovaným ochorením pečene (s alebo bez cirhózy), ktorí neboli predtým liečení alebo s predchádzajúcou liečbou kombináciou peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru, s mediánom veku 53 rokov (rozsah: 19 až 88); 73,3 % bolo predtým neliečených, 26,7 % bolo predtým liečených kombináciou obsahujúcou buď sofosbuvir, ribavirín a/alebo peginterferón; 40,3 % malo HCV genotyp 1; 19,8 % malo HCV genotyp 2; 27,8 % malo HCV genotyp 3; 8,1 % malo HCV genotyp 4; 3,4 % malo HCV genotyp 5-6; 13,1 % bolo vo veku  $\geq 65$  rokov; 56,6 % bolo mužov; 6,2 % bolo černochovo; 12,3 % malo cirhózu; 4,3 % malo závažnú poruchu funkcie obličiek alebo konečné štádium ochorenia obličiek; 20,0 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg na m<sup>2</sup>; 7,7 % malo súbežnú infekciu HIV-1 a medián východiskovej hodnoty HCV RNA bol 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

**Tabuľka 9: SVR12 u dospelých jedincov bez predchádzajúcej liečby a predtým liečených<sup>a</sup> peginterferónom, ribavirínom a/alebo sofosbuvírom s infekciou genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby (súhrnné údaje z ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 a EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 a 8)**

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 u jedincov bez cirhózy</b>					
8 týždňov	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>					
VF počas liečby	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relaps <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0% (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Ostatné <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 u jedincov s cirhózou</b>					
8 týždňov	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 týždňov	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>					
VF počas liečby	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relaps <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Ostatné <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = virologické zlyhanie (virologic failure)

a. Percento jedincov s predchádzajúcou liečbou PRS je 26 %, 14 %, 24 %, 0 % a 13 % u genotypov 1, 2, 4, 5 a 6 v uvedenom poradí. Žiadny z jedincov s GT5 nebol TE-PRS a 3 jedinci s GT6 boli TE-PRS.

b. Zahŕňa celkovo 154 jedincov súbežne infikovaných HIV-1 v ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby.

c. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

d. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili zo štúdie.

Z jedincov infikovaných genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6 v konečnom štádiu ochorenia obličiek zaradených do štúdie EXPEDITION-4 dosiahlo 97,8 % (91/93) SVR12 bez virologických zlyhaní.

### *Klinická štúdia u jedincov s infekciou genotypu 5 alebo 6*

ENDURANCE-5,6 bola otvorená štúdia s účasťou 84 dospelých jedincov s infekciou HCV GT5 (N = 23) alebo 6 (N = 61) TN alebo TE-PRS. Jedinci bez cirhózy dostávali Maviret počas 8 týždňov a jedinci s kompenzovanou cirhózou dostávali Maviret počas 12 týždňov. U 84 liečených jedincov bol medián veku 59 rokov (rozsah 24 až 79); 27 % malo HCV genotypu 5; 73 % malo HCV genotypu 6; 54 % bolo žien, 30 % bolo belochov, 68 % bolo aziatov; 90 % nebolo predtým liečených na HCV; 11 % malo kompenzovanú cirhózu.

Celková miera SVR12 bola 97,6 % (82/84). Miera SVR12 bola 95,7 % (22/23) u jedincov s infekciou GT5 a 98,4 % (60/61) u jedincov s infekciou GT6. U jedného TN jedinca infikovaného GT5 bez cirhózy prišlo k relapsu a u jedného TN jedinca s infekciou GT6 s kompenzovanou cirhózou sa zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby.

*Jedinci s infekciou genotypu 1, 2, 4, 5 alebo 6 s cirhózou, ktorí dostávali Maviret počas 8 týždňov*  
Bezpečnosť a účinnosť Maviretu podávaného počas 8 týždňov predtým neliečených dospelých jedincov s genotypom 1, 2, 4, 5 alebo 6 s kompenzovanou cirhózou bola hodnotená v jednoramennej, otvorenej štúdii (EXPEDITION-8).

U 280 liečených jedincov bol medián veku 60 rokov (rozsah: 34 až 88); 81,8 % malo HCV genotypu 1; 10 % malo HCV genotypu 2; 4,6 % malo HCV genotypu 4; 0,4 % malo HCV genotypu 5; 3,2 % malo HCV genotypu 6; 60 % bolo mužov; 9,6 % bolo černochovo.

Celková miera SVR12 bola 98,2 % (275/280). Nezaznamenali sa žiadne virologické zlyhanie.

### *Jedinci s infekciou genotypu 3*

Účinnosť Maviretu u jedincov, predtým neliečených alebo s predchádzajúcou liečbou kombináciami peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru s chronickou infekciou hepatitídy C genotypu 3, bola preukázaná v klinickej štúdii ENDURANCE-3 (predtým neliečení dospelí bez cirhózy), EXPEDITION-8 (predtým neliečení dospelí s cirhózou) a SURVEYOR-2 časť 3 (dospelí s cirhózou a bez nej a/alebo predtým liečení).

ENDURANCE-3 bola parciálne randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia u predtým neliečených jedincov s infekciou genotypu 3. Jedinci boli randomizovaní (2:1) buď na liečbu Maviretom počas 12 týždňov alebo kombináciou sofosbuviru a daklatasviru počas 12 týždňov, následne štúdia zahŕňala tretie rameno (ktoré nebolo randomizované) s Maviretom počas 8 týždňov. EXPEDITION-8 bola jednoramenná otvorená štúdia u predtým neliečených jedincov s kompenzovanou cirhózou a infekciou genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, ktorí dostávali Maviret počas 8 týždňov. SURVEYOR-2 časť 3 bola otvorená štúdia, ktorá hodnotila účinnosť Maviretu u predtým liečených jedincov s infekciou genotypu 3 bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou počas 16 týždňov. Spomedzi predtým liečených jedincov u 46 % (42/91) zlyhal predchádzajúci režim obsahujúci sofosbuvir.

**Tabuľka 10: SVR12 u predtým neliečených dospelých jedincov infikovaných genotypom 3 bez cirhózy (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 týždňov N = 157	Maviret 12 týždňov N = 233	SOF+DCV 12 týždňov N = 115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
	Rozdiel v liečbe -1,2 %; 95 % interval spoľahlivosti (-5,6 % až 3,1 %)		
	Rozdiel v liečbe -0,4 %; 97,5 % interval spoľahlivosti (-5,4 % až 4,6 %)		
<b>Výsledok pre osoby bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relaps <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Ostatné <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

b. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili.

V súhrnnej analýze dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby bez cirhózy (vrátane údajov z fázy 2 a 3), v ktorej bola SVR12 hodnotená podľa prítomnosti východiskovej A30K, bola dosiahnutá číselne nižšia miera SVR12 u pacientov s A30K liečených 8 týždňov v porovnaní s pacientmi liečenými 12 týždňov [78 % (14/18) verzus 93 % (13/14)].

**Tabuľka 11: SVR12 u jedincov infikovaných genotypom 3 s cirhózou alebo bez nej (SURVEYOR-2 časť 3 a EXPEDITION-8)**

	Predtým neliečení s cirhózou	Predtým neliečení s cirhózou	Predtým liečení s cirhózou alebo bez nej
	Maviret 8 týždňov (N = 63)	Maviret 12 týždňov (N = 40)	Maviret 16 týždňov (N = 69)
<b>SVR</b>	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Výsledok pre jedincov bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relaps <sup>a</sup>	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Ostatné <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR podľa stavu cirhózy</b>			
Bez cirhózy	NA	NA	95,5 % (21/22)
S cirhózou	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relaps je definovaný ako HCV RNA  $\geq$  LLOQ po ukončení liečby u tých, ktorí dokončili liečbu.

b. Zahŕňa jedincov, ktorí prerušili účasť v dôsledku nežiaducej udalosti, straty zo sledovania alebo odstúpili.

Z jedincov infikovaných genotypom 3 v konečnom štádiu ochorenia obličiek zaradených do štúdie EXPEDITION-4 dosiahlo 100 % (11/11) SVR12.

#### *Jedinci s infekciou genotypu 3b*

GT3b je podtyp zaznamenaný u relatívne malého počtu pacientov infikovaných HCV v Číne a niekoľkých krajinách južnej a juhovýchodnej Ázie, ale zriedka mimo tohto regiónu. Štúdie VOYAGE-1 a VOYAGE-2 sa uskutočnili v Číne, Singapore a Južnej Kórei u dospelých jedincov s HCV genotypu 1 – 6 bez cirhózy (VOYAGE-1) alebo s kompenzovanou cirhózou (VOYAGE-2), ktorí neboli predtým liečení (TN) alebo s predchádzajúcou liečbou kombináciou interferónu, peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru (TE-PRS). Všetci jedinci bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou dostávali Maviret počas 8 resp. 12 týždňov, s výnimkou jedincov s GT3

TE-PRS, ktorí dostávali Maviret počas 16 týždňov. Celková miera SVR12 bola 97,2 % (352/362) vo VOYAGE-1 a 99,4 % (159/160) vo VOYAGE-2.

U jedincov s GT3b bez cirhózy bola pozorovaná numericky nižšia miera SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) u TN jedincov a 50 % (2/4) u TE-PRS jedincov] v porovnaní s jedincami s GT3a bez cirhózy (92,9 % (13/14)). U troch jedincov s GT3b TN prišlo k relapsu a u dvoch jedincov s GT3b TE-PRS k virologickému zlyhaniu počas liečby. Spomedzi jedincov s kompenzovanou cirhózou bola celková miera SVR12 u jedincov infikovaných GT3b 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) u TN jedincov a 100 % (1/1) u TE-PRS jedincov] a 100 % (6/6) u jedincov infikovaných GT3a. U jedného TN jedinca s GT3b prišlo k relapsu.

*Celková miera SVR12 z klinických štúdií u dospelých jedincov bez predchádzajúcej liečby alebo s prechádzajúcou liečbou s cirhózou alebo bez nej*

U jedincov bez predchádzajúcej liečby (TN) alebo s prechádzajúcou liečbou kombináciami interferónu, peginterferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru (TE-PRS), ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby, celkovo 97,5 % (1 395/1 431) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,2 % (3/1 431) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,9 % (12/1 407) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TN alebo TE-PRS jedincov s kompenzovanou cirhózou, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby, 97,1 % (431/444) dosiahlo SVR12 (z toho 97,7 % (335/343) TN jedincov dosiahlo SVR12), zatiaľ čo 0,2 % (1/444) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,9 % (4/434) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TN jedincov bez cirhózy, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby 8 týždňov, 97,5 % (749/768) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,1 % (1/768) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 0,7 % (5/755) zaznamenalo relaps po liečbe.

U TE-PRS jedincov bez cirhózy, ktorí dostali odporúčanú dĺžku liečby, 98,2 % (215/219) dosiahlo SVR12, zatiaľ čo 0,5 % (1/219) zaznamenalo virologické zlyhanie počas liečby a 1,4 % (3/218) zaznamenalo relaps po liečbe.

Prítomnosť súbežnej infekcie HIV-1 nemala vplyv na účinnosť. Miera SVR12 u TN alebo TE-PRS jedincov súbežne infikovaných HCV/HIV-1 liečených počas 8 alebo 12 týždňov (bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou, v tomto poradí) bola 98,2 % (165/168) z ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2. Jeden jedinec zaznamenal virologické zlyhanie počas liečby (0,6 %, 1/168) a žiadny jedinec nezaznamenal relaps (0 %, 0/166).

#### Klinická štúdia u pacientov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami

MAGELLAN-2 bola jednoramenná otvorená štúdia s účasťou 100 dospelých jedincov s transplantovanou pečeňou alebo obličkami s infekciou HCV genotypu 1 – 6 bez cirhózy, ktorí dostávali Maviret počas 12 týždňov. Štúdia zahŕňala jedincov, ktorí neboli predtým liečení na HCV alebo boli liečení kombináciou (peg) interferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru, s výnimkou jedincov infikovaných GT3, z ktorých nebol nikto predtým liečený.

U 100 liečených jedincov bol medián veku 60 rokov (rozsah: 39 až 78); 57 % malo HCV genotypu 1; 13 % malo HCV genotypu 2; 24 % malo HCV genotypu 3; 4 % mali HCV genotypu 4; 2 % mali HCV genotypu 6; 75 % bolo mužov; 8 % bolo černocho; 66 % bolo predtým neliečených na HCV; žiadny nemal cirhózu a 80 % malo východiskový stav fibrózy F0 alebo F1; 80 % pacientov bolo po transplantácii pečene a 20 % bolo po transplantácii obličiek. Imunosupresíva, ktoré boli povolené na súbežné podávanie, boli cyklosporín  $\leq$  100 mg/deň, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, kyselina mykofenolová, prednizón a prednizolón.

Celková miera SVR12 u jedincov po transplantácii bola 98,0 % (98/100). Vyskytol sa jeden relaps a počas liečby sa nevyskytlo žiadne virologické zlyhanie.

### Klinická štúdia u jedincov s poruchou funkcie obličiek

EXPEDITION-5 bola otvorená štúdia u 101 HCV infikovaných dospelých jedincov s genotypom 1 – 6 bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou a chronickým ochorením obličiek (CKD) v štádiu 3b, 4 alebo 5. Jedinci boli buď predtým neliečení alebo boli predtým liečení kombináciami (peg) interferónu, ribavirínu a/alebo sofosbuviru a dostávali Maviret počas 8, 12 alebo 16 týždňov podľa schválených trvaní liečby.

U 101 liečených jedincov bol medián veku 58 rokov (rozsah: 32 až 87), 53 % malo HCV genotypu 1; 27 % malo HCV genotypu 2; 15 % malo HCV genotypu 3; 4 % mali HCV genotypu 4; 59 % bolo mužov; 73 % bolo belochov; 80 % bolo predtým neliečených na HCV; 13 % malo cirhózu a 65 % malo východiskový stav fibrózy F0 alebo F1; 7 % bolo v štádiu 3b CKD; 17 % bolo v štádiu 4 CKD a 76 % bolo v štádiu 5 CKD (všetci boli na dialýze); 84 jedincov dostalo 8-týždňovú liečbu, 13 jedincov dostalo 12-týždňovú liečbu a 4 jedinci dostali 16-týždňovú liečbu.

Celková miera SVR12 bola 97 % (98/101). Nezaznamenali sa žiadne virologické zlyhania.

### Pretrvávanie trvalej virologickej odpovede (SVR)

V dlhodobej follow-up štúdiu (M13-576) sa u 99,5 % (374/376) dospelých jedincov, ktorí dosiahli SVR12 v predchádzajúcich klinických štúdiách s Maviretom, udržala SVR až do ich poslednej kontrolnej návštevy (medián trvania sledovania: 35,5 mesiacov): 100 %; 99,6 % a 95,8 % jedincov, ktorí boli liečení Maviretom 8, 12 a 16 týždňov v uvedenom poradí. Z 2 jedincov, u ktorých nebola SVR udržaná, došlo u jedného k neskorému relapsu 390 dní po liečbe Maviretom a u druhého jedinca došlo k opätovnej infekcii iným genotypom HCV.

### Starší pacienti

Klinické štúdie s Maviretom zahŕňali 328 pacientov vo veku 65 rokov a viac (13,8 % z celkového počtu jedincov). Miera odpovede pozorovaná u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov bola podobná ako u pacientov vo veku  $< 65$  rokov naprieč liečenými skupinami.

### Pediatrická populácia

Účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika Maviretu u detí vo veku od 3 rokov do menej ako 18 rokov hodnotila otvorená štúdia, ktorá pozostávala z dvoch častí, DORA časť 1 a časť 2.

DORA časť 1 hodnotila bezpečnosť a účinnosť Maviretu 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg filmom obalené tablety) počas 8 alebo 16 týždňov u 47 dospievajúcich vo veku 12 rokov do menej ako 18 rokov. Medián veku bol 14 rokov (rozsah: 12 až 17); 79 % malo HCV genotypu 1; 6 % malo HCV genotypu 2; 9 % malo HCV genotypu 3, 6 % malo HCV genotypu 4; 55 % boli ženy; 11 % bolo černochoch; 77 % nebolo predtým liečených na HCV; 23 % bolo predtým liečených interferónom; 4 % mali koinfekciu HIV; nikto nemal cirhózu; priemerná hmotnosť bola 59 kg (rozsah: 32 až 109).

V 1. časti štúdie DORA bola celková miera SVR12 100 % (47/47). U žiadneho jedinca nedošlo k virologickému zlyhaniu.

Druhá časť štúdie DORA hodnotila bezpečnosť a účinnosť Maviret granulátu dávkovaného na základe hmotnosti počas 8, 12 alebo 16 týždňov u 80 detí vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov. Osemnásť jedincov dostávalo počiatočnú nižšiu dávku a 62 jedincov dostávalo konečnú odporúčanú dávku. Medián veku bol 7 rokov (rozsah: 3 až 11); 73 % malo HCV genotypu 1; 3 % mali genotyp 2; 23 % malo HCV genotypu 3; 3 % mali HCV genotypu 4; 55 % tvorili ženy; 6 % bolo černochoch; 97,5 % boli jedinci s HCV predtým neliečení; 2,5 % bolo s predchádzajúcou liečbou s interferónom; 1 % malo súbežnú infekciu HIV; žiaden jedinec nemal cirhózu; priemerná hmotnosť bola 26 kg (rozsah: 13 až 44).



V 2. časti štúdie DORA celková miera SVR12 u jedincov, ktorí dostali finálnu odporúčanú dávku, bola 98,4 % (61/62). U žiadneho jedinca, ktorý užil finálnu odporúčanú dávku, nedošlo k virologickému zlyhaniu. U jedného 9-ročného dieťaťa s infekciou HCV GT3b, ktoré dostalo počiatočnú nižšiu dávku, došlo k virologickému zlyhaniu. Dieťa malo východiskové K30R a V31M a Y93H v čase zlyhania liečby, ktorá sa objavila počas liečby v NS5A; východiskové alebo substitúcie počas liečby neboli pozorované v NS3.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti zložiek Maviretu sú uvedené v tabuľke 12.

**Tabuľka 12: Farmakokinetické vlastnosti zložiek Maviretu u zdravých jedincov**

	<b>Glekaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorpcia</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> tabliet	5,0	5,0
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup> granulátu	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Vplyv jedla (v porovnaní s hladovaním) <sup>b</sup> na tablety pre dospelých	↑ 83 – 163 %	↑ 40 – 53 %
Vplyv jedla (v porovnaní s hladovaním) <sup>b</sup> na granulát	↑ 131 – 168 %	↑ 56 – 115 %
<b>Distribúcia</b>		
% viazané na proteíny ľudskej plazmy	97,5	> 99,9
Pomer krv – plazma	0,57	0,62
<b>Biotransformácia</b>		
Biotransformácia	sekundárna	žiadna
<b>Eliminácia</b>		
Hlavná cesta eliminácie	Biliárna exkrécia	Biliárna exkrécia
t <sub>1/2</sub> (h) v rovnovážnom stave	6 – 9	23 – 29
% dávky vylúčenej močom <sup>c</sup>	0,7	0
% dávky vylúčenej stolicou <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substrát transportéra	P-gp, BCRP a OATP1B1/3	P-gp a nie vylúčený BCRP

a. Medián T<sub>max</sub> po jednorazových dávkach glekapreviru a pibrentasviru u zdravých jedincov.

b. Priemerná systémová expozícia s jedlom so stredným až vysokým obsahom tukov.

c. Podávanie jednorazovej dávky [<sup>14</sup>C]glekapreviru alebo [<sup>14</sup>C]pibrentasviru v štúdiách hmotnostnej bilancie.

d. Oxidačné metabolity alebo ich vedľajšie produkty predstavovali 26 % rádioaktivity dávky.

V plazme neboli pozorované žiadne metabolity glekapreviru.

U pacientov s chronickou infekciou hepatitídy C bez cirhózy po 3 dňoch monoterapie buď samotným glekaprevirom 300 mg denne (N = 6), alebo pibrentasvirom 120 mg denne (N = 8) boli hodnoty geometrického priemeru AUC<sub>24</sub> 13 600 ng•h/ml pre glekaprevir a 459 ng•h/ml pre pibrentasvir. Odhad farmakokinetických parametrov pri použití populačných farmakokinetických modelov má prirodzenú neistotu v dôsledku nelinearity dávky a krížovej interakcie medzi glekaprevirom a pibrentasvirom. Na základe populačných farmakokinetických modelov pre Maviret u pacientov s chronickou hepatitídou C boli hodnoty AUC<sub>24</sub> v ustálenom stave pre glekaprevir a pibrentasvir 4 800 a 1 430 ng•h/ml u jedincov bez cirhózy (N = 1 804) a 10 500 a 1 530 ng•h/ml u jedincov s cirhózou pečene (N = 280) v uvedenom poradí. V porovnaní so zdravými jedincami (N = 230) bol populačný odhad AUC<sub>24, ss</sub> podobný (10 % rozdiel) pre glekaprevir a o 34 % nižší pre pibrentasvir u pacientov infikovaných HCV bez cirhózy.

## Linearita/nelinearita

AUC glekapreviru narastala viac ako úmerne k zvýšeniu dávky (516-násobne vyššia expozícia pri 1 200 mg QD v porovnaní s 200 mg QD), čo môže súvisieť s nasýtením efluxných transportérov a transportérov vychytávania.

AUC pibrentasviru narastala viac ako úmerne k zvýšeniu dávky pri dávkach do 120 mg (viac ako 10-násobné zvýšenie expozície pri 120 mg QD v porovnaní s 30 mg QD), ale pri dávkach  $\geq 120$  mg vykazovala lineárnu farmakokinetiku. Nelineárne zvýšenie expozície pri dávkach  $< 120$  mg môže súvisieť s nasýtením efluxných transportérov.

Biologická dostupnosť pibrentasviru pri súbežnom podávaní s glekaprevirom je 3-násobne vyššia ako pri podávaní samotného pibrentasviru. Glekaprevir je ovplyvnený súbežným podávaním s pibrentasvirom v menšom rozsahu.

## Farmakokinetika u osobitných populácií

### *Rasa/etnický pôvod*

Nie je potrebná úprava dávky Maviretu na základe rasy alebo etnického pôvodu.

### *Pohlavie*

Nie je potrebná úprava dávky Maviretu na základe pohlavia.

### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky Maviretu. Populačná farmakokinetická analýza u jedincov infikovaných HCV ukázala, že v analyzovanom vekovom rozsahu (12 až 88 rokov) vek nemal klinicky významný vplyv na expozíciu glekapreviru alebo pibrentasviru.

### *Pediatrická populácia*

Expozície glekapreviru a pibrentasviru v odporúčaných dávkach podľa telesnej hmotnosti pacienta u detí vo veku 3 do  $< 12$  rokov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých v štádiách fázy 2/3. Maviret je dostupný vo forme tabliet pre deti od 12 rokov do menej ako 18 rokov alebo s hmotnosťou viac ako 45 kg. Granulát sa neskúmal u detí starších ako 12 rokov. Tablety a granulát nie sú zameniteľné. Farmakokinetika glekapreviru a pibrentasviru nebola stanovená u detí vo veku  $< 3$  roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg.

### *Porucha funkcie obličiek*

Hodnoty AUC glekapreviru a pibrentasviru boli zvýšené o  $\leq 56$  % u jedincov bez infekcie HCV s miernym, stredne ťažkým, ťažkým alebo konečným štádiom poruchy funkcie obličiek, ktorí neboli na dialýze, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Hodnoty AUC glekapreviru a pibrentasviru boli podobné s dialýzou aj bez dialýzy ( $\leq 18$  % rozdiel) u jedincov závislých od dialýzy bez infekcie HCV. V populačnej farmakokinetickej analýze jedincov infikovaných HCV bola pozorovaná hodnota AUC o 86 % vyššia v prípade glekapreviru a o 54 % vyššia pre pibrentasvir u jedincov v konečnom štádiu poruchy funkcie obličiek na dialýze alebo bez dialýzy v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Pri zvažovaní neviazanej koncentrácie možno očakávať väčšie zvýšenie.

Zmeny expozície Maviretu u jedincov infikovaných HCV s poruchou funkcie obličiek na dialýze alebo bez dialýzy neboli celkovo klinicky významné.

### *Porucha funkcie pečene*

V porovnaní s jedincami bez infekcie HCV s normálnou funkciou pečene bola hodnota AUC glekapreviru v klinickej dávke u jedincov s poruchou triedy A podľa Childa-Pugha o 33 % vyššia, u jedincov s poruchou triedy B podľa Childa-Pugha o 100 % vyššia a u jedincov s poruchou triedy C podľa Childa-Pugha vzrástla na 11-násobok. Hodnota AUC pibrentasviru bola podobná u jedincov s poruchou triedy A podľa Childa-Pugha, o 26 % vyššia u jedincov s poruchou triedy B podľa Childa-

Pugha a o 114 % vyššia u jedincov s poruchou triedy C podľa Childa-Pugha. Pri zvažovaní neviazanej koncentrácie možno očakávať väčšie zvýšenie.

Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že po podaní Maviretu bola expozícia glekapreviru u jedincov infikovaných HCV s kompenzovanou cirhózou približne 2-násobná a expozícia pibrentasviru bola podobná ako u jedincov infikovaných HCV bez cirhózy. Mechanizmus rozdielov medzi expozíciou glekapreviru u pacientov s chronickou hepatitídou C s cirhózou alebo bez nej nie je známy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Glekaprevir and pibrentasvir neboli genotoxické v sérii testov *in vitro* a *in vivo* vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a v mikronukleových testoch *in vivo* na hlodavcoch. Štúdie karcinogenity s glekaprevirom a pibrentasvirom sa neuskutočnili.

U hlodavcov nebol pozorovaný žiadny vplyv na párenie, fertilitu u samíc alebo samcov ani na skorý embryonálny vývoj ani pri najvyššej testovanej dávke. Systémové expozície (AUC) glekapreviru a pibrentasviru boli približne 63 a 102-krát vyššie ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke.

V štúdiách reprodukcie na zvieratách neboli pozorované žiadne nepriaznivé vývojové účinky, keď sa zložky Maviretu podávali samostatne počas organogenézy pri expozíciách až do 53-násobku (potkany; glekaprevir) alebo 51-násobku (myši; pibrentasvir) a 1,5-násobku (králiky; pibrentasvir) expozície u ľudí pri odporúčanej dávke Maviretu. Materská toxicita (anorexia, nižšia telesná hmotnosť a nižší nárast telesnej hmotnosti) s určitou embryofetálnou toxicitou (zvýšenie výskytu post-implantačných potratov a počtu resorpcií a zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodu) znemožnila vyhodnotenie glekapreviru u králika pri klinických expozíciách. Neboli pozorované žiadne vývojové účinky u žiadnej z týchto zložiek v perinatálnych/postnatálnych vývojových štúdiách u hlodavcov, u ktorých materské systémové expozície (AUC) glekapreviru boli približne 47-násobok a u pibrentasviru približne 74-násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dávke. Nezmenený glekaprevir bol hlavnou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Pibrentasvir bol jedinou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro granuly

kopovidón  
tokofersolán  
propylénglykol-monokaprylát  
koloidný oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy (iba v granuláte glekapreviru)  
stearyl-fumarát sodný

#### Obal granuly

hypromelóza (E464)  
monohydrát laktózy  
oxid titaničitý  
makrogol  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky uchovávania.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Maviret obalený granulát sa dodáva vo vreckách z polyetylentereftalátu (PET)/hliníka/polyetylénového filmu v škatuliach. Každá škatuľa obsahuje 28 vreciek.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1213/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. júl 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže filmom obalených tabliet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NEMECKO

alebo

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
HOLANDSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže obaleného granulátu vo vrecku

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Maviret 100 mg/40 mg filmom obalené tablety  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg glekapreviru a 40 mg pibrentasviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalené tablety

84 (4 x 21) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1213/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

maviret 100 mg/40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Maviret 100 mg/40 mg filmom obalené tablety  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg glekapreviru a 40 mg pibrentasviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalené tablety

21 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Užite všetky 3 tablety z jedného blistra jedenkrát denne s jedlom.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1213/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

maviret 100 mg/40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Maviret 100 mg/40 mg tablety  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (ako logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Maviret 50 mg/20 mg obalený granulát vo vrecku  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 50 mg glekapreviru a 20 mg pibrentasviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a propylénglykol. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

obalený granulát

28 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1213/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

maviret 50 mg/20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Maviret 50 mg/20 mg obalený granulát vo vrecku  
glekaprevir/pibrentasvir  
perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

AbbVie (ako logo)

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Maviret 100 mg/40 mg filmom obalené tablety glekaprevir/pibrentasvir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Maviret a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Maviret
3. Ako užívať Maviret
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Maviret
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Maviret a na čo sa používa**

Maviret je antivírusový liek používaný na liečbu dospelých a detí vo veku 3 rokov a starších s dlhodobou („chronickou“) hepatítidou C. Je to infekčné ochorenie spôsobené vírusom hepatitídy C, ktoré postihuje pečeň. Maviret obsahuje liečivá glekaprevir a pibrentasvir.

Maviret pôsobí tak, že zastaví množenie vírusu hepatitídy C a infikovanie nových buniek. To umožňuje vylúčenie infekcie z tela.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Maviret**

**Neužívajte Maviret ak:**

- ste alergický na glekaprevir/pibrentasvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- máte ťažké ochorenie pečene iné ako hepatitída C.
- užívate nasledujúce lieky:
  - atazanavir (na liečbu infekcie HIV);
  - atorvastatín alebo simvastatín (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi);
  - karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón (bežne používané pri epilepsii);
  - dabigatránetexilát (na prevenciu tvorby krvných zrazenín);
  - lieky obsahujúce etinylestradiol (napr. antikoncepcia vrátane vaginálnych krúžkov, transdermálnych náplastí a tabliet);
  - rifampicín (na liečbu infekcií);
  - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), (rastlinný prípravok používaný na miernu depresiu).

Neužívajte Maviret, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať Maviret.

## Upozornenia a opatrenia

Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak máte niektorý z nasledujúcich stavov, pretože váš lekár vás môže chcieť dôkladnejšie vyšetriť:

- problémy s pečeňou iné ako hepatitída C;
- infekciu vírusom hepatitídy B v súčasnosti alebo v minulosti;
- cukrovku. Po začatí liečby Maviretom bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Maviret, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

## Krvné testy

Lekár vám urobí vyšetrenie krvi pred začatím liečby Maviretom, počas nej a po jej ukončení. Je to preto, aby lekár mohol rozhodnúť, či:

- by ste mali Maviret užívať a ako dlho;
- bola vaša liečba účinná a či ste bez vírusu hepatitídy C.

## Deti

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg. Použitie Maviretu u detí mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg sa zatiaľ neskúmalo.

## Iné lieky a Maviret

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať Maviret, ak užívate niektorý z liekov uvedených v tabuľke nižšie. Možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávku týchto liekov.

<b>Lieky, o ktorých musíte informovať svojho lekára skôr, ako začnete užívať Maviret</b>	
<b>Liek</b>	<b>Účel lieku</b>
cyklosporín, takrolimus	na potlačenie imunitného systému
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	na liečbu infekcie HIV
digoxín	na problémy so srdcom
fluvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín	na zníženie cholesterolu v krvi
warfarín a iné podobné lieky*	proti tvorbe krvných zrazenín

\*Lekár vám možno bude musieť robiť častejšie krvné testy, aby zistil, či sa vám dobre zráža krv.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo nemáte o tom istotu), poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať Maviret.

## Tehotenstvo a antikoncepcia

Účinky Maviretu počas tehotenstva nie sú známe. Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete mať dieťa, poradte sa so svojim lekárom pred užívaním tohto lieku, pretože sa neodporúča používať Maviret v tehotenstve. Antikoncepčné lieky, ktoré obsahujú etinylestradiol, sa nesmú užívať v kombinácii s Maviretom.

## Dojčenie

Ak dojčíte, poradte sa so svojim lekárom skôr, ako užijete Maviret. Nie je známe, či dve liečivá obsiahnuté v Mavirete prechádzajú do materského mlieka.

## Vedenie vozidla a obsluha strojov

Maviret by nemal ovplyvňovať vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať akékoľvek nástroje alebo stroje.

### **Maviret obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Maviret obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Maviret**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár vám oznámi, ako dlho musíte Maviret užívať.

Maviret tablety sú určené pre dospelých, deti vo veku 12 rokov a staršie alebo pre deti s hmotnosťou 45 kg alebo viac. Maviret obalený granulát je určený pre deti vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov a s hmotnosťou od 12 kg do menej ako 45 kg.

### **Aké množstvo užívať**

Odporúčaná dávka pre dospelých a deti vo veku 12 rokov a staršie alebo deti s hmotnosťou najmenej 45 kg sú tri tablety Maviretu 100 mg/40 mg užívané naraz jedenkrát denne.

Tri tablety v jednom blistri sú denná dávka.

### **Ako užívať**

- Tablety užívajte s jedlom.
- Tablety prehltnite celé.
- Tablety nežujte, nedrvtite ani nelámate, pretože to môže mať vplyv na množstvo Maviretu v krvi.

Ak po užití Maviretu vraciate, môže to mať vplyv na množstvo Maviretu v krvi. To môže spôsobiť, že Maviret bude účinkovať slabšie.

- Ak vraciate **menej ako 3 hodiny** po užití Maviretu, užite ďalšiu dávku.
- Ak vraciate **viac ako 3 hodiny** po užití Maviretu, nemusíte užívať ďalšiu dávku až do nasledujúcej plánovanej dávky.

### **Ak užijete viac Maviretu, ako máte**

Ak ste náhodou užili viac, ako je odporúčaná dávka, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli lekárovi ukázať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Maviret**

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku, zistite, ako dlho je odvtedy, čo ste mali naposledy užiť Maviret:

- Ak si vynechanie dávky uvedomíte **do 18 hodín** od času, keď zvyčajne Maviret užívate, užite dávku čo najskôr. Potom užite najbližšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Ak si vynechanie dávky uvedomíte **18 hodín alebo viac** od času, keď zvyčajne Maviret užívate, počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Informujte svojho lekára alebo lekárnik, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- pocit veľkej únavy
- bolesť hlavy

**Časté:** môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- pocit nevoľnosti (nauzea)
- hnačka
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia)
- zvýšenie laboratórných testov funkcie pečene (bilirubín)

**Menej časté:** môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- opuch tváre, pier, jazyka, hrdla, brucha, rúk alebo nôh

**Neznáme:** nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

- svrbenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Maviret**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a blistri po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Maviret obsahuje**

- Liečivá sú glekaprevir a pibrentasvir. Každá tableta obsahuje 100 mg glekapreviru a 40 mg pibrentasviru.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: kopovidón (typ K 28), tokoferol-polyetylén glykol-sukcinát, oxid kremičitý koloidný bezvodý, propylén glykol-monokaprylát (typ II), sodná soľ kroskarmelózy, stearyl-fumarát sodný.
  - Filmový obal tablety: hypromelóza (E464), monohydrát laktózy, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený oxid železitý (E172).

Maviret obsahuje laktózu a sodík. Pozri časť 2.

### **Ako vyzerá Maviret a obsah balenia**

Tablety Maviretu sú ružové podlhovasté obojstranne vypuklé (bikonvexné) filmom obalené tablety (tablety) s rozmermi 18,8 mm x 10,0 mm s vyrazeným označením „NXT“ na jednej strane.

Tablety Maviretu sú balené do fóliových blistrov, z ktorých každý obsahuje 3 tablety. Maviret je dostupný v balení s obsahom 84 tabliet v 4 škatuľkách, z ktorých každá obsahuje 21 filmom obalených tabliet.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

alebo

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel.: +370 5 205 3023

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel.: +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel.: +43 1 20589-0

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel.: +371 67605000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočúť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačенú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**



## Písomná informácia pre používateľa

### Maviret 50 mg/20 mg obalený granulát vo vrecku glekaprevir/pibrentasvir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vaše dieťa dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára dieťaťa alebo na lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na detského lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Maviret a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Maviret
3. Ako užívať Maviret
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Maviret
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

#### 1. Čo je Maviret a na čo sa používa

Maviret je antivírusový liek používaný na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších s dlhodobou („chronickou“) hepatítidou C. Je to infekčné ochorenie spôsobené vírusom hepatitídy C, ktoré postihuje pečeň. Maviret obsahuje liečivá glekaprevir a pibrentasvir.

Maviret pôsobí tak, že zastaví množenie vírusu hepatitídy C a infikovanie nových buniek. To umožňuje vylúčenie infekcie z tela.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Maviret

**Nepodávajte Maviret ak:**

- je vaše dieťa alergické na glekaprevir, pibrentasvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- má vaše dieťa ťažké ochorenie pečene iné ako hepatitída C,
- vaše dieťa užíva tieto lieky:
  - atazanavir (na liečbu infekcie HIV);
  - atorvastatín alebo simvastatín (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi);
  - karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón (bežne používané pri epilepsii);
  - dabigatránetexilát (na prevenciu tvorby krvných zrazenín);
  - lieky obsahujúce etinylestradiol (napr. antikoncepcia vrátane vaginálnych krúžkov, transdermálnych náplastí a tabliet);
  - rifampicín (na liečbu infekcií);
  - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), (rastlinný prípravok používaný na miernu depresiu).

Nepodávajte Maviret vášmu dieťaťu v prípade, ak sa ho týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istí, poraďte sa s detským lekárom alebo lekárnikom skôr, ako podáte Maviret.

## Upozornenia a opatrenia

Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak má vaše dieťa niektorý z nasledujúcich stavov, pretože lekár môže chcieť vaše dieťa dôkladnejšie vyšetriť:

- problémy s pečeňou iné ako hepatitída C;
- infekcia vírusom hepatitídy B v súčasnosti alebo v minulosti;
- cukrovka. Po začatí liečby Maviretom bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať hladinu glukózy v krvi dieťaťa a/alebo upraviť súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Maviret, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

## Krvné testy

Lekár vášmu dieťaťu vyšetří krv pred začatím liečby Maviretom, počas nej a po jej ukončení. Je to preto, aby lekár mohol rozhodnúť, či:

- má vaše dieťa Maviret užívať a ako dlho;
- bola liečba účinná a či je vaše dieťa bez vírusu hepatitídy C.

## Deti vo veku do 3 rokov

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg. Použitie Maviretu u detí mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg sa zatiaľ neskúmalo.

## Iné lieky a Maviret

Ak vaše dieťa teraz užíva, v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to detskému lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi pred podaním Maviretu, ak dieťa užíva niektorý z liekov uvedených v tabuľke nižšie. Možno bude potrebné, aby lekár zmenil dávku týchto liekov.

<b>Lieky, o ktorých musíte informovať lekára vášho dieťaťa pred podaním Maviretu</b>	
<b>Liek</b>	<b>Účel lieku</b>
cyklosporín, takrolimus	na potlačenie imunitného systému
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	na liečbu infekcie HIV
digoxín	na problémy so srdcom
fluvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín	na zníženie cholesterolu v krvi
warfarín a iné podobné lieky*	proti tvorbe krvných zrazenín

\*Lekár vášho dieťaťa možno bude musieť robiť častejšie krvné testy, aby zistil, či sa krv vášho dieťaťa dobre zráža.

Ak sa vášho dieťaťa týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo si nie ste istí), poradte sa s jeho lekárom alebo lekárnikom pred podaním Maviretu.

## Maviret obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že vaše dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred podaním tohto lieku.

## Maviret obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje 4 mg propylénglykolu v každom vrecku.

## Maviret obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako užívať Maviret

Vždy podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo u lekárnika. Maviret obalený granulát je určený pre deti vo veku od 3 rokov do menej ako 12 rokov a s hmotnosťou od 12 kg do menej ako 45 kg. Maviret tablety sú určené pre dospelých, deti vo veku 12 rokov a staršie alebo deti s hmotnosťou 45 kg a viac.

Lekár vášho dieťaťa vám povie, ako dlho musí dieťa užívať Maviret.

#### Aké množstvo užívať

Odporúčaná dávka pre deti od 3 do menej ako 12 rokov závisí od ich telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Hmotnosť dieťaťa (kg)	Počet vreciek jedenkrát denne
Od 12 do menej ako 20 kg	3 vrecká
Od 20 do menej ako 30 kg	4 vrecká
Od 30 do menej ako 45 kg	5 vreciek

U detí s hmotnosťou 45 kg a viac sa o podávaní Maviretu tabliet porozprávajte s lekárom vášho dieťaťa.

#### Ako užívať Maviret

- Maviret podávajte jedenkrát denne, tesne pred alebo po jedle.
- Zmiešajte celý obsah granulátu z vrecka s malým množstvom odporúčaného jedla a dajte ho dieťaťu prehltnúť. Granulát sa nemá drviť ani žuť (zoznam odporúčaných potravín nájdete v časti Návod na použitie).
- Nepodávajte Maviret granulát cez sondu na kŕmenie.

Ak po užití Maviretu vaše dieťa vracia, môže to mať vplyv na množstvo Maviretu v krvi. Maviret bude účinkovať slabšie.

- Ak vaše dieťa vracia **menej ako 3 hodiny** po užití Maviretu, podajte mu ďalšiu dávku.
- Ak vaše dieťa vracia **viac ako 3 hodiny** po užití Maviretu, nemusíte mu podať ďalšiu dávku až do nasledujúcej plánovanej dávky.

#### Ak vaše dieťa užije viac Maviretu, ako má

Ak vaše dieťa náhodou užilo viac, ako je odporúčaná dávka, ihneď kontaktujte jeho lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli lekárovi ukázať, čo vaše dieťa užilo.

#### Ak zabudnete podať Maviret

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vaše dieťa vynechá dávku, zistite, ako dlho je odvtedy, čo malo naposledy užiť Maviret:

- Ak si vynechanie dávky uvedomíte **do 18 hodín** od času, keď dieťa zvyčajne Maviret užíva, podajte dávku čo najskôr. Následne podajte ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Ak si vynechanie dávky uvedomíte **18 hodín alebo viac** od času, keď dieťa zvyčajne Maviret užíva, počkajte a ďalšiu dávku podajte v obvyklom čase. Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Informujte lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- pocit veľkej únavy
- bolesť hlavy

**Časté:** môžu postihovať 1 z 10 ľudí

- pocit nevoľnosti (nauzea)
- hnačka
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia)
- zvýšenie laboratórných testov funkcie pečene (bilirubín)

**Menej časté:** môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- opuch tváre, pier, jazyka, hrdla, brucha, rúk alebo nôh

**Neznáme:** frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov

- svrbenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na detského lekára alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Maviret**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Maviret obsahuje**

- Liečivá sú glekaprevir a pibrentasvir. Každé vrecko obsahuje 50 mg glekapreviru a 20 mg pibrentasviru.
- Ďalšie zložky sú: kopovidón, tokoferol-polyetylénglykol-sukcinát, propylénglykol-monokaprylát, koloidný oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy (iba v granuláte glekapreviru), stearyl-fumarát sodný, hypromelóza (E464), monohydrát laktózy, oxid titaničitý, makrogol, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Maviret obsahuje laktózu, propylénglykol a sodík. Pozri časť 2.

### **Ako Maviret vyzerá a obsah balenia**

Maviret obalený granulát sa dodáva vo vreckách z polyesteru/hliníka/polyetylénu v škatuliach. Každá škatuľa obsahuje 28 vreciek. Každé vrecko obsahuje ružový a žltý granulát.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočúť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu v <Braillovom písme>, <vytlačenej veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

**7. Návod na použitie**

Pred použitím Maviretu obaleného granulátu vo vrecku si prečítajte celú časť 7.

**Krok 1. Pripravte si počet vreciek podľa pokynov lekára vášho dieťaťa**

<b>Hmotnosť dieťaťa (kg)</b>	<b>Počet vreciek jedenkrát denne</b>	<b>Množstvo jedla (približné)</b>
Od 12 do menej ako 20 kg	3 vrecká	Približne 1 až 2 čajové lyžičky (5 – 10 ml) odporúčaného jedla uvedeného v kroku 2
Od 20 do menej ako 30 kg	4 vrecká	
Od 30 do menej ako 45 kg	5 vreciek	

U detí s hmotnosťou 45 kg a viac sa o podávaní Maviretu tabliet porozprávajte s lekárom vášho dieťaťa.

Nepodávajte viac ako 5 vreciek.

## Krok 2. Vyberte vhodné potraviny, ktoré chcete zmiešať s Maviret granulátom

Potraviny sa majú lepiť na lyžicu. Musia byť mäkké, s malým obsahom vody, aby sa dali prehltnúť bez žuvania.

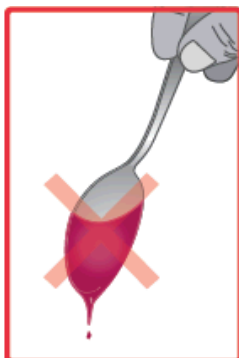


Príklad odporúčaných potravín:

- ✓ grécky jogurt
- ✓ smotana/mäkký syr
- ✓ arašidové maslo
- ✓ čokoládovo oriešková nátierka
- ✓ hustý džem
- ✓ iné potraviny, ktoré sa lepia na lyžicu

Poznámka: okrem potraviny použitej na zmiešanie granulátu sa má Maviret užiť súčasne s iným jedlom alebo bezprostredne po jedle. Potravina použitá na zmiešanie granulátu nenahrádza jedlo alebo občerstvenie, s ktorým sa má užiť Maviret.

**Nepoužívajte** jedlo, ktoré kvapká z lyžice, pretože sa liek môže rýchlo rozpustiť, môže mať horkú chuť a bude menej účinný. **Nepoužívajte** jedlo, na ktoré je vaše dieťa alergické.



Príklady jedál, ktoré sa **nemajú** používať:

- ✗ Tekutiny alebo vodnaté potraviny
- ✗ Jablkové pyré
- ✗ Ohriate alebo zamrznuté jedlá alebo tekutiny
- ✗ Chlieb alebo iné jedlo, ktoré treba žuť
- ✗ Jogurt iný ako grécky
- ✗ Detská výživa
- ✗ Jedlo, ktoré kvapká z lyžice

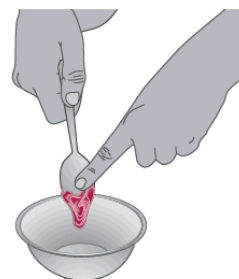
Ďalšie informácie o vhodných potravinách vám poskytne lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik.

## Krok 3. Pripravte si pomôcky



Na čistom povrchu si pripravte tieto pomôcky:

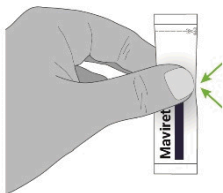
- Škatuľu s vreckami
- Mäkké jedlo
- Misku na miešanie
- Čajovú lyžičku
- Nožnice



## Krok 4. Odmerajte jedlo

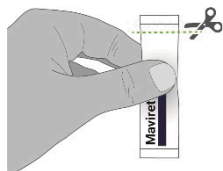
- Do misky vložte malé množstvo (1 – 2 čajové lyžičky alebo 5 – 10 ml) mäkkého jedla.
- Granulát vo vnútri vreciek je veľmi malý, takže jedlo v miske pomôže granulát zachytiť.

### Krok 5. Pripravte si vrecko



- Pohl'adajte prerušovanú čiaru na vrecku, aby ste našli jeho horný koniec.
- Držte vrecko vo zvislej polohe a jemne poklopte na hornú časť vrecka. Pokračujte, kým celý granulát vo vnútri neklesne na dno.
- Dôkladne prehmatajte hornú časť vrecka, aby ste sa ubezpečili, že je všetok granulát v spodnej časti.

### Krok 6. Odstrihnite hornú časť vrecka



- Vrecko si prstami chytíte v strede, nad granulátom.
- Nožnicami úplne odstrihnite hornú časť vrecka.

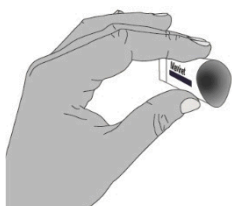
Buďte opatrní: granulát je veľmi malý a môže sa ľahko rozsypať.

### Krok 7. Vysypte vrecko



- Uistite sa, či je vrecko úplne otvorené.
- Opatrne vysypte celý (ružový a žltý) granulát z vrecka do misky s jedlom.
- Vrecko poklepte, aby ste vysypali celý granulát.
- Postup opakujte s každým vreckom dennej dávky vášho dieťaťa.

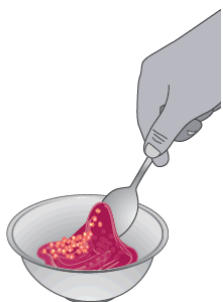
### Krok 8. Skontrolujte vrecko



Prezrite si každé vrecko a uistite sa, že vo vnútri nezostal žiaden granulát.

Vo vrecku nesmie ostať žiaden granulát, pretože ak nepodáte celú dávku, liek nebude účinkovať tak, ako má.

### Krok 9. Zmiešajte



- Pomocou čajovej lyžičky jemne vmiešajte granulát do jedla.
- Granulát **nedrvte**. Ak granulát rozdrvíte, bude mať horkú chuť.
- Zmes **neuchovávajte**, okamžite ju podajte dieťaťu.

Ak zmes nepodáte do 5 minút, môže mať horkú chuť.

Ak zmes nepodáte do 15 minút, liek môže byť menej účinný. Zahod'te ho a začnite odznova.

### Krok 10. Podajte liek



- Naberte malé množstvo zmesi na čajovú lyžičku.
- Uistite sa, že vaše dieťa prehltnulo zmes bez žuvania.
- Opakujte, kým vaše dieťa užije celú zmes.
- Ak ostane nejaký granulát, pridajte ďalšie jedlo a premiešajte. Potom dávku dokončite.
- Uistite sa, že vaše dieťa užije celú dávku lieku.

⚠ Ak vaše dieťa vynechá dávku, pozrite ďalšie informácie v časti 3 „Ako užívať Maviret“.





### **Krok 11. Skontrolujte si dávku na ďalší deň**

Skontrolujte, či máte dost' vreciek na ďalšiu dávku Maviretu pre vaše dieťa.

Ak potrebujete náhradné vrecká alebo si potrebujete dať predpísať liek, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.