

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Maviret 100 mg/40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg glekaprevirja in 40 mg pibrentasvirja.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,48 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnata, podolgovata, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 18,8 mm x 10,0 mm, z vtisnjeno oznako "NXT" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Maviret je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih in otrocih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Maviret mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, okuženih s HCV.

Odmerjanje

Odrasli, mladostniki, stari 12 let in več, ali otroci, ki tehtajo najmanj 45 kg

Priporočeni odmerek zdravila Maviret je 300 mg/120 mg (tri tablete 100 mg/40 mg hkrati) peroralno enkrat na dan s hrano (glejte poglavje 5.2).

Priporočena trajanja zdravljenja z zdravilom Maviret pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 in s kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje), je prikazano v preglednici 1 in preglednici 2.

Preglednica 1: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom Maviret za bolnike, ki še niso bili zdravljeni za HCV

Genotip	Priporočeno trajanje zdravljenja	
	Brez ciroze	Ciroza
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tednov	8 tednov

Preglednica 2: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom Maviret za bolnike, pri katerih predhodno zdravljenje s peg-IFN + ribavirin z ali brez sofosbuvirja ali s sofosbuvirjem in ribavirinom ni bilo uspešno

Genotip	Priporočeno trajanje zdravljenja	
	Brez ciroze	Ciroza
GT 1, 2, 4-6	8 tednov	12 tednov
GT 3	16 tednov	16 tednov

Za bolnike, pri katerih predhodno zdravljenje z NS3/4A in/ali NS5A zaviralcem ni bilo uspešno, glejte poglavje 4.4.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Maviret, lahko predpisani odmerek vzame v 18 urah po času, ob katerem bi moral vzeti odmerek. Če je od časa, ko običajno vzame zdravilo Maviret, minilo že več kot 18 ur, **ne sme** vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora vzeti naslednji odmerek po običajnem urniku jemanja. Bolnike je treba poučiti, naj ne vzamejo dvojnega odmerka.

Če bolnik bruha v 3 urah po zaužitju odmerka, mora vzeti dodaten odmerek zdravila Maviret. Če bruha več kot 3 ure po zaužitju zdravila, dodaten odmerek zdravila Maviret ni potreben.

Starejši

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki na dializi, ni potrebna, ne glede na stopnjo okvare ledvic (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) ni potrebna. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) zdravilo Maviret ni priporočljivo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) pa je kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki s presajenimi jetri ali ledvicami

12-tedensko zdravljenje je bilo ovrednoteno in se priporoča pri bolnikih s presajenimi jetri ali ledvicami, z ali brez ciroze (glejte poglavje 5.1). O 16-tedenskem zdravljenju je treba razmisliti pri bolnikih, okuženih z genotipom 3, ki so predhodno že bili zdravljeni s peg-IFN + ribavirin z ali brez sofosbuvirja ali s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV-1

Sledite priporočilom o odmerjanju v preglednicah 1 in 2. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavje 4.5.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Maviret pri otrocih, mlajših od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg, nista bili ugotovljeni in podatkov ni na voljo.

Farmacevtska oblika obložena zrnca zdravila Maviret je namenjena otrokom, starim od 3 do manj kot 12 let in ki tehtajo od 12 do manj kot 45 kg. Za navodila o odmerjanju glede na telesno maso glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Maviret obložena zrnca v vrečici. Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, tablete in obložena zrnca niso medsebojno zamenljiva. Zato je potreben celoten potek zdravljenja z isto formulacijo (glejte poglavje 5.2)

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnike je treba poučiti, naj tablete zaužijejo cele in s hrano; tablet ne smejo gristi, drobiti ali prelomiti, saj lahko to vpliva na biorazpoložljivost učinkovin (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatraneteksilat, z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, močne P-gp in CYP3A induktorje (rifampicin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fentoin in primidon) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Med ali po zdravljenju z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), med njimi nekaterih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalni test za HBV. Bolniki, sočasno okuženi s HBV in HCV, imajo tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba nadzirati in voditi v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Okvara jeter

Za bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) zdravilo Maviret ni priporočljivo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) pa je kontraindicirano (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Bolniki, pri katerih zdravljenje s shemami, ki so vključevale NS5A in/ali NS3/4A zaviralec, ni bilo uspešno

V študijah MAGELLAN-1 in B16-439 so proučevali bolnike, okužene z genotipom 1 (in zelo omejeno število bolnikov, okuženih z genotipom 4), pri katerih predhodno zdravljenje s shemami, ki bi lahko povzročile odpornost na glekaprevir/pibrentasvir, ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1). Tveganje za neuspeh je bilo po pričakovanjih največje pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni obema skupinama. Algoritem odpornosti, ki predvidi tveganje za neuspeh glede na izhodiščno odpornost, ni bil ugotovljen. Prisotnost odpornosti na obe skupini je bila splošna ugotovitev za bolnike, pri katerih ponovno zdravljenje z glekaprevirjem/pibrentasvirjem v študiji MAGELLAN-1 ni bilo uspešno. Za bolnike, ki so okuženi z genotipom 2, 3, 5 ali 6, podatkov o ponovnem zdravljenju ni na voljo. Zdravilo Maviret se ne priporoča za ponovno zdravljenje bolnikov, ki so predhodno že bili izpostavljeni NS3/4A in/ali NS5A zaviralcem.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasna uporaba ni priporočljiva z več zdravili, natančneje opisano v poglavju 4.5.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z zdravilom neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z zdravilom neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku

zdravljenja z zdravilom neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Laktoza

Zdravilo Maviret vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možen vpliv zdravila Maviret na druga zdravila

Glekaprevir in pibrentasvir sta zaviralca P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in transportnega polipeptida organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1/3. Sočasna uporaba z zdravilom Maviret lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati P-gp (npr. dabigatran eteksilat, digoksin), BCRP (npr. rosuvastatin) ali OATP1B1/3 (npr. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Glejte preglednico 3 za posebna priporočila o medsebojnem delovanju z občutljivimi substrati P-gp, BCRP in OATP1B1/3. Za ostale substrate P-gp, BCRP ali OATP1B1/3 je morda potrebna prilagoditev odmerka.

Glekaprevir in pibrentasvir sta *in vivo* šibka zaviralca citokroma P450 (CYP) 3A in uridin-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1. Pri občutljivih substratih CYP3A (midazolam, felodipin) ali UGT1A1 (raltegravir), danih sočasno z zdravilom Maviret, niso opazili klinično pomembnih povečanj izpostavljenosti.

Tako glekaprevir kot pibrentasvir *in vitro* zavirata iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump). Pomembnega zavrtja CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K ni pričakovati.

Bolniki, zdravljeni z antagonistami vitamina K

Med zdravljenjem z zdravilom Maviret se lahko delovanje jeter spremeni, zato je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio).

Možen vpliv drugih zdravil na zdravilo Maviret

Uporaba z močnimi induktorji P-gp/CYP3A

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp in CYP3A (npr. karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin ali pirimidon), lahko bistveno zmanjšajo koncentracijo glekaprevirja ali pibrentasvirja v plazmi ter povzročijo zmanjšanje terapevtskega učinka zdravila Maviret ali izgubo virusnega odziva. Sočasna uporaba takšnih zdravil z zdravilom Maviret je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki so zmerni induktorji P-gp/CYP3A, lahko zmanjšajo plazemske koncentracije glekaprevirja in pibrentasvirja (npr. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakaftor, krizotinib). Sočasna uporaba zmernih induktorjev ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Glekaprevir in pibrentasvir sta substrata izločevalnih prenašalcev P-gp in/ali BCRP. Glekaprevir je tudi substrat jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1/3. Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki zavirajo P-gp in BCRP (npr. ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), lahko upočasni izločanje glekaprevirja in pibrentasvirja in tako poveča izpostavljenost

protivirusnih zdravil v plazmi. Zdravila, ki zavirajo OATP1B1/3 (npr. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir), povečajo sistemske koncentracije glekaprevirja.

Ugotovljena in druga možna medsebojna delovanja zdravil

Preglednica 3 prikazuje povprečno razmerje učinka po metodi najmanjših kvadratov (90-odstotni interval zaupanja) na koncentracijo zdravila Maviret in nekaj pogosto sočasno uporabljenih zdravil. Smer puščice kaže smer spremembe izpostavljenosti (C_{max} , AUC in C_{min}) glekaprevirju, pibrentasvirju in sočasno uporabljenemu zdravilu (\uparrow = povečanje za več kot 25 %, \downarrow = zmanjšanje za več kot 20 %, \leftrightarrow = brez spremembe (to ustreza do 20 % zmanjšanju ali do 25 % povečanju). To ni izključni seznam. Vse študije interakcij so bile izvedene pri odraslih.

Preglednica 3: Medsebojna delovanja zdravila Maviret in drugih zdravil

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih medsebojnega delovanja	Vpliv na koncentracijo zdravila	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinične opombe
ZAVIRALCI RECEPTORJEV ANGIOTENZINA II					
losartan enkratni odmerek 50 mg	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	\uparrow losartan karboksilna kislina	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
valsartan enkratni odmerek 80 mg (zavrtje OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ANTIARITMIKI					
digoksin enkratni odmerek 0,5 mg (zavrtje P-gp)	\uparrow digoksin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Priporočljiva sta previdnost in nadzor terapevtske koncentracije digoksina.
ANTIKOAGULANTI					
dabigatran- eteksilat enkratni odmerek 150 mg (zavrtje P-gp)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIPILEPTIKI					
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan (indukcija P-gp/CYP3A)	\downarrow glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Sočasna uporaba lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in je kontraindicirana
	\downarrow pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	

fenitoin, fenobarbital, primidon	Ni raziskano. Pričakovano: ↓ glekaprevir in ↓ pibrentasvir			(glejte poglavje 4.3).	
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI					
rifampicin 600 mg, enkratni odmerek (zavrtje OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
rifampicin 600 mg enkrat na dan ^a (indukcija 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)	--	
ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO ETINILESTRADIOL					
etinilestradiol (EE)/norgestimat 35 µg/250 µg enkrat na dan	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, je kontraindicirana zaradi tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.3). Prilagoditev odmerka levonorgestrela, noretidrona ali norgestimata kot kontracepcijskega progestagena ni potrebna.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg enkrat na dan	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA					
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>) (indukcija P- gp/CYP3A)	Ni raziskano. Pričakovano: ↓ glekaprevir in ↓ pibrentasvir			Sočasna uporaba lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV					
atazanavir + ritonavir 300/100 mg enkrat na dan ^b	↑ glekaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Sočasna uporaba z atazanavirjem je kontraindicirana zaradi tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)	
darunavir + ritonavir	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Sočasna uporaba z darunavirjem ni priporočljiva.

800/100 mg enkrat na dan	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
efavirenz/emtricitabina/tenofoviridizoprosil fumarat 600/200/300 mg enkrat na dan	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Sočasna uporaba z efavirenzem lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in ni priporočljiva. ZS tenofoviridizoprosil fumaratom ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.
	Vpliva efavirenza/emtricitabina/ tenofoviridizoprosil fumarata na glekaprevir in pibrentasvir v tej študiji niso neposredno kvantificirali, vendar sta bili izpostavljenosti glekaprevirju in pibrentasvirju pomembno manjši kot v retrospektivnih kontrolah.				
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (zavrtje P-gp, BCRP in OATP s kobicistatom, zavrtje OATP z elvitegravirjem)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	↑ 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 dvakrat na dan	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
raltegravir 400 mg dvakrat na dan (zavrtje UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV					
sofosbuvir 400 mg, enkratni odmerek (zavrtje P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA					
atorvastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Sočasna uporaba z atorvastatinom in simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

simvastatin 5 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P- gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinsk a kislina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
lovastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P- gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če je lovastatin uporabljen, odmerek ne sme preseči 20 mg/dan in bolnika je treba kontrolirati.
	↑ lovastatinska kislina	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
pravastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Priporočljiva je previdnost. Odmerek pravastatina ne sme preseči 20 mg na dan in odmerek rosuvastatina ne sme preseči 5 mg na dan.
rosuvastatin 5 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
fluvastatin, pitavastatin	Ni raziskano. Pričakovano: ↑ fluvastatin in ↑ pitavastatin				Medsebojna delovanja s fluvastatinom in pitavastatinom so verjetna in pri sočasni uporabi je priporočljiva previdnost. Na začetku zdravljenja z zdravili z direktnim delovanjem na viruse se priporoča manjši odmerek statinov.
IMUNOSUPRESIVI					
ciklosporin enkratni odmerek 100 mg	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Zdravila Maviret ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo stabilne odmerke ciklosporina, večje od 100 mg
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
ciklosporin enkratni odmerek 400 mg	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	

	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	na dan. Če je kombinacija neizogibna, se o uporabi lahko razmisli, kadar koristi prevladajo nad tveganji, skupaj z natančnim kliničnim spremljanjem.
takrolimus enkratni odmerek 1 mg (zavrtje CYP3A4 in P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Pri sočasni uporabi zdravila Maviret s takrolimusom je potrebna previdnost. Pričakovana je povečana izpostavljenost takrolimusu. Zato se priporoča terapevtsko spremljanje takrolimusa in ustrezna prilagoditev odmerka takrolimusa.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE					
omeprazol 20 mg enkrat na dan (zvišanje želodčnega pH)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg enkrat na dan (1 uro pred zajtrkom)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg enkrat na dan (zvečer brez hrane)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

ANTAGONISTI VITAMINA K		
antagonisti vitamina K	Ni raziskano.	Pri vseh antagonistih vitamina K je priporočljivo natančno nadzorovati INR. To je posledica sprememb v delovanju jeter med zdravljenjem z zdravilom Maviret.

- Vpliv rifampicina na glekaprevir in pibrentasvir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina.
- Opisan je vpliv atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.
- Prejemniki presadka, okuženi s HCV, ki so prejeli mediani odmerek ciklosporina 100 mg na dan, so bili 2,4-krat bolj izpostavljeni glekaprevirju kot tisti, ki niso prejeli ciklosporina.

Dodatne študije medsebojnega delovanja zdravil so bile izvedene z naslednjimi učinkovinami in niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravilom Maviret: abakavirjem, amlodipinom, buprenorfinom, kofeinom, dekstrometorfanom, dolutegravirjem, emtricitabinom, felodipinom, lamivudinom, lamotriginom, metadonom, midazolamom, naloksonom, noretindronom ali drugimi kontraceptivi, ki vsebujejo samo progesterin, rilpivirinom, tenofoviralafenamidom in tolbutamidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi glekaprevirja in pibrentasvirja pri nosečnicah ni ali jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije z glekaprevirjem ali pibrentasvirjem na podganah/miših ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja. Pri samicah kuncev, ki so prejemale glekaprevir, so opažali toksičnost za samice-matere, povezano z izgubo zarodkov/plodov, in to je onemogočilo, da bi pri tej živalski vrsti ocenili glekaprevir v klinični izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti je priporočljivo, da se zdravila Maviret med nosečnostjo ne uporabljata.

Dojenje

Ni znano, ali se glekaprevir ali pibrentasvir pri človeku izločata v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje glekaprevirja in pibrentasvirja v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Maviret, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu glekaprevirja in/ali pibrentasvirja na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov glekaprevirja ali pibrentasvirja na plodnost ob izpostavljenostih, ki so bile večje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Maviret nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V združenih kliničnih študijah 2. in 3. faze pri odraslih preiskovancih, okuženih s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6, ki so prejeli zdravilo Maviret, sta najpogosteje opisana neželena učinka (incidenca $\geq 10\%$) bila glavobol in utrujenost. Resne neželene učinke (prehodni ishemični napad) je imelo manj kot 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Maviret. Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prenehali jemati zdravilo Maviret, je bil 0,1 %.

Seznam neželenih učinkov

V registracijskih študijah 2. in 3. faze pri odraslih, okuženih s HCV, s cirozo ali brez nje, ki so jih 8, 12 ali 16 tednov zdravili z zdravilom Maviret, oziroma v obdobju trženja zdravila so ugotovili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki, ugotovljeni pri uporabi zdravila Maviret

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	driska, navzea
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
neznana	pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišanje skupnega bilirubina

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic, vključno s preiskovanci na dializi

Varnost zdravila Maviret pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic (vključno z bolniki na dializi) in kronično okužbo s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 ter kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje) so ocenili pri odraslih v študiji EXPEDITION-4 (n=104) in v študiji EXPEDITION-5 (n=101). Najpogostejša neželena učinka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta bila pruritus (17 %) in utrujenost (12 %) v študiji EXPEDITION-4 in pruritus (14,9 %) v študiji EXPEDITION-5.

Neželeni učinki pri preiskovancih s presajenimi jetri ali ledvicami

Varnost zdravila Maviret so ocenili pri 100 odraslih prejemnikih po presaditvi jeter ali ledvic s kronično okužbo s HCV genotipov 1, 2, 3, 4 ali 6 brez ciroze (MAGELLAN-2). Splošni varnostni profil pri prejemnikih presadka je bil primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri preiskovancih v kliničnih študijah 2. in 3. faze. Neželeni učinki, ugotovljeni pri 5% oseb ali več, ki so prejeli zdravilo Maviret v obdobju 12 tednov, so bili glavobol (17 %), utrujenost (16 %), navzea (8 %) in pruritus (7 %).

Varnost pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1

Splošni varnostni profil pri odraslih preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1 (študiji ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2), je bil primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih preiskovancih, okuženih samo s HCV.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Maviret pri mladostnikih, okuženih s HCV GT1-6, temelji na podatkih iz faze 2/3 odprte študije pri 47 preiskovancih, starih od 12 let do <18 let, ki so se zdravili z zdravilom Maviret 8 do 16 tednov (DORA-1. del). Opaženi neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah zdravila Maviret pri odraslih.

Zvišanje bilirubina v serumu

Zvišanje celokupnega bilirubina na vsaj 2-kratno zgornjo normalno mejo (ULN – upper limit normal) so opazili pri 1,3 % preiskovancev, kar je povezano z zavrtjem bilirubinskih prenašalcev in presnove zaradi glekaprevirja. Zvišanja bilirubina so bila asimptomatska, prehodna in so se praviloma pojavila zgodaj med zdravljenjem. Pretežno je šlo za zvišanja indirektnega bilirubina, nepovezana z zvišanjem ALT. Direktna hiperbilirubinemija je bila poročana pri 0,3 % preiskovancih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani odmerek, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, je 1200 mg enkrat na dan 7 dni za glekaprevir in 600 mg enkrat na dan 10 dni za pibrentasvir. Asimptomatsko zvišanje ALT v serumu (na > 5-kratno ULN) so opazili pri 1 od 70 zdravih prostovoljcev po uporabi več odmerkov glekaprevirja (700 ali 800 mg) enkrat na dan ≥ 7 dni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati glede morebitnih znakov in simptomov toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.8). Takoj je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Glekaprevir in pibrentasvir se s hemodializo ne odstranita v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse. Oznaka ATC: J05AP57

Mehanizem delovanja

Zdravilo Maviret je kombinacija fiksnih odmerkov dveh pangenotipskih zdravil z neposrednim delovanjem na viruse: glekaprevirja (zaviralec proteaze NS3/4A) in pibrentasvirja (zaviralec NS5A), ki ciljano delujeta na več korakov v življenjskem ciklusu virusa HCV.

Glekaprevir

Glekaprevir je pangenotipski zaviralec proteaze NS3/4A HCV, potrebne za proteolitično cepitev poliproteina, ki ga kodira HCV (v zrele oblike proteinov NS3, NS4A, NS4B, NS5A in NS5B), ki je ključna za replikacijo virusa.

Pibrentasvir

Pibrentasvir je pangenotipski zaviralec NS5A HCV, ki je nujen za replikacijo virusa in sestavljanje viriona. Mehanizem delovanja pibrentasvirja so opredelili na podlagi protivirusne aktivnosti v celični kulturi in s študijami mapiranja odpornosti proti zdravilu.

Protivirusno delovanje

Vrednosti EC₅₀ za glekaprevir in pibrentasvir proti replikonom polne dolžine ali himernim replikonom za kodiranje NS3 ali NS5A laboratorijskih sevov so prikazane v preglednici 5.

Preglednica 5. Aktivnost glekaprevirja in pibrentasvirja proti replikonom celičnih linij HCV genotipov 1-6

Podtip HCV	EC ₅₀ glekaprevirja, nM	EC ₅₀ pibrentasvirja, 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	NP	0,0014
6a	0,86	0,0028

NP = ni podatka.

Aktivnost glekaprevirja *in vitro* so raziskali tudi v biokemičnem preizkusu; vrednosti IC₅₀ med genotipi so bile podobno nizke.

Vrednosti EC₅₀ za glekaprevir in pibrentasvir proti himernim replikonom za kodiranje NS3 ali NS5A iz kliničnih izolatov so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6. Aktivnost glekaprevirja in pibrentasvirja proti prehodnim replikonom, ki vsebujejo NS3 ali NS5A iz kliničnih izolatov HCV genotipov 1-6

Podtip HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Število kliničnih izolatov	Mediana EC ₅₀ , nM (razpon)	Število kliničnih izolatov	Mediana EC ₅₀ , nM (razpon)
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	NP	NP	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	NP	NP	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	NP	NP	1	0,0008
6p	NP	NP	1	0,0005

NP = ni podatka.

Odpornost

V celični kulturi

Substitucije aminokislin v NS3 ali NS5A, izbrane v celični kulturi oziroma substitucije pomembne za skupino zaviralcev, so bile fenotipsko opredeljene v replikonih.

Substitucije, pomembne za skupino zaviralcev proteaze HCV na mestih 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ali 170 v NS3, niso vplivale na aktivnost glekaprevirja. Substitucije na aminokislinskem mestu 168 v NS3 niso vplivale pri genotipu 2, nekatere substitucije na mestu 168 pa so zmanjšale občutljivost za glekaprevir do 55-krat (genotip 1, 3, 4) ali več kot 100-krat (genotip 6). Nekatere substitucije na mestu 156 so zmanjšale občutljivost za glekaprevir (genotipi 1 do 4) za več kot 100-krat. Substitucije na aminokislinskem mestu 80 niso zmanjšale občutljivosti za glekaprevir, razen za Q80R pri genotipu 3a, ki je zmanjšala občutljivost za glekaprevir za 21-krat.

Posamične substitucije, pomembne za skupino zaviralcev NS5A na mestih 24, 28, 30, 31, 58, 92 ali 93 v NS5A, pri genotipih 1 do 6 niso vplivale na aktivnost pibrentasvirja. Specifično pri genotipu 3a A30K oz. Y93H nista vplivala na aktivnost pibrentasvirja. Nekatere kombinacije substitucij pri genotipih 1a in 3a (vključno z A30K+Y93H pri genotipu 3a) so zmanjšale občutljivost za pibrentasvir. Pri replikonu genotipa 3b je prisotnost naravnih polimorfizmov K30 in M31 v NS5A zmanjšala občutljivost za pibrentasvir za 24-krat glede na aktivnost pibrentasvirja v replikonu genotipa 3a.

V kliničnih študijah

Klinične študije pri še nezdravljenih odraslih bolnikih ter pri odraslih bolnikih, že zdravljenih s peginterferonom (pegIFN), ribavirinom (RBV) in/ali sofosbuvirjem, s cirozo ali brez nje

Virusno neodzivnost so zabeležili pri 22 od približno 2300 preiskovancev, ki so v registracijskih kliničnih študijah 2. in 3. faze prejeli zdravilo Maviret 8, 12 ali 16 tednov (2 okužena z genotipom 1, 2 z genotipom 2 in 18 z genotipom 3).

Od 2 preiskovancev, okuženih z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, je imel eden med zdravljenjem nastali substituciji A156V v NS3 in Q30R/L31M/H58D v NS5A, drugi pa Q30R/H58D (ter Y93N, prisotno izhodiščno in po zdravljenju) v NS5A.

Od 2 preiskovancev, okuženih z genotipom 2, niso ugotovili med zdravljenjem nastalih substitucij v NS3 ali NS5A (polimorfizem M31 v NS5A je bil pri obeh preiskovancih prisoten že izhodiščno in tudi po zdravljenju).

Pri 18 preiskovancih, okuženih z genotipom 3 in zdravljenih z zdravilom Maviret 8, 12 ali 16 tednov, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so med zdravljenjem nastale substitucije Y56H/N, Q80K/R, A156G ali Q168L/R v NS3 ugotovili pri 11 preiskovancih. A166S ali Q168R sta bili izhodiščno in po zdravljenju prisotni pri 5 preiskovancih. Med zdravljenjem nastale substitucije M28G, A30G/K, L31F, P58T ali Y93H v NS5A so ugotovili pri 16 preiskovancih in 13 preiskovancev je imelo izhodiščno in po zdravljenju A30K (n = 9) ali Y93H (n = 5).

Študije pri odraslih preiskovancih s kompenzirano cirozo ali brez nje, ki so predhodno prejeli zaviralce proteaze NS3/4A in/ali NS5A

Virusna neodzivnost se je pojavila pri 10 od 113 preiskovancev, ki so v študiji MAGELLAN 1 prejeli zdravilo Maviret 12 ali 16 tednov. Pri 10 preiskovancih, okuženih z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so med zdravljenjem nastale substitucije V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ali D168A/T v NS3 ugotovili pri 7 preiskovancih. Pet od 10 je imelo kombinacije V36M, Y56H, R155K/T ali D168A/E v NS3 izhodiščno in po zdravljenju. Vsi preiskovanci, okuženi z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so imeli v NS5A izhodiščno eno ali več substitucij L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecijo P32, H58C/D ali Y93H; pri 7 preiskovancih so ob času neuspeha ugotovili dodatne med zdravljenjem nastale substitucije M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ali Y93H v NS5A.

Virusna neodzivnost se je pojavila pri 13 od 177 preiskovancev s kronično okužbo s HCV GT1 (v vseh primerih virusne neodzivnosti je bila prisotna okužba GT1a), ki so predhodno prejeli zaviralce

NS5A + SOF in so v študiji B16-439 12 tednov (9 od 13) ali 16 tednov (4 od 13) prejeli zdravilo Maviret. Med 13 primeri virusne neodzivnosti so pri 4 preiskovancih ob času neuspeha opazili med zdravljenjem nastale substitucije v NS3: A156V (n = 2) ali R155W + A156G (n = 2); 3 od teh 4 preiskovancev so imeli izhodiščno in ob času neuspeha prisotno tudi Q80K. Pri 12 od 13 primerov virusne neodzivnosti so izhodiščno zaznali enega ali več polimorfizmov v NS5A na značilnih aminokislinskih mestih (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ali Y93H/N), pri 10 od 13 primerov pa so se ob času neuspeha zdravljenja razvile dodatne substitucije v NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)).

Vpliv izhodiščnih polimorfizmov aminokislin HCV na odziv na zdravljenje

Za proučitev povezave med izhodiščnimi polimorfizmi in izidom zdravljenja ter za evidentiranje substitucij, ugotovljenih po virusni neodzivnosti, so izvedli kumulativno analizo podatkov še nezdravljenih odraslih bolnikov in odraslih bolnikov, že zdravljenih s pegiliranim interferonom, ribavirinom in/ali sofosbuvirjem, ki so prejeli zdravilo Maviret v kliničnih študijah 2. in 3. faze. Izhodiščne polimorfizme glede na referenčno zaporedje, specifično za podtip, na aminokislinskih mestih 155, 156 in 168 v NS3 ter 24, 28, 30, 31, 58, 92 in 93 v NS5A, so ugotavljali s sekvenciranjem naslednje generacije in pragom detekcije 15 %. Izhodiščne polimorfizme NS3 so odkrili pri 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) in 2,9 % (1/34) preiskovancev, okuženih z genotipom HCV 1, 2, 3, 4, 5 in 6, v tem zaporedju. Izhodiščne polimorfizme NS5A so odkrili pri 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) in 54,1 % (20/37) preiskovancev, okuženih z genotipom HCV 1, 2, 3, 4, 5 in 6, v tem zaporedju.

Genotipi 1, 2, 4, 5 in 6: Izhodiščni polimorfizmi genotipov 1, 2, 4, 5 in 6 niso vplivali na izid zdravljenja.

Genotip 3: Pri preiskovancih, ki so prejeli priporočeno shemo (n = 313), izhodiščni polimorfizmi NS5A (vključno z Y93H) ali NS3 niso pomembno vplivali na izide zdravljenja. SVR12 so dosegli vsi preiskovanci (15/15), ki so imeli izhodiščno Y93H v NS5A, in 77 % preiskovancev (17/22), ki so imeli izhodiščno A30K v NS5A. Celotna izhodiščna prevalenca A30K je bila 7,0 % in Y93H 4,8 %. Možnost za oceno vpliva izhodiščnih polimorfizmov NS5A je bila omejena zaradi majhne prevalence A30K (3,0 %, 4/132) in Y93H (3,8 %, 5/132) med še nezdravljenimi preiskovanci s cirozo in med že zdravljenimi preiskovanci.

Navzkrižna odpornost

Po podatkih *in vitro* večina z odpornostjo povezanih substitucij v NS5A na aminokislinskih mestih 24, 28, 30, 31, 58, 92 ali 93, ki dajejo odpornost proti ombitasvirju, daklatasvirju, ledipasvirju, elbasvirju ali velpatasvirju, ni spremenila občutljivosti za pibrentasvir. Nekatere kombinacije substitucij v NS5A na teh mestih so bile povezane z manjšo občutljivostjo za pibrentasvir. Glekaprevir je bil popolnoma aktiven proti substitucijam v NS5A, povezanim z odpornostjo, pibrentasvir pa je bil popolnoma aktiven proti substitucijam v NS3, povezanim z odpornostjo. Tako glekaprevir kot pibrentasvir sta bila popolnoma aktivna proti substitucijam, povezanim z odpornostjo proti NS5B nukleotidnim in nenukleotidnim zaviralcem.

Klinična učinkovitost in varnost

Preglednica 7 povzema klinične študije z zdravilom Maviret pri odraslih bolnikih in mladostnikih, okuženih s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6.

Preglednica 7: Klinične študije z zdravilom Maviret pri bolnikih, okuženih s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6.

Genotip (GT)	Klinična študija	Povzetek načrta študije
TN in PRS-TE preiskovanci brez ciroze		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 351) ali 12 tednov (n = 352)
	SURVEYOR-1	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Zdravilo Maviret (n = 202) ali placebo (n = 100) 12 tednov
	SURVEYOR-2 ^b	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 199) ali 12 tednov (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 157) ali 12 tednov (n = 233) Sofosbuvir + daklatasvir 12 tednov (n = 115)
	SURVEYOR-2	Zdravilo Maviret 8 tednov (samo TN, n = 29) ali 12 tednov (n = 76) ali 16 tednov (samo TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Zdravilo Maviret 8 tednov (n=75)
	SURVEYOR-1	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1f	Zdravilo Maviret 8 tednov (GT1, 2, 4, 5, in 6; GT3 TN) (n=356) ali 16 tednov (samo GT3 TE) (n=6)
TN in PRS-TE preiskovanci s cirozo		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Zdravilo Maviret 12 tednov (samo TN, n = 64) ali 16 tednov (samo TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Zdravilo Maviret 12 tednov (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2f	Zdravilo Maviret 12 tednov (GT1, 2, 4, 5, in 6; GT3 TN) (n=157) ali 16 tednov (samo GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 343) (samo TN)
Preiskovanci s KLB 3b, 4. in 5. stopnje, s cirozo ali brez nje		
GT1-6	EXPEDITION-4	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 84) ali 12 tednov (n=13) ali 16 tednov (n=4)
Preiskovanci, že zdravljeni z zaviralcem NS5A in/ali zaviralcem proteaz, s cirozo ali brez nje		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 66) ali 16 tednov (n = 47)
GT1	B16-439	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 78) ali 16 tednov (n = 78) ali zdravilo Maviret + RBV 12 tednov (n = 21) ^g
Preiskovanci, sočasno okuženi s HCV / HIV-1, s cirozo ali brez nje		
GT1-6	EXPEDITION-2	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 137) ali 12 tednov (n = 16)
Prejemniki presajenih jeter ali ledvic		
GT1-6	MAGELLAN-2	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 100)
Mladostniki (stari od 12 do <18 let)		
GT1-6	DORA (1. del)	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 44) ali 16 tednov (n = 3)

TN = še nezdravljeni (treatment-naïve), PRS-TE = že zdravljeni (treatment-experienced) (vključuje predhodno zdravljenje, ki je obsegalo pegIFN (ali IFN) in/ali RBV in/ali sofosbuvir), PI = zaviralec proteaz, KLB = kronična ledvična bolezen

a. Študija ENDURANCE-1 vključuje 33 bolnikov, sočasno okuženih s HIV-1. Študija DORA je vključevala 2 osebi, sočasno okuženi z virusom HIV-1.

b. GT2 iz študije SURVEYOR-2, 1. in 2. del – zdravilo Maviret 8 tednov (n = 54) ali 12 tednov (n = 25); GT2 iz študije SURVEYOR-2, 4. del - zdravilo Maviret 8 tednov (n = 145).

c. GT3 brez ciroze iz študije SURVEYOR-2, 1. in 2. del – zdravilo Maviret 8 tednov (n = 29) ali 12 tednov (n = 54); GT3 brez ciroze iz študije SURVEYOR-2, 3. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 22) ali 16 tednov (n=22).

- d. GT3 s cirozo iz študije SURVEYOR-2, 2. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 24) ali 16 tednov (n=4); GT3 s cirozo iz študije SURVEYOR-2, 3. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 40) ali 16 tednov (n=47).
- e. GT1, 4 iz študije MAGELLAN-1, 1. del - zdravilo Maviret 12 tednov (n = 22); GT1, 4 iz študije MAGELLAN-1, 2. del - zdravilo Maviret 12 tednov (n = 44) ali 16 tednov (n=47).
- f. VOYAGE-1 in VOYAGE-2 sta bili azijski regionalni študiji.
- g. Zdravilo Maviret se ne priporoča za ponovno zdravljenje bolnikov, ki so predhodno že bili izpostavljeni zaviralcem NS3/4A in/ali NS5A (glejte poglavje 4.4).

Vrednosti HCV RNA v serumu so v kliničnih študijah merili z Rochevim testom COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (različica 2.0) s spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ – lower limit of quantification) 15 i.e./ml (razen v študijah SURVEYOR-1 in SURVEYOR-2, v katerih so uporabljali preizkus Roche COBAS TaqMan s PCR z reverzno transkriptazo v realnem času (RT-PCR) različica 2.0 z LLOQ 25 i.e./ml). V vseh študijah je bil za ugotavljanje deleža ozdravitev HCV primarni opazovani dogodek trajen virusni odziv (SVR12). Opredeljen je bil kot HCV RNA pod spodnjo mejo kvantifikacije 12 tednov po koncu zdravljenja.

Klinične študije pri še nezdravljenih in že zdravljenih preiskovancih s cirozo ali brez nje

Podatki o 2409 odraslih preiskovancih s kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje), ki še niso bili zdravljeni ali so bili že zdravljeni s kombinacijami peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, so: mediana starost je bila 53 let (razpon: od 19 do 88); 73,3 % jih še ni bilo zdravljenih, 26,7 % jih je bilo že zdravljenih s kombinacijo, ki je obsegala ali sofosbuvir, ribavirin in/ali peginterferon; 40,3 % jih je imelo HCV genotip 1, 19,8 % genotip 2, 27,8 % genotip 3, 8,1 % genotip 4, 3,4 % genotip 5-6; 13,1 % je bilo starih ≥ 65 let; 56,6 % je bilo moških; 6,2 % je bilo ljudi črne rase; 12,3 % jih je imelo cirozo; 4,3 % je imelo hudo okvaro ledvic ali končno odpoved ledvic; 20,0 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m²; 7,7 % jih je bilo sočasno okuženih s HIV-1 in mediana izhodiščna koncentracija HCV RNA je bila 6,2 log₁₀ i.e./ml.

Preglednica 8: SVR12 pri še nezdravljenih odraslih preiskovancih in pri odraslih preiskovancih, že zdravljenih^a s peginterferonom, ribavirinom in/ali sofosbuvirjem, okuženih z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, ki so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju (združeni podatki iz študij ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 in EXPEDITION-1, 2^b, -4 in 8)

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
SVR12 pri preiskovancih brez ciroze					
8 tednov	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Izid pri preiskovancih brez SVR12					
VN med zdravljenjem	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Drugo ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 pri preiskovancih s cirozo					
8 tednov	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 tednov	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Izid pri preiskovancih brez SVR12					
VN med zdravljenjem	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiv ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Drugo ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VN=virusna neodzivnost

- a. Odstotki preiskovancev, predhodno že zdravljenih s PRS, po genotipih so 26 %, 14 %, 24 %, 0 % in 13 % z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, v tem zaporedju. Nobeden od preiskovancev z GT5 še ni prejemal zdravljenja PRS, 3 preiskovanci z GT6 pa so že prejeli zdravljenje PRS.
- b. Vključuje skupno 154 preiskovancev, sočasno okuženih s HIV-1 iz študij ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2, ki so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju.
- c. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med bolniki, ki so dokončali zdravljenje.
- d. Vključuje bolnike, ki so zdravljenje prenehali zaradi neželenega učinka, so se izgubili spremljanju ali so se umaknili iz študije.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, ki so imeli končno odpoved ledvic in so bili vključeni v študijo EXPEDITION-4, jih je SVR12 doseglo 97,8 % (91/93). Pri nobenem bolniku se ni pojavila virusna neodzivnost.

Klinična študija pri preiskovancih, okuženih z genotipom 5 ali 6

Študija ENDURANCE-5,6 je bila odprta študija pri 84 odraslih preiskovancih, okuženih s HCV genotipa GT5 (N=23) ali GT6 (N=61), ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pa so bili zdravljeni s PRS. Preiskovanci brez ciroze so zdravilo Maviret prejeli 8 tednov, tisti s kompenzirano cirozo pa so zdravilo Maviret prejeli 12 tednov. Pri 84 zdravljenih preiskovancih je bila mediana starost 59 let (razpon od 24 do 79); 27 % je imelo okužbo HCV genotipa 5, 73 % HCV okužbo genotipa 6; 54 % je bilo žensk, 30 % je bilo belcev, 68 % je bilo Azijcev; 90 % je bilo predhodno še nezdravljenih; 11 % je imelo kompenzirano cirozo.

Skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih je bila 97,6 % (82/84). Stopnja SVR12 pri preiskovancih, okuženih z GT5, je bila 95,7 % (22/23) in pri preiskovancih, okuženih z GT6, 98,4 % (60/61). Pri enem predhodno še nezdravljenem preiskovancu, okuženim z genotipom GT5 in brez ciroze, se je pojavil recidiv po zdravljenju, pri enem predhodno še nezdravljenem preiskovancu, okuženim z GT6 in s kompenzirano cirozo, pa je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti.

Preiskovanci, okuženi z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, s cirozo, ki so zdravilo Maviret prejeli 8 tednov
Varnost in učinkovitost zdravila Maviret pri uporabi 8 tednov pri predhodno še nezdravljenih odraslih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, s kompenzirano cirozo, je bila ocenjena v študiji brez primerjalne skupine z odprtim načrtom zdravljenja (EXPEDITION-8). Pri 280 zdravljenih preiskovancih je bila mediana starost 60 let (razpon: od 34 do 88); 81,8 % je imelo okužbo HCV genotipa 1, 10 % HCV genotipa 2, 4,6 % HCV genotipa 4, 0,4 % HCV genotipa 5, 3,2 % HCV genotipa 6; 60 % je bilo moških; 9,6 % je bilo črne rase.

Skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih je bila 98,2 % (275/280). Med zdravljenjem ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Preiskovanci, okuženi z genotipom 3

Učinkovitost zdravila Maviret pri še nezdravljenih in že zdravljenih preiskovancih (zdravljenih s kombinacijami peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja) s kroničnim hepatitisom C zaradi okužbe z genotipom 3 so dokazale klinične študije ENDURANCE-3 (še nezdravljeni odrasli brez ciroze), EXPEDITION-8 (še nezdravljeni odrasli s cirozo) in 3. del študije SURVEYOR-2 (odrasli preiskovanci brez ciroze in/ali že zdravljeni).

Študija ENDURANCE-3 je bila delno randomizirana, z učinkovino kontrolirana odprta študija pri predhodno še nezdravljenih z genotipom 3 okuženih preiskovancih. Preiskovance so (v razmerju 2:1) za 12 tednov randomizirali ali na zdravilo Maviret ali na kombinacijo sofosbuvirja in daklatasvirja; pozneje so v študijo vključili tretjo (nerandomizirano) skupino, ki je 8 tednov prejela zdravilo Maviret. Študija EXPEDITION-8 je bila odprta študija z eno skupino pri predhodno še nezdravljenih preiskovancih s kompenzirano cirozo in okužbo z genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ali 6, ki so prejeli zdravilo Maviret 8 tednov. Tretji del študije SURVEYOR-2 je bila odprta študija, s katero so 16 tednov ocenjevali učinkovitost zdravila Maviret pri predhodno že zdravljenih preiskovancih okuženih z genotipom 3 brez ciroze in s kompenzirano cirozo. Med že

zdravljenimi preiskovanci je bilo 46 % (42/91) takih, pri katerih je bila predhodno neuspešna shema, ki je vključevala sofosbuvir.

Preglednica 9: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih brez ciroze, okuženih z genotipom 3 (študija ENDURANCE-3)

SVR	Zdravilo Maviret 8 tednov N = 157	Zdravilo Maviret 12 tednov N = 233	SOF+DCV 12 tednov N = 115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
		Razlika zdravljenj -1,2 %; 95 % interval zaupanja (-5,6 % do 3,1 %)	
	Razlika zdravljenj -0,4 %; 97,5 % interval zaupanja (-5,4 % do 4,6 %)		
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Drugo ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med bolniki, ki so dokončali zdravljenje.

b. Vključuje bolnike, ki so zdravljenje prenehali zaradi neželenega učinka, so se izgubili spremljanju ali so se umaknili iz študije.

V združeni analizi še nezdravljenih odraslih bolnikov brez ciroze (vključeni podatki 2. in 3. faze), kjer je bil SVR12 ocenjen glede na prisotnost A30K ob izhodišču, je bil dosežen delež SVR12 pri bolnikih z A30K, ki so bili zdravljeni 8 tednov, numerično nižji kot pri tistih, ki so bili zdravljeni 12 tednov [78% (14/18) proti 93% (13/14)].

Preglednica 10: SVR12 pri preiskovancih s cirozo ali brez nje, okuženih z genotipom 3 (študiji SURVEYOR-2, 3. del in EXPEDITION-8)

	Še nezdravljeni s cirozo	Še nezdravljeni s cirozo	Že zdravljeni s cirozo ali brez nje
	Zdravilo Maviret 8 tednov (N = 63)	Zdravilo Maviret 12 tednov (N = 40)	Zdravilo Maviret 16 tednov (N = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Drugo ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR po stanju ciroze			
Brez ciroze	NP	NP	95,5 % (21/22)
Ciroza	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med bolniki, ki so dokončali zdravljenje.

b. Vključuje bolnike, ki so zdravljenje prenehali zaradi neželenega učinka, so se izgubili spremljanju ali so se umaknili iz študije.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 3, ki so imeli končno odpoved ledvic in so bili vključeni v študijo EXPEDITION-4, jih je SVR12 doseglo 100 % (11/11).

Preiskovanci z okužbo z genotipom 3b

GT3b je podtip, o katerem so poročali pri relativno majhnem številu bolnikov, okuženih s HCV, na Kitajskem in v nekaterih državah v južni in jugovzhodni Aziji, a le redko izven te regije. Študiji VOYAGE-1 in VOYAGE-2 sta bili izvedeni na Kitajskem, v Singapurju in Južni Koreji pri odraslih preiskovancih s HCV genotipom 1-6 brez ciroze (VOYAGE-1) ali s kompenzirano cirozo (VOYAGE-2), ki predhodno še niso bili zdravljeni (TN) ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja (TE-PRS). Vsi preiskovanci brez ciroze ali s kompenzirano cirozo so zdravilo Maviret prejeli 8 oziroma 12 tednov, razen TE-PRS preiskovancev z GT3b, ki so prejeli zdravilo Maviret 16 tednov. Celotni delež SVR12 je bil 97,2 % (352/362) v VOYAGE-1 oziroma 99,4 % (159/160) v VOYAGE-2.

Med preiskovanci z GT3b brez ciroze je bila v primerjavi z preiskovanci z GT3a brez ciroze (92,9 % (13/14)), opažena numerično nižja stopnja SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) pri TN preiskovancih in 50 % (2/4) pri TE-PRS preiskovancih]. Pri treh TN preiskovancih z GT3b se je pojavil recidiv, pri dveh TE-PRS preiskovancih z GT3b je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti. Med preiskovanci s kompenzirano cirozo je bila skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih, okuženih z GT3b, 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) pri TN preiskovancih in 100 % (1/1) pri TE-PRS preiskovancih] in 100 % (6/6) pri preiskovancih okuženih z GT3a. Pri enem TN preiskovancu z GT3b se je pojavil recidiv.

Celotni SVR12 delež iz kliničnih študij pri še nezdravljenih in že zdravljenih odraslih preiskovancih s cirozo ali brez nje

Med preiskovanci, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je skupno doseglo SVR12 97,5 % (1395/1431); pri 0,2 % (3/1431) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,9 % (12/1407) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci s kompenzirano cirozo, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je 97,1 % (431/444) doseglo SVR12 (med temi je SVR12 doseglo 97,7 % [335/343] preiskovancev, ki predhodno še niso bili zdravljeni); pri 0,2 % (1/444) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,9 % (4/434) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci brez ciroze, ki predhodno še niso bili zdravljeni in kateri so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju 8 tednov, jih je 97,5 % (749/768) doseglo SVR12; pri 0,1 % (1/768) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,7 % (5/755) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci brez ciroze, ki so bili predhodno zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, ki so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je 98,2 % (215/219) doseglo SVR12; pri 0,5 % (1/219) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 1,4 % (3/218) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Prisotnost sočasne okužbe s HIV-1 ni vplivala na učinkovitost. Delež SVR12, dosežen pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, ki so bili še ne zdravljeni ali pa so bili predhodno zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so bili zdravljeni 8 tednov (brez ciroze) ali 12 tednov (s kompenzirano cirozo), je v študiji ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2 znašal 98,2 % (165/168). Pri enem preiskovancu je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti (0,6 %, 1/168), pri nobenem preiskovancu pa ni prišlo do pojava recidiva (0 %, 0/166).

Klinične študije pri prejemnikih presajenih jeter ali ledvic

MAGELLAN-2 je bila študija brez primerjalne skupine z odprtim načrtom zdravljenja, izvedena na 100 odraslih preiskovancih po presaditvi jeter ali ledvic z HCV GT1-6 okužbo brez ciroze, ki so prejeli Maviret 12 tednov. Študija je vključevala preiskovance, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so bili zdravljeni s kombinacijo (peg) interferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, z izjemo preiskovancev z GT3 okužbo, ki so vsi bili predhodno nezdravljeni.

Mediana starost pri 100 preiskovancih, ki so bili zdravljeni, je bila 60 let (razpon starosti: 39 do 78); 57 % jih je imelo HCV genotipa 1, 13 % jih je imelo HCV genotipa 2, 24 % jih je imelo HCV genotipa 3, 4 % jih je imelo HCV genotipa 4, 2 % jih je imelo HCV genotipa 6; 75 % jih je bilo moških; 8 % jih je bilo črne rase; 66 % jih še ni bilo zdravljenih; noben ni imel ciroze in 80 % je ob izhodišču imelo stanje fibroze F0 ali F1; 80 % preiskovancev je imelo presajena jetra, 20 % pa presajene ledvice. Imunosupresivi, ki so bili dovoljeni za sočasno uporabo, so bili ciklosporin ≤ 100 mg/dan, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mikofenolna kislina, prednizon in prednizolon.

Skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih po presaditvi je bila 98,0 % (98/100). Pojavil se je en recidiv, med zdravljenjem pa ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Klinične študije pri preiskovancih z okvaro ledvic

Študija EXPEDITION-5 je bila odprta študija, izvedena na 101 odraslih preiskovancih s HCV GT1-6 okužbo brez ciroze ali s kompenzirano cirozo in kronično boleznijo ledvic 3b, 4. ali 5. stopnje. Preiskovanci so bili bodisi predhodno še nezdravljeni bodisi zdravljeni s kombinacijo (peg)interferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so zdravilo Maviret prejeli 8,12 ali 16 tednov glede na odobreno trajanje zdravljenja.

Mediana starost pri 101 preiskovancih, ki so bili zdravljeni, je bila 58 let (razpon starosti: 32 do 87); 53 % jih je imelo HCV genotipa 1, 27 % jih je imelo HCV genotipa 2, 15 % jih je imelo HCV genotipa 3, 4 % jih je imelo HCV genotipa 4; 59 % jih je bilo moških; 73 % jih je bilo belcev; 80 % jih še ni bilo zdravljenih; 13 % jih je imelo cirozo in 65 % je ob izhodišču imelo stanje fibroze F0 ali F1; 7 % je imelo kronično okvaro ledvic stopnje 3b, 17 % kronično okvaro ledvic 4. stopnje in 76 % je imelo kronično okvaro ledvic 5. stopnje (vsi na dializi); 84 preiskovancev je bilo zdravljenih 8 tednov, 13 preiskovancev je bilo zdravljenih 12 tednov in 4 preiskovanci so bili zdravljeni 16 tednov.

Skupna stopnja SVR12 je bila 97% (98/101). Med zdravljenjem ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Trajanje trajnega virusnega odziva

V dolgoročni spremljevalni študiji (M13-576) je 99,5 % (374/376) odraslih bolnikov, ki so v predhodnih kliničnih študijah zdravila Maviret dosegli trajen virusni odziv (SVR12), ohranilo SVR do zadnjega obiska spremljanja (mediana trajanja spremljanja: 35,5 meseca): od tega 100 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 8 tednov, 99,6 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 12 tednov in 95,8 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 16 tednov. Od 2 bolnikov, ki nista ohranila SVR, je 1 bolnik imel pozen recidiv 390 dni po zdravljenju z zdravilom Maviret, pri drugem bolniku pa se je okužba ponovila z drugačnim genotipom HCV.

Starejši

Klinične študije zdravila Maviret so zajele 328 bolnikov, starih 65 let ali več (13,8 % celotnega števila preiskovancev). Deleži odziva, ugotovljeni pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so bili v vseh terapevtskih skupinah podobni kot pri bolnikih, starih < 65 let.

Pediatrična populacija

DORA (1. del) je bila študija odprtega tipa z namenom ocenjevanja varnosti in učinkovitosti pri mladostnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, ki so prejeli zdravilo Maviret 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg filmsko obložene tablete) 8 ali 16 tednov. V študiji DORA (1. del) je bilo vključenih 47 preiskovancev. Mediana starost je bila 14 let (razpon: od 12 do 17 let); 79 % jih je imelo HCV genotipa 1, 6 % jih je imelo HCV genotipa 2, 9 % jih je imelo HCV genotipa 3, 6 % pa HCV genotipa 4; 55 % je bilo žensk; 11 % je bilo črne rase; 77 % je bilo predhodno nezdravljenih; 23 % je bilo predhodno zdravljenih z interferonom; 4 % je bilo sočasno okuženih z virusom HIV; noben preiskovanec ni imel ciroze; povprečna telesna masa je bila 59 kg (razpon: od 32 do 109 kg).

Skupna stopnja SVR12 je bila 100 % (47/47). Pri nobenemu preiskovancu se ni pojavila virusna neodzivnost.

Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Maviret zrnca za podatke kliničnih preskušanj iz 2. dela študije DORA, ki so ocenili varnost in učinkovitost odmerjanja zdravila Maviret zrnca na osnovi telesne mase pri 80 otrocih, starih od 3 let do manj kot 12 let, v obdobju 8, 12 ali 16 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti učinkovin v zdravilu Maviret so prikazane v preglednici 11.

Preglednica 11: Farmakokinetične lastnosti sestavin zdravila Maviret pri zdravih odraslih preiskovancih

	glekaprevir	pibrentasvir
Absorpcija		
t_{max} (ure) ^a	5,0	5,0
Vpliv obroka (glede na stanje na tešče) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Porazdelitev		
% vezave na beljakovine v humani plazmi	97,5	> 99,9
Razmerje med krvjo in plazmo	0,57	0,62
Biotransformacija		
Biotransformacija	sekundarni	jih ni
Izločanje		
Glavna pot odstranjevanja	izločanje z žolčem	izločanje z žolčem
$t_{1/2}$ (ure) v stanju dinamičnega ravnovesja	6–9	23–29
% odmerka, izločen v urinu ^c	0,7	0
% odmerka, izločen v blatu ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat prenašalca	P-gp, BCRP in OATP1B1/3	P-gp in BCRP ni izključen

a. Mediani t_{max} po enkratnem odmerku glekaprevirja in pibrentasvirja pri zdravih preiskovancih.

b. Povprečna sistemska izpostavljenost z zmerno do zelo mastnimi obroki.

c. Uporaba enega odmerka [¹⁴C]glekaprevirja ali [¹⁴C]pibrentasvirja v študijah masnega ravnovesja.

d. Na račun drugih oksidativnih presnovkov ali njihovih stranskih produktov je šlo 26 % radioaktivnega odmerka. V plazmi niso odkrili presnovkov glekaprevirja.

Pri bolnikih s kronično okužbo s hepatitisom C brez ciroze je bila po 3 dneh monoterapije s 300 mg glekaprevirja na dan (N = 6) ali 120 mg pibrentasvirja na dan (N = 8) geometrična sredina AUC₂₄ glekaprevirja 13600 ng•h/ml in pibrentasvirja 459 ng•h/ml. Ocena farmakokinetičnih parametrov z uporabo populacijskih farmakokinetičnih modelov ima zaradi nelinearnosti odmerka in medsebojnih interakcij med glekaprevirjem in pibrentasvirjem inherentno negotovost. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih modelov za zdravilo Maviret pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C je bila pri bolnikih brez ciroze (N = 1804) v stanju dinamičnega ravnovesja AUC₂₄ glekaprevirja 4800 ng•h/ml in pibrentasvirja 1430 ng•h/ml, pri bolnikih s cirozo (N = 280) pa 10500 ng•h/ml (glekaprevir) in 1530 ng•h/ml (pibrentasvir). Bolniki, okuženi s HCV in brez ciroze, so imeli v primerjavi z zdravimi preiskovanci (N = 230) populacijsko oceno AUC_{24, ss} podobno (10-odstotna razlika) za glekaprevir in 34 % nižjo za pibrentasvir.

Linearnost/nelinearnost

AUC glekaprevirja se je povečevala več kot sorazmerno odmerku (izpostavljenost po odmerku 1200 mg na dan je bila 516-krat večja kot po odmerku 200 mg enkrat na dan); to je morda povezano z zasičenjem sprejema in izločevalnih prenašalcev.

AUC pibrentasvirja se je ob odmerkih do 120 mg povečevala več kot sorazmerno odmerku (več kot 10-krat večja izpostavljenost po odmerku 120 mg na dan kot po 30 mg na dan), ob odmerkih ≥ 120 mg pa je bila njena farmakokinetika linearna. Nelinearno povečanje izpostavljenosti < 120 mg je morda povezano z zasičenjem izločevalnih prenašalcev.

Biološka uporabnost pibrentasvirja je med sočasno uporabo z glekaprevirjem 3-krat večja od biološke uporabnosti pibrentasvirja samega. Sočasna uporaba pibrentasvirja vpliva na glekaprevir v manjšem obsegu.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Rasa/etnična pripadnost

Odmerka zdravila Maviret ni treba prilagoditi glede na raso ali etnično pripadnost.

Spol/telesna masa

Odmerka zdravila Maviret ni treba prilagoditi glede na spol ali telesno maso ≥ 45 kg.

Starejši

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri starejših bolnikih ni potrebna. Populacijska farmakokinetična analiza pri preiskovancih, okuženih s HCV, je pokazala, da v analiziranem razponu starosti (od 12 do 88 let) starost ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost glekaprevirju ali pibrentasvirju.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 12 let in več ali tehtajo najmanj 45 kg, prilagajanje odmerka zdravila Maviret ni potrebno. Izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, je bila primerljiva s tistimi pri odraslih iz študij 2/3 faze.

Zdravilo Maviret je na voljo v obliki zrnca za otroke, stare od 3 let do manj kot 12 let in tehtajo od 12 kg do manj kot 45 kg, ter se odmerja na osnovi telesne mase. Otroci, ki tehtajo 45 kg ali več, naj uporabljajo tablete. Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, tablete in obložena zrnca niso medsebojno zamenljivi.

Farmakokinetika glekaprevirja in pibrentasvirja pri otrocih, mlajših od 3 let ali otrocih, ki tehtajo manj kot 12 kg, ni bila ugotovljena.

Okvara ledvic

Preiskovanci, ki niso bili okuženi s HCV, ki so imeli blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno odpoved ledvic, ki niso bili na dializi, so imeli AUC glekaprevirja in pibrentasvirja ≤ 56 % večjo kot preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Pri preiskovancih, odvisnih od dialize in ki niso bili okuženi s HCV, sta bili AUC glekaprevirja in pibrentasvirja z dializo in brez dialize podobni (≤ 18 % razlika). V populacijski farmakokinetični analizi preiskovancev, okuženih s HCV, je bila pri tistih s končno odpovedjo ledvic (z dializo ali brez nje) AUC glekaprevirja 86 % večja in AUC pibrentasvirja 54 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Ob upoštevanju nevezane koncentracije je mogoče pričakovati večja povečanja.

Na splošno spremembe izpostavljenosti zdravilu Maviret pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in so imeli okvaro ledvic (z dializo ali brez nje), ni bila klinično pomembna.

Okvara jeter

Med uporabo kliničnih odmerkov je bila v primerjavi s preiskovanci, ki niso bili okuženi s HCV in z normalnim delovanjem jeter, AUC glekaprevirja pri preiskovancih v razredu Child-Pugh A 33 % večja, v razredu Child-Pugh B 100 % večja in v razredu Child-Pugh C 11-krat večja. AUC pibrentasvirja je bila pri preiskovancih v razredu Child-Pugh A podobna, v razredu Child-Pugh B

26 % večja in v razredu Child-Pugh C 114 % večja. Ob upoštevanju nevezane koncentracije je mogoče pričakovati večja povečanja.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila po uporabi zdravila Maviret pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in so imeli kompenzirano cirozo, izpostavljenost glekaprevirju približno 2-krat tolikšna in izpostavljenost pibrentasvirju podobna kot pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in niso imeli ciroze. Mehanizem razlike v izpostavljenosti glekaprevirju pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C s cirozo in brez nje ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glekaprevir in pibrentasvir nista bila genotoksična v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom kromosomskih aberacij na humanih limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri glodalcih. Raziskav kancerogenosti z glekaprevirjem in pibrentasvirjem niso izvedli.

Pri glodalcih niso opazili učinkov na parjenje, plodnost samic ali samcev, ali na embrionalni razvoj vse do največjega testiranega odmerka. Sistemska izpostavljenost (AUC) glekaprevirju je bila približno 63-krat večja, pibrentasvirju pa približno 102-krat večja kot je izpostavljenost pri človeku ob priporočenem odmerku.

V študijah sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso opazili neželenih učinkov na razvoj, če so učinkovini zdravila Maviret uporabljali ločeno med obdobjem organogeneze v izpostavljenosti, manjši ali enaki 53-kratniku (podgane, glekaprevir) ali 51- oz. 1,5-kratniku (miši oz. kunci, pibrentasvir) izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka zdravila Maviret. Toksični učinki pri samicah-materah (anoreksija, manjša telesna masa in manjše pridobivanje telesne mase) ob nekaterih hkratnih embriofetalnih toksičnih učinkih (več poimplantacijskih izgub in večje število resorpcij ter zmanjšanje povprečne telesne mase plodov) so preprečili, da bi lahko glekaprevir pri kuncih ocenili ob klinični ravni izpostavljenosti. V študijah peri/postnatalnega razvoja pri glodalcih niso ne z eno ne z drugo učinkovino ugotovili razvojnih učinkov ob sistemski izpostavljenosti samice-matere (AUC), ki je bila za glekaprevir približno 47-kratnik in za pibrentasvir približno 74-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem odmerku. Glekaprevir v nespremenjeni obliki je bil glavna snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Pibrentasvir je bil edina snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon (tip K 28)
polietilenglikolsukcinat vitamina E (tokoferola)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
propilenglikol monokaprilat (tip II)
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

hipromeloza 2910 (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid
makrogol 3350
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE aluminijaste folije.
Pakiranje s 84 (4 škatle z 21 tabletami) filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1213/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 22. marec 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Maviret 50 mg/20 mg obložena zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 50 mg glekaprevirja in 20 mg pibrentasvirja.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica obloženih zrn vsebuje 26 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 4 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena zrnca

Rožnata in rumena zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Maviret obložena zrnca je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri otrocih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Maviret mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, okuženih s HCV.

Odmerjanje

Otroci, stari od 3 leta do manj kot 12 let, ki tehtajo od 12 kg do manj kot 45 kg

Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom Maviret pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 in s kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje), je prikazano v preglednici 1 in preglednici 2. Število vrečic in odmerek za otroke glede na njihovo telesno maso sta navedena v preglednici 3. Vrečice je treba vzeti hkrati, skupaj s hrano enkrat na dan.

Preglednica 1: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom Maviret za bolnike, ki še niso bili zdravljeni za HCV

Genotip	Priporočeno trajanje zdravljenja	
	Brez ciroze	Ciroza
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tednov	8 tednov

Preglednica 2: Priporočeno trajanje zdravljenja z zdravilom Maviret za bolnike, pri katerih predhodno zdravljenje s peg-IFN in ribavirinom z ali brez sofosbuvirja ali s sofosbuvirjem in ribavirinom ni bilo uspešno

Genotip	Priporočeno trajanje zdravljenja	
	Brez ciroze	Ciroza
GT 1, 2, 4–6	8 tednov	12 tednov
GT 3	16 tednov	16 tednov

Za bolnike, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralcem NS3/4A in/ali NS5A ni bilo uspešno, glejte poglavje 4.4.

Preglednica 3: Priporočeni odmerek za otroke, stare od 3 do manj kot 12 let

Telesna masa otroka (kg)	Število vrečic enkrat na dan (glekaprevir + pibrentasvir)
od \geq 12 do < 20 kg	3 vrečice (150 mg + 60 mg)
od \geq 20 do < 30 kg	4 vrečice (200 mg + 80 mg)
od \geq 30 do < 45 kg	5 vrečic (250 mg + 100 mg)

Pri otrocih, ki tehtajo 45 kg ali več, je treba uporabiti odmerek tablet zdravila Maviret za odrasle. Za navodila o odmerjanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za filmsko obložene tablete zdravila Maviret.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Maviret, lahko predpisani odmerek vzame v 18 urah po času, ob katerem bi moral vzeti odmerek. Če je od časa, ko običajno vzame zdravilo Maviret, minilo že več kot 18 ur, **ne sme** vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora vzeti naslednji odmerek po običajnem urniku jemanja. Bolnike je treba poučiti, naj ne vzamejo dvojnega odmerka.

Če bolnik bruha v 3 urah po zaužitju odmerka, mora vzeti dodaten odmerek zdravila Maviret. Če bruha več kot 3 ure po zaužitju zdravila, dodaten odmerek zdravila Maviret ni potreben.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki na dializi, ni potrebna, ne glede na stopnjo okvare ledvic (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) ni potrebna. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) zdravilo Maviret ni priporočljivo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) pa je kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki s presajenimi jetri ali ledvicami

12-tedensko zdravljenje je bilo ovrednoteno in se priporoča pri bolnikih s presajenimi jetri ali ledvicami, s cirozo ali brez nje (glejte poglavje 5.1). O 16-tedenskem zdravljenju je treba razmisliti pri bolnikih, okuženih z genotipom 3, ki so predhodno že bili zdravljeni s peg-IFN in ribavirinom s sofosbuvirjem ali brez njega ali s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV-1

Sledite priporočilom o odmerjanju v preglednicah 1 in 2. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavje 4.5.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Maviret pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg, nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo. Otroci, ki tehtajo 45 kg ali več, morajo uporabljati zdravilo v obliki tablet. Zaradi različnih farmakokinetičnih profilov farmacevtskih oblik tablete in obložena zrnca niso medsebojno zamenljiva. Zato je treba med celotnim ciklusom zdravljenja uporabljati isto obliko zdravila (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

- Bolnikom je treba naročiti, naj priporočeni odmerek zdravila Maviret vzamejo s hrano enkrat na dan.
- Celotni dnevni odmerek zrnca (celotno vsebino potrebnega števila vrečic, tj. rožnata in rumena zrnca) je treba stresti v majhno količino mehke hrane z nizko vsebnostjo vode, ki se prime na žlico in jo je mogoče pogoltniti brez žvečenja (npr. arašidovo maslo, čokoladno-lešnikov namaz, sirni namaz/kremni sir, gosta marmelada ali grški jogurt).
- Tekočina ali hrana, ki teče ali drsi z žlice, se ne sme uporabljati, saj bi se lahko zdravilo hitro raztopilo in postalo manj učinkovito.
- Hrano, pomešano z zrnci, je treba takoj pogoltniti; zrnca se ne sme drobiti ali žvečiti.
- Zrnca zdravila Maviret se ne sme dajati po cevkah za enteralno hranjenje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatraneteksilat, z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, močne induktorje P-gp in CYP3A (rifampicin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin in primidon) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Med ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o primerih reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), med njimi nekaterih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalni test za HBV. Bolniki, sočasno okuženi s HBV in HCV, imajo tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba nadzirati in voditi v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Okvara jeter

Za bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) zdravilo Maviret ni priporočljivo, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) pa je kontraindicirano (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje s shemami, ki so vključevale zaviralec NS5A in/ali NS3/4A, ni bilo uspešno

V študijah MAGELLAN-1 in B16-439 so proučevali bolnike, okužene z genotipom 1 (in zelo omejeno število bolnikov, okuženih z genotipom 4), pri katerih predhodno zdravljenje s shemami, ki bi lahko povzročile odpornost na glekaprevir/pibrentasvir, ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1). Tveganje za neuspeh je bilo po pričakovanjih največje pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni obema

skupinama. Algoritem odpornosti, ki predvidi tveganje za neuspeh glede na izhodiščno odpornost, ni bil ugotovljen. Prisotnost odpornosti na obe skupini je bila splošna ugotovitev za bolnike, pri katerih ponovno zdravljenje z glekaprevirjem/pibrentasvirjem v študiji MAGELLAN-1 ni bilo uspešno. Za bolnike, ki so okuženi z genotipom 2, 3, 5 ali 6, podatkov o ponovnem zdravljenju ni na voljo. Zdravilo Maviret se ne priporoča za ponovno zdravljenje bolnikov, ki so predhodno že bili izpostavljeni zaviralcem NS3/4A in/ali NS5A.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasna uporaba ni priporočljiva z več zdravili, kar je natančneje opisano v poglavju 4.5.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z zdravilom z direktnim delovanjem na viruse izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z zdravilom z direktnim delovanjem na viruse, je treba zlasti v prvih 3 mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z zdravilom z direktnim delovanjem na viruse je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Laktoza

Zrnca zdravila Maviret vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 4 mg propilenglikola v eni vrečici.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možen vpliv zdravila Maviret na druga zdravila

Glekaprevir in pibrentasvir sta zaviralca P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) in transportnega polipeptida organskih anionov (OATP – organic anion transporting polypeptide) 1B1/3. Sočasna uporaba z zdravilom Maviret lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati P-gp (npr. dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP (npr. rosuvastatin) ali OATP1B1/3 (npr. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Glejte preglednico 4 za posebna priporočila o medsebojnem delovanju z občutljivimi substrati P-gp, BCRP in OATP1B1/3. Za ostale substrate P-gp, BCRP ali OATP1B1/3 je morda potrebna prilagoditev odmerka.

Glekaprevir in pibrentasvir sta *in vivo* šibka zaviralca citokroma P450 (CYP) 3A in uridin-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1. Pri občutljivih substratih CYP3A (midazolam, felodipin) ali UGT1A1 (raltegravir), danih sočasno z zdravilom Maviret, niso opazili klinično pomembnih povečanj izpostavljenosti.

Tako glekaprevir kot pibrentasvir *in vitro* zavirata iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump).

Pomembnega zavrtja CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K ni pričakovati.

Bolniki, zdravljeni z antagonistami vitamina K

Med zdravljenjem z zdravilom Maviret se lahko delovanje jeter spremeni, zato je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio).

Možen vpliv drugih zdravil na zdravilo Maviret

Uporaba z močnimi induktorji P-gp/CYP3A

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp in CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin ali primidon), lahko bistveno zmanjšajo koncentracijo glekaprevirja ali pibrentasvirja v plazmi ter povzročijo zmanjšanje terapevtskega učinka zdravila Maviret ali izgubo virusnega odziva. Sočasna uporaba takšnih zdravil z zdravilom Maviret je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki so zmerni induktorji P-gp/CYP3A, lahko zmanjša plazemske koncentracije glekaprevirja in pibrentasvirja (npr. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakaftor, krizotinib). Sočasna uporaba zmernih induktorjev ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Glekaprevir in pibrentasvir sta substrata izločevalnih prenašalcev P-gp in/ali BCRP. Glekaprevir je tudi substrat jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1/3. Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki zavirajo P-gp in BCRP (npr. ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), lahko upočasnijo izločanje glekaprevirja in pibrentasvirja in tako poveča izpostavljenost protivirusnim zdravilom v plazmi. Zdravila, ki zavirajo OATP1B1/3 (npr. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir), povečajo sistemske koncentracije glekaprevirja.

Ugotovljena in druga možna medsebojna delovanja zdravil

Preglednica 4 prikazuje povprečno razmerje učinka po metodi najmanjših kvadratov (90-odstotni interval zaupanja) na koncentracijo zdravila Maviret in nekaj pogosto sočasno uporabljenih zdravil. Smer puščice kaže smer spremembe izpostavljenosti (C_{max} , AUC in C_{min}) glekaprevirju, pibrentasvirju in sočasno uporabljenemu zdravilu (\uparrow = povečanje (za več kot 25 %), \downarrow = zmanjšanje (za več kot 20 %), \leftrightarrow = brez spremembe (to ustreza do 20-odstotnemu zmanjšanju ali do 25-odstotnemu povečanju). To ni izčrpen seznam. Vse študije medsebojnega delovanja so izvedli pri odraslih.

Preglednica 4: Medsebojna delovanja zdravila Maviret in drugih zdravil

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih medsebojnega delovanja	Vpliv na koncentracij o zdravila	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinične opombe
ZAVIRALCI RECEPTORJEV ANGIOTENZINA II					
losartan enkratni odmerek 50 mg	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	\uparrow losartan karboksilna kislina	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
valsartan enkratni odmerek 80 mg	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

(zavrtje OATP1B1/3)					
ANTIARITMIKI					
digoksin enkratni odmerek 0,5 mg (zavrtje P-gp)	↑ digoksin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Priporočljiva sta previdnost in nadzor terapevtske koncentracije digoksina.
ANTIKOAGULANTI					
dabigatraneteksilat enkratni odmerek 150 mg (zavrtje P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIPILEPTIKI					
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan (indukcija P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Sočasna uporaba lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
fenitoin, fenobarbital, primidon	Ni raziskano. Pričakovano: ↓ glekaprevir in ↓ pibrentasvir				
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI					
rifampicin enkratni odmerek 600 mg (zavrtje OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
rifampicin 600 mg enkrat na dan ^a (indukcija 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)	--	
ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO ETINILESTRADIOL					
etinilestradiol (EE)/norgestimat 35 µg/250 µg enkrat na dan	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Sočasna uporaba zdravila Maviret z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, je kontraindicirana zaradi tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.3). Prilagoditev odmerka levonorgestrela, noretidrona ali norgestimata kot kontracepcijskega progestagena ni potrebna.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg enkrat na dan	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	

ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA					
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>) (indukcija P-gp/CYP3A)	Ni raziskano. Pričakovano: ↓ glekaprevir in ↓ pibrentasvir				Sočasna uporaba lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV					
atazanavir + ritonavir 300/100 mg enkrat na dan ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Sočasna uporaba z atazanavirjem je kontraindicirana zaradi tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 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 enkrat na dan	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Sočasna uporaba z darunavirjem ni priporočljiva.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoprosil fumarat 600/200/300 mg enkrat na dan	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Sočasna uporaba z efavirenzem lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Maviret in ni priporočljiva. S tenofovir dizoprosil fumaratom ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.
	Vpliva efavirenza/emtricitabina/dizoprosil tenofovirata na glekaprevir in pibrentasvir v tej študiji niso neposredno kvantificirali, vendar sta bili izpostavljenosti glekaprevirju in pibrentasvirju pomembno manjši kot v retrospektivnih kontrolah.				
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (zavrtje P-gp, BCRP in OATP s kobicistatom, zavrtje OATP z elvitegravirjem)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	↑ 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 dvakrat na dan	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
raltegravir 400 mg dvakrat na dan (zavrtje UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV					
sofosbuvir enkratni odmerek 400 mg	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	

(zavrtje P-gp/BCRP)	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA					
atorvastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Sočasna uporaba z atorvastatinom in simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
simvastatin 5 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinska kislina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
lovastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Sočasna uporaba ni priporočljiva. Če je lovastatin uporabljen, odmerek ne sme preseči 20 mg/dan in bolnika je treba kontrolirati.
	↑ lovastatinska kislina	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
pravastatin 10 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Priporočljiva je previdnost. Odmerek pravastatina ne sme preseči 20 mg na dan in odmerek rosuvastatina ne sme preseči 5 mg na dan.
rosuvastatin 5 mg enkrat na dan (zavrtje OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
fluvastatin, pitavastatin	Ni raziskano. Pričakovano: ↑ fluvastatin in ↑ pitavastatin				Medsebojna delovanja s fluvastatinom in pitavastatinom so verjetna in pri sočasni uporabi je priporočljiva previdnost. Na začetku zdravljenja z zdravili z direktnim delovanjem na viruse se priporoča manjši odmerek statinov.
IMUNOSUPRESIVI					

ciklosporin enkratni odmerek 100 mg	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Zdravila Maviret ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo stabilne odmerke ciklosporina, večje od 100 mg na dan. Če je kombinacija neizogibna, se o uporabi lahko razmisli, kadar koristi prevladajo nad tveganji, skupaj z natančnim kliničnim spremljanjem.	
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)		
ciklosporin enkratni odmerek 400 mg	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--		
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--		
takrolimus enkratni odmerek 1 mg (zavrtje CYP3A4 in P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--		Pri sočasni uporabi zdravila Maviret s takrolimusom je potrebna previdnost. Pričakovana je povečana izpostavljenost takrolimusu. Zato se priporoča terapevtsko spremljanje takrolimusa in ustrezna prilagoditev odmerka takrolimusa.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔		
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔		
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE						
omeprazol 20 mg enkrat na dan (zvišanje želodčnega pH)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Prilagoditev odmerka ni potrebna.	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--		
omeprazol 40 mg enkrat na dan (1 uro pred zajtrkom)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--		
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--		
omeprazol 40 mg enkrat na dan (zvečer brez hrane)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--		
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--		

ANTAGONISTI VITAMINA K		
antagonisti vitamina K	Ni raziskano.	Pri vseh antagonistih vitamina K je priporočljivo natančno nadzorovati INR. To je posledica sprememb v delovanju jeter med zdravljenjem z zdravilom Maviret.

- Vpliv rifampicina na glekaprevir in pibrentasvir 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina.
- Opisan je vpliv atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.
- Prejemniki presadka, okuženi s HCV, ki so prejeli mediani odmerek ciklosporina 100 mg na dan, so bili 2,4-krat bolj izpostavljeni glekaprevirju kot tisti, ki niso prejeli ciklosporina.

Dodatne študije medsebojnega delovanja zdravil so bile izvedene z naslednjimi učinkovinami in niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravilom Maviret: abakavirjem, amlodipinom, buprenorfinom, kofeinom, dekstrometorfanom, dolutegravirjem, emtricitabinom, felodipinom, lamivudinom, lamotriginom, metadonom, midazolamom, naloksonom, noretindronom ali drugimi kontraceptivi, ki vsebujejo samo progestin, rilpivirinom, tenofoviralafenamidom in tolbutamidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi glekaprevirja ali pibrentasvirja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Študije z glekaprevirjem ali pibrentasvirjem na podganah/miših ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Pri samicah kuncev, ki so prejemale glekaprevir, so opazili toksičnost za samice-matere, povezano z izgubo zarodkov/plodov, in to je onemogočilo, da bi pri tej živalski vrsti ocenili glekaprevir pri klinični izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov zdravila Maviret ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se glekaprevir ali pibrentasvir izločata v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje glekaprevirja in pibrentasvirja v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Maviret, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu glekaprevirja in/ali pibrentasvirja na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov glekaprevirja ali pibrentasvirja na plodnost pri izpostavljenostih, ki so večje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Maviret nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželjeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V združenih kliničnih študijah 2. in 3. faze pri odraslih preiskovancih, okuženih s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6, ki so prejeli zdravilo Maviret, sta bila najpogostejše opisane neželene učinka (incidenca $\geq 10\%$) glavobol in utrujenost. Resne neželene učinke (prehodni ishemični napad) je imelo manj kot 0,1 % preiskovancev, zdravljenih z zdravilom Maviret. Delež preiskovancev, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prenehali jemati zdravilo Maviret, je bil 0,1 %.

Seznam neželenih učinkov

V registracijskih študijah 2. in 3. faze pri odraslih, okuženih s HCV, s cirozo ali brez nje, ki so jih 8, 12 ali 16 tednov zdravili z zdravilom Maviret, oziroma v obdobju trženja zdravila so ugotovili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 5: Neželeni učinki, ugotovljeni pri uporabi zdravila Maviret

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	driska, navzea
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
neznana	pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišanje skupnega bilirubina

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic, vključno s preiskovanci na dializi

Varnost zdravila Maviret pri preiskovancih s kronično boleznijo ledvic (vključno s preiskovanci na dializi) in kronično okužbo s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 ter kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje) so ocenili pri odraslih v študiji EXPEDITION-4 (n = 104) in v študiji EXPEDITION-5 (n = 101). Najpogostejša neželena učinka pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic sta bila pruritus (17 %) in utrujenost (12 %) v študiji EXPEDITION-4 in pruritus (14,9 %) v študiji EXPEDITION-5.

Neželeni učinki pri preiskovancih s presajenimi jetri ali ledvicami

Varnost zdravila Maviret so ocenili pri 100 odraslih s presajenimi jetri ali ledvicami s kronično okužbo s HCV genotipov 1, 2, 3, 4 ali 6 brez ciroze (MAGELLAN-2). Splošni varnostni profil pri prejemnikih presadka je bil primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri preiskovancih v kliničnih študijah 2. in 3. faze. Neželeni učinki, ugotovljeni pri 5 % preiskovancev ali več, ki so prejeli zdravilo Maviret v obdobju 12 tednov, so bili glavobol (17 %), utrujenost (16 %), navzea (8 %) in pruritus (7 %).

Varnost pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV in HIV-1

Splošni varnostni profil pri odraslih preiskovancih, sočasno okuženih s HCV in HIV-1 (študiji ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2), je bil primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih preiskovancih, okuženih samo s HCV.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Maviret pri mladostnikih, okuženih s HCV GT1–6, temelji na podatkih iz odprte študije 2./3. faze pri 47 preiskovancih, starih od 12 let do < 18 let, ki so se zdravili s tabletami zdravila Maviret od 8 do 16 tednov (DORA – 1. del). Opaženi neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah zdravila Maviret pri odraslih.

Varnost zdravila Maviret pri otrocih, starih od 3 do manj kot 12 let, ki so okuženi s HCV GT1–6, temelji na podatkih iz odprte študije 2./3. faze pri 80 preiskovancih, starih od 3 do < 12 let, ki so se zdravili z obloženimi zrci zdravila Maviret glede na telesno maso v obdobju 8, 12 ali 16 tednov (DORA – 2. del). Opaženi vzorec neželenih učinkov je bil primerljiv s tistim, ki so ga opazili v kliničnih študijah filmsko obloženih tablet zdravila Maviret pri mladostnikih in odraslih. Pri pediatričnih preiskovancih so se nekoliko pogosteje kot pri mladostnikih pojavljali driska, navzea in bruhanje (3,8 % v primerjavi z 0 %, 3,8 % v primerjavi z 0 % oziroma 7,5 % v primerjavi z 2,1 %).

Zvišanje bilirubina v serumu

Zvišanje celokupnega bilirubina na vsaj 2-kratno zgornjo normalno mejo (ULN – upper limit normal) so opazili pri 1,3 % preiskovancev, kar je povezano z zavrtjem bilirubinskih prenašalcev in presnove zaradi glekaprevirja. Zvišanja bilirubina so bila asimptomatska, prehodna in so se praviloma pojavila zgodaj med zdravljenjem. Pretežno je šlo za zvišanja indirektnega bilirubina, nepovezana z zvišanjem ALT. O direktni hiperbilirubinemiji so poročali pri 0,3 % preiskovancev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani odmerek, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, je 1200 mg enkrat na dan 7 dni za glekaprevir in 600 mg enkrat na dan 10 dni za pibrentasvir. Asimptomatsko zvišanje ALT v serumu (na > 5-kratno ULN) so opazili pri 1 od 70 zdravih prostovoljcev po uporabi večkratnih odmerkov glekaprevirja (700 mg ali 800 mg) enkrat na dan \geq 7 dni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati glede morebitnih znakov in simptomov toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.8). Takoj je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Glekaprevir in pibrentasvir se s hemodializo ne odstranita v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AP57

Mehanizem delovanja

Zdravilo Maviret je kombinacija fiksnih odmerkov dveh pangenotipskih zdravil z direktnim delovanjem na viruse: glekaprevirja (zaviralec proteaze NS3/4A) in pibrentasvirja (zaviralec NS5A), ki ciljano delujeta na več korakov v življenjskem ciklusu virusa HCV.

Glekaprevir

Glekaprevir je pangenotipski zaviralec proteaze NS3/4A HCV, ki je potrebna za proteolitično cepitev poliproteina, ki ga kodira HCV (v zrele oblike proteinov NS3, NS4A, NS4B, NS5A in NS5B), in je ključna za replikacijo virusa.

Pibrentasvir

Pibrentasvir je pangenotipski zaviralec NS5A HCV, ki je nujen za replikacijo virusa in sestavljanje viriona. Mehanizem delovanja pibrentasvirja so opredelili na podlagi protivirusne aktivnosti v celični kulturi in s študijami mapiranja odpornosti proti zdravlilu.

Protivirusno delovanje

Vrednosti EC_{50} za glekaprevir in pibrentasvir proti replikonom polne dolžine ali himernim replikonom za kodiranje NS3 ali NS5A laboratorijskih sevov so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6. Aktivnost glekaprevirja in pibrentasvirja proti replikonom celičnih linij HCV genotipov 1–6

Podtip HCV	EC_{50} glekaprevirja, nM	EC_{50} pibrentasvirja, 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	NP	0,0014
6a	0,86	0,0028

NP = ni podatka.

Aktivnost glekaprevirja *in vitro* so raziskali tudi v biokemičnem preizkusu; vrednosti IC_{50} med genotipi so bile podobno nizke.

Vrednosti EC_{50} za glekaprevir in pibrentasvir proti himernim replikonom za kodiranje NS3 ali NS5A iz kliničnih izolatov so prikazane v preglednici 7.

Preglednica 7. Aktivnost glekaprevirja in pibrentasvirja proti prehodnim replikonom, ki vsebujejo NS3 ali NS5A iz kliničnih izolatov HCV genotipov 1–6

Podtip HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Število kliničnih izolatov	Mediana EC_{50} , nM (razpon)	Število kliničnih izolatov	Mediana EC_{50} , nM (razpon)
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	NP	NP	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	NP	NP	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	NP	NP	1	0,0008
6p	NP	NP	1	0,0005

NP = ni podatka.

Odpornost

V celični kulturi

Substitucije aminokislin v NS3 ali NS5A, izbrane v celični kulturi, oziroma substitucije, pomembne za skupino zaviralcev, so bile fenotipsko opredeljene v replikonih.

Substitucije, pomembne za skupino zaviralcev proteaze HCV, na mestih 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ali 170 v NS3 niso vplivale na aktivnost glekaprevirja. Substitucije na aminokislinskem mestu 168 v NS3 niso imele vpliva pri genotipu 2, nekatere substitucije na mestu 168 pa so zmanjšale občutljivost za glekaprevir do 55-krat (genotipi 1, 3, 4) ali več kot 100-krat (genotip 6). Nekatere substitucije na mestu 156 so zmanjšale občutljivost za glekaprevir (genotipi 1 do 4) za več kot 100-krat. Substitucije na aminokislinskem mestu 80 niso zmanjšale občutljivosti za glekaprevir, razen za Q80R pri genotipu 3a, ki je zmanjšala občutljivost za glekaprevir za 21-krat.

Posamične substitucije, pomembne za skupino zaviralcev NS5A, na mestih 24, 28, 30, 31, 58, 92 ali 93 v NS5A pri genotipih 1 do 6 niso vplivale na aktivnost pibrentasvirja. Specifično pri genotipu 3a A30K oz. Y93H nista vplivala na aktivnost pibrentasvirja. Nekatere kombinacije substitucij pri genotipih 1a in 3a (vključno z A30K + Y93H pri genotipu 3a) so zmanjšale občutljivost za pibrentasvir. Pri replikonu genotipa 3b je prisotnost naravnih polimorfizmov K30 in M31 v NS5A zmanjšala občutljivost za pibrentasvir za 24-krat glede na aktivnost pibrentasvirja v replikonu genotipa 3a.

V kliničnih študijah

Študije pri še nezdravljenih odraslih bolnikih ter pri odraslih bolnikih, že zdravljenih s peginterferonom (pegIFN), ribavirinom (RBV) in/ali sofosbuvirjem, s cirozo ali brez nje

Virusno neodzivnost so zabeležili pri 22 od približno 2 300 odraslih preiskovancev, ki so v registracijskih kliničnih študijah 2. in 3. faze prejeli zdravilo Maviret 8, 12 ali 16 tednov (2 okužena z genotipom 1, 2 z genotipom 2 in 18 z genotipom 3).

Od 2 preiskovancev, okuženih z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, je imel eden med zdravljenjem nastali substituciji A156V v NS3 in Q30R/L31M/H58D v NS5A, drugi pa Q30R/H58D (ter Y93N, prisotno izhodiščno in po zdravljenju) v NS5A.

Pri 2 preiskovancih, okuženih z genotipom 2, niso ugotovili med zdravljenjem nastalih substitucij v NS3 ali NS5A (polimorfizem M31 v NS5A je bil pri obeh preiskovancih prisoten že izhodiščno in tudi po zdravljenju).

Pri 18 preiskovancih, okuženih z genotipom 3 in zdravljenih z zdravilom Maviret 8, 12 ali 16 tednov, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so med zdravljenjem nastale substitucije Y56H/N, Q80K/R, A156G ali Q168L/R v NS3 ugotovili pri 11 preiskovancih. A166S ali Q168R sta bili izhodiščno in po zdravljenju prisotni pri 5 preiskovancih. Med zdravljenjem nastale substitucije

M28G, A30G/K, L31F, P58T ali Y93H v NS5A so ugotovili pri 16 preiskovancih in 13 preiskovancev je imelo izhodiščno in po zdravljenju A30K (n = 9) ali Y93H (n = 5).

Študije pri odraslih preiskovancih s kompenzirano cirozo ali brez nje, ki so predhodno prejeli zaviralce proteaze NS3/4A in/ali NS5A

Virusna neodzivnost se je pojavila pri 10 od 113 preiskovancev, ki so v študiji MAGELLAN-1 prejeli zdravilo Maviret 12 ali 16 tednov. Pri 10 preiskovancih, okuženih z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so med zdravljenjem nastale substitucije V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ali D168A/T v NS3 ugotovili pri 7 preiskovancih. Pet od 10 je imelo kombinacije V36M, Y56H, R155K/T ali D168A/E v NS3 izhodiščno in po zdravljenju. Vsi preiskovanci, okuženi z genotipom 1, pri katerih se je pojavila virusna neodzivnost, so imeli v NS5A izhodiščno eno ali več substitucij L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecijo P32, H58C/D ali Y93H; pri 7 preiskovancih so ob času neuspeha ugotovili dodatne med zdravljenjem nastale substitucije M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ali Y93H v NS5A.

Virusna neodzivnost se je pojavila pri 13 od 177 preiskovancev s kronično okužbo s HCV GT1 (v vseh primerih virusne neodzivnosti je bila prisotna okužba z GT1a), ki so predhodno prejeli zaviralce NS5A + SOF in so v študiji B16-439 12 tednov (9 od 13) ali 16 tednov (4 od 13) prejeli zdravilo Maviret. Med 13 primeri virusne neodzivnosti so pri 4 preiskovancih ob času neuspeha opazili med zdravljenjem nastale substitucije v NS3: A156V (n = 2) ali R155W + A156G (n = 2); 3 od teh 4 preiskovancev so imeli izhodiščno in ob času neuspeha prisotno tudi Q80K. Pri 12 od 13 primerov virusne neodzivnosti so izhodiščno zaznali enega ali več polimorfizmov v NS5A na značilnih aminokislinskih mestih (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ali Y93H/N), pri 10 od 13 primerov pa so se ob času neuspeha zdravljenja razvile dodatne substitucije v NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)).

Vpliv izhodiščnih polimorfizmov aminokislin HCV na odziv na zdravljenje

Za proučitev povezave med izhodiščnimi polimorfizmi in izidom zdravljenja ter za evidentiranje substitucij, ugotovljenih po virusni neodzivnosti, so izvedli kumulativno analizo podatkov še nezdravljenih odraslih preiskovancev in odraslih preiskovancev, že zdravljenih s pegiliranim interferonom, ribavirinom in/ali sofosbuvirjem, ki so prejeli zdravilo Maviret v kliničnih študijah 2. in 3. faze. Izhodiščne polimorfizme glede na referenčno zaporedje, specifično za podtip, na aminokislinskih mestih 155, 156 in 168 v NS3 ter 24, 28, 30, 31, 58, 92 in 93 v NS5A so ugotavljali s sekvenciranjem naslednje generacije in pragom detekcije 15 %. Izhodiščne polimorfizme NS3 so odkrili pri 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) in 2,9 % (1/34) preiskovancev, okuženih z genotipom HCV 1, 2, 3, 4, 5 in 6, v tem zaporedju. Izhodiščne polimorfizme NS5A so odkrili pri 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) in 54,1 % (20/37) preiskovancev, okuženih z genotipom HCV 1, 2, 3, 4, 5 in 6, v tem zaporedju.

Genotipi 1, 2, 4, 5 in 6: Izhodiščni polimorfizmi genotipov 1, 2, 4, 5 in 6 niso vplivali na izid zdravljenja.

Genotip 3: Pri preiskovancih, ki so prejeli priporočeno shemo (n = 313), izhodiščni polimorfizmi NS5A (vključno z Y93H) ali NS3 niso pomembno vplivali na izide zdravljenja. SVR12 so dosegli vsi preiskovanci (15/15), ki so imeli izhodiščno Y93H v NS5A, in 77 % preiskovancev (17/22), ki so imeli izhodiščno A30K v NS5A. Celotna izhodiščna prevalenca A30K je bila 7,0 % in Y93H 4,8 %. Možnost za oceno vpliva izhodiščnih polimorfizmov NS5A je bila omejena zaradi majhne prevalence A30K (3,0 %, 4/132) in Y93H (3,8 %, 5/132) med še nezdravljenimi preiskovanci s cirozo in med že zdravljenimi preiskovanci.

Navzkrižna odpornost

Po podatkih *in vitro* večina z odpornostjo povezanih substitucij v NS5A na aminokislinskih mestih 24, 28, 30, 31, 58, 92 ali 93, ki dajejo odpornost proti ombitasvirju, daklatasvirju, ledipasvirju, elbasvirju ali velpatasvirju, ni spremenila občutljivosti za pibrentasvir. Nekatere kombinacije substitucij v NS5A na teh mestih so bile povezane z manjšo občutljivostjo za pibrentasvir. Glekaprevir je bil popolnoma aktiven proti substitucijam v NS5A, povezanim z odpornostjo, pibrentasvir pa je bil popolnoma aktiven proti substitucijam v NS3, povezanim z odpornostjo. Tako glekaprevir kot pibrentasvir sta bila popolnoma aktivna proti substitucijam, povezanim z odpornostjo proti nukleotidnim in nenukleotidnim zaviralcem NS5B.

Klinična učinkovitost in varnost

Preglednica 8 povzema klinične študije z zdravilom Maviret pri preiskovancih, okuženih s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6.

Preglednica 8: Klinične študije z zdravilom Maviret pri preiskovancih, okuženih s HCV genotipov 1, 2, 3, 4, 5 ali 6.

Genotip (GT)	Klinična študija	Povzetek načrta študije
TN in PRS-TE preiskovanci brez ciroze		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 351) ali 12 tednov (n = 352)
	SURVEYOR-1	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Zdravilo Maviret (n = 202) ali placebo (n = 100) 12 tednov
	SURVEYOR-2 ^b	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 199) ali 12 tednov (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 157) ali 12 tednov (n = 233) Sofosbuvir + daklatasvir 12 tednov (n = 115)
	SURVEYOR-2	Zdravilo Maviret 8 tednov (samo TN, n = 29) ali 12 tednov (n = 76) ali 16 tednov (samo TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 75)
	SURVEYOR-1	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Zdravilo Maviret 8 tednov (GT1, 2, 4, 5, in 6; GT3 TN) (n = 356) ali 16 tednov (samo GT3 TE) (n = 6)
TN in PRS-TE preiskovanci s cirozo		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Zdravilo Maviret 12 tednov (samo TN, n = 64) ali 16 tednov (samo TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Zdravilo Maviret 12 tednov (GT1, 2, 4, 5, in 6; GT3 TN) (n = 157) ali 16 tednov (samo GT3 TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 343) (samo TN)
Preiskovanci s KLB 3b, 4, in 5. stopnje, s cirozo ali brez nje		
GT1-6	EXPEDITION-4	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 84) ali 12 tednov (n = 13) ali 16 tednov (n = 4)
Preiskovanci, že zdravljeni z zaviralcem NS5A in/ali zaviralcem proteaz, s cirozo ali brez nje		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 66) ali 16 tednov (n = 47)

GT1	B16-439	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 78) ali 16 tednov (n = 78) ali zdravilo Maviret + RBV 12 tednov (n = 21) ^g
Preiskovanci, sočasno okuženi s HCV in HIV-1, s cirozo ali brez nje		
GT1-6	EXPEDITION-2	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 137) ali 12 tednov (n = 16)
Prejemniki presajenih jeter ali ledvic		
GT1-6	MAGELLAN-2	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 100)
Mladostniki (stari od 12 do < 18 let)		
GT1-6	DORA (1. del) ^a	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 44) ali 16 tednov (n = 3)
Otroci (stari od 3 do < 12 let)		
GT1-6	DORA (2. del) ^a	Zdravilo Maviret 8 (n = 78), 12 (n = 1) ali 16 tednov (n = 1)

TN = še nezdravljeni (treatment-naïve), PRS-TE = že zdravljeni (treatment-experienced) (vključuje predhodno zdravljenje, ki je obsegalo pegIFN (ali IFN) in/ali RBV in/ali sofosbuvir), PI = zaviralec proteaz, KLB = kronična ledvična bolezen

- a. V študijo ENDURANCE-1 je bilo vključenih 33 preiskovancev, sočasno okuženih s HIV-1. V študijo DORA so bili vključeni 3 preiskovanci, sočasno okuženih s HIV-1.
- b. GT2 iz študije SURVEYOR-2, 1. in 2. del – zdravilo Maviret 8 tednov (n = 54) ali 12 tednov (n = 25); GT2 iz študije SURVEYOR-2, 4. del – zdravilo Maviret 8 tednov (n = 145).
- c. GT3 brez ciroze iz študije SURVEYOR-2, 1. in 2. del – zdravilo Maviret 8 tednov (n = 29) ali 12 tednov (n = 54); GT3 brez ciroze iz študije SURVEYOR-2, 3. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 22) ali 16 tednov (n = 22).
- d. GT3 s cirozo iz študije SURVEYOR-2, 2. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 24) ali 16 tednov (n = 4); GT3 s cirozo iz študije SURVEYOR-2, 3. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 40) ali 16 tednov (n = 47).
- e. GT1, 4 iz študije MAGELLAN-1, 1. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 22); GT1, 4 iz študije MAGELLAN-1, 2. del – zdravilo Maviret 12 tednov (n = 44) ali 16 tednov (n = 47).
- f. VOYAGE-1 in VOYAGE-2 sta bili azijski regionalni študiji.
- g. Zdravilo Maviret se ne priporoča za ponovno zdravljenje bolnikov, ki so predhodno že bili izpostavljeni zaviralcem NS3/4A in/ali NS5A (glejte poglavje 4.4).

Vrednosti HCV RNA v serumu so v kliničnih študijah merili z Rochevim testom COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (različica 2.0) s spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ – lower limit of quantification) 15 i.e./ml (razen v študijah SURVEYOR-1 in SURVEYOR-2, v katerih so uporabljali preizkus Roche COBAS TaqMan s PCR z reverzno transkriptazo v realnem času (RT-PCR) različica 2.0 z LLOQ 25 i.e./ml). V vseh študijah je bil za ugotavljanje deleža ozdravitel HCV primarni opazovani dogodek trajen virusni odziv (SVR12). Opredeljen je bil kot HCV RNA pod spodnjo mejo kvantifikacije 12 tednov po koncu zdravljenja.

Klinične študije pri še nezdravljenih in že zdravljenih preiskovancih s cirozo ali brez nje

Podatki o 2409 odraslih preiskovancih s kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje), ki še niso bili zdravljeni ali so bili že zdravljeni s kombinacijami peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, so: mediana starost je bila 53 let (razpon: od 19 do 88); 73,3 % jih še ni bilo zdravljenih, 26,7 % jih je bilo že zdravljenih s kombinacijo, ki je obsegala ali sofosbuvir, ribavirin in/ali peginterferon; 40,3 % jih je imelo HCV genotipa 1, 19,8 % genotipa 2, 27,8 % genotipa 3, 8,1 % genotipa 4, 3,4 % genotipa 5–6; 13,1 % je bilo starih ≥ 65 let; 56,6 % je bilo moških; 6,2 % je bilo ljudi črne rase; 12,3 % jih je imelo cirozo; 4,3 % je imelo hudo okvaro ledvic ali končno odpoved ledvic; 20,0 % jih je imelo indeks telesne mase vsaj 30 kg/m²; 7,7 % jih je bilo sočasno okuženih s HIV-1 in mediana izhodiščna koncentracija HCV RNA je bila 6,2 log₁₀ i.e./ml.

Preglednica 9: SVR12 pri še nezdravljenih odraslih preiskovancih in pri odraslih preiskovancih, že zdravljenih^a s peginterferonom, ribavirinom in/ali sofosbuvirjem, okuženih z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, ki so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju (združeni podatki iz študij ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2, in EXPEDITION-1, 2^b, -4 in 8)

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
SVR12 pri preiskovancih brez ciroze					

8 tednov	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Izid pri preiskovancih brez SVR12					
VN med zdravljenjem	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Drugo ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 pri preiskovancih s cirozo					
8 tednov	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 tednov	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Izid pri preiskovancih brez SVR12					
VN med zdravljenjem	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiv ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Drugo ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VN = virusna neodzivnost

a. Odstotki preiskovancev, predhodno že zdravljenih s PRS, po genotipih so 26 %, 14 %, 24 %, 0 % in 13 % pri genotipih 1, 2, 4, 5 in 6, v tem zaporedju. Nobeden od preiskovancev z GT5 še ni prejel zdravljenja s PRS, 3 preiskovanci z GT6 pa so že prejeli zdravljenje s PRS.

b. Vključuje skupno 154 preiskovancev, sočasno okuženih s HIV-1, iz študij ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2, ki so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju.

c. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med preiskovanci, ki so dokončali zdravljenje.

d. Vključuje preiskovance, ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenega dogodka, jih ni bilo mogoče spremljati ali so izstopili iz študije.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, ki so imeli končno odpoved ledvic in so bili vključeni v študijo EXPEDITION-4, jih je SVR12 doseglo 97,8 % (91/93). Pri nobenem bolniku se ni pojavila virusna neodzivnost.

Klinična študija pri preiskovancih, okuženih z genotipom 5 ali 6

Študija ENDURANCE-5,6 je bila odprta študija pri 84 odraslih preiskovancih, okuženih s HCV genotipa GT5 (N = 23) ali GT6 (N = 61), ki predhodno še niso bili zdravljeni ali pa so bili zdravljeni s PRS. Preiskovanci brez ciroze so zdravilo Maviret prejeli 8 tednov, tisti s kompenzirano cirozo pa so zdravilo Maviret prejeli 12 tednov. Pri 84 zdravljenih preiskovancih je bila mediana starost 59 let (razpon od 24 do 79); 27 % je imelo okužbo s HCV genotipa 5, 73 % HCV okužbo genotipa 6; 54 % je bilo žensk, 30 % je bilo belcev, 68 % je bilo Azijcev; 90 % je bilo predhodno še nezdravljenih za HCV; 11 % je imelo kompenzirano cirozo.

Skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih je bila 97,6 % (82/84). Stopnja SVR12 pri preiskovancih, okuženih z GT5, je bila 95,7 % (22/23) in pri preiskovancih, okuženih z GT6, 98,4 % (60/61). Pri enem predhodno še nezdravljenem preiskovancu, okuženem z genotipom GT5 in brez ciroze, se je pojavil recidiv, pri enem predhodno še nezdravljenem preiskovancu, okuženem z GT6 in s kompenzirano cirozo, pa je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti.

Preiskovanci, okuženi z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, s cirozo, ki so zdravilo Maviret prejeli 8 tednov
Varnost in učinkovitost zdravila Maviret pri uporabi 8 tednov pri predhodno še nezdravljenih odraslih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, 2, 4, 5 ali 6, s kompenzirano cirozo, sta bili ocenjeni v odprti študiji z eno skupino (EXPEDITION-8).

Mediana starost pri 280 preiskovancih, ki so bili zdravljeni, je bila 60 let (razpon starosti: od 34 do 88); 81,8% jih je imelo HCV genotipa 1, 10 % HCV genotipa 2, 4,6 % HCV genotipa 4, 0,4 % HCV genotipa 5 in 3,2 % HCV genotipa 6; 60 % je bilo moških; 9,6 % jih je bilo črne rase.

Skupna stopnja SVR12T je bila 98,2 % (275/280). Med zdravljenjem ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Preiskovanci, okuženi z genotipom 3

Učinkovitost zdravila Maviret pri še nezdravljenih in že zdravljenih preiskovancih (zdravljenih s kombinacijami peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja) s kroničnim hepatitisom C zaradi okužbe z genotipom 3 so dokazale klinične študije ENDURANCE-3 (še nezdravljeni odrasli brez ciroze), EXPEDITION-8 (še nezdravljeni odrasli s cirozo) in 3. del študije SURVEYOR-2 (odrasli s cirozo in brez nje in/ali že zdravljeni).

Študija ENDURANCE-3 je bila delno randomizirana, z učinkovino kontrolirana odprta študija pri predhodno še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 3. Preiskovance so (v razmerju 2 : 1) za 12 tednov randomizirali ali na zdravilo Maviret ali na kombinacijo sofosbuvirja in daklatasvirja; pozneje so v študijo vključili tretjo (nerandomizirano) skupino, ki je 8 tednov prejemale zdravilo Maviret. Študija EXPEDITION-8 je bila odprta študija z eno skupino pri predhodno še nezdravljenih preiskovancih s kompenzirano cirozo in okužbo z genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ali 6, ki so prejemale zdravilo Maviret 8 tednov. 3. del študije SURVEYOR-2 je bila odprta študija, s katero so 16 tednov ocenjevali učinkovitost zdravila Maviret pri predhodno že zdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 3, brez ciroze in s kompenzirano cirozo. Med že zdravljenimi preiskovanci je bilo 46 % (42/91) takih, pri katerih je bila predhodno neuspešna shema, ki je vključevala sofosbuvir.

Preglednica 10: SVR12 pri še nezdravljenih odraslih preiskovancih brez ciroze, okuženih z genotipom 3 (študija ENDURANCE-3)

SVR	Zdravilo Maviret 8 tednov N = 157	Zdravilo Maviret 12 tednov N = 233	SOF + DCV 12 tednov N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Razlika zdravljenj -1,2 %; 95-odstotni interval zaupanja (od -5,6 % do 3,1 %)	
	Razlika zdravljenj -0,4 %; 97,5-odstotni interval zaupanja (od -5,4 % do 4,6 %)		
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Drugo ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med preiskovanci, ki so dokončali zdravljenje.

b. Vključuje preiskovance, ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenega dogodka, jih ni bilo mogoče spremljati ali so izstopili iz študije.

V združeni analizi še nezdravljenih odraslih bolnikov brez ciroze (vključeni podatki 2. in 3. faze), kjer je bil SVR12 ocenjen glede na prisotnost A30K ob izhodišču, je bil dosežen delež SVR12 pri bolnikih z A30K, ki so bili zdravljeni 8 tednov, numerično nižji kot pri tistih, ki so bili zdravljeni 12 tednov [78 % (14/18) proti 93 % (13/14)].

Preglednica 11: SVR12 pri preiskovancih s cirozo ali brez nje, okuženih z genotipom 3 (3. del študije SURVEYOR-2 in študija EXPEDITION-8)

	Še nezdravljeni s cirozo	Še nezdravljeni s cirozo	Že zdravljeni s cirozo ali brez nje
	Zdravilo Maviret 8 tednov (n = 63)	Zdravilo Maviret 12 tednov (n = 40)	Zdravilo Maviret 16 tednov (n = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Drugo ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR po stanju ciroze			
Brez ciroze	NP	NP	95,5 % (21/22)
Ciroza	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Recidiv je opredeljen kot HCV RNA \geq LLOQ po odzivu na koncu zdravljenja med preiskovanci, ki so dokončali zdravljenje.

b. Vključuje preiskovance, ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenega dogodka, jih ni bilo mogoče spremljati ali so izstopili iz študije.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 3, ki so imeli končno odpoved ledvic in so bili vključeni v študijo EXPEDITION-4, jih je SVR12 doseglo 100 % (11/11).

Preiskovanci z okužbo z genotipom 3b

GT3b je podtip, o katerem so poročali pri relativno majhnem številu bolnikov, okuženih s HCV, na Kitajskem in v nekaterih državah v južni in jugovzhodni Aziji, a le redko izven te regije. Študiji VOYAGE-1 in VOYAGE-2 sta bili izvedeni na Kitajskem, v Singapurju in Južni Koreji pri odraslih preiskovancih s HCV genotipov 1–6 brez ciroze (VOYAGE-1) ali s kompenzirano cirozo (VOYAGE-2), ki predhodno še niso bili zdravljeni (TN) ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja (TE-PRS). Vsi preiskovanci brez ciroze ali s kompenzirano cirozo so zdravilo Maviret prejeli 8 oziroma 12 tednov, razen TE-PRS preiskovancev z GT3, ki so prejeli zdravilo Maviret 16 tednov. Skupna stopnja SVR12 je bila 97,2 % (352/362) v študiji VOYAGE-1 oziroma 99,4 % (159/160) v študiji VOYAGE-2.

Med preiskovanci z GT3b brez ciroze je bila v primerjavi s preiskovanci z GT3a brez ciroze (92,9 % (13/14)), opažena numerično nižja stopnja SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) pri TN preiskovancih in 50 % (2/4) pri TE-PRS preiskovancih]. Pri treh TN preiskovancih z GT3b se je pojavil recidiv, pri dveh TE-PRS preiskovancih z GT3b je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti. Med preiskovanci s kompenzirano cirozo je bila skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih, okuženih z GT3b, 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) pri TN preiskovancih in 100 % (1/1) pri TE-PRS preiskovancih] in 100 % (6/6) pri preiskovancih, okuženih z GT3a. Pri enem TN preiskovancu z GT3b se je pojavil recidiv.

Skupna stopnja SVR12 iz kliničnih študij pri še nezdravljenih in že zdravljenih odraslih preiskovancih s cirozo ali brez nje

Med preiskovanci, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je skupno doseglo SVR12 97,5 % (1 395/1 431); pri 0,2 % (3/1 431) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,9 % (12/1 407) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci s kompenzirano cirozo, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so bili zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je 97,1 % (431/444) doseglo SVR12 (med temi je SVR12 doseglo 97,7 % [335/343] preiskovancev, ki predhodno še niso bili zdravljeni); pri 0,2 % (1/444) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,9 % (4/434) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci brez ciroze, ki predhodno še niso bili zdravljeni in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju 8 tednov, jih je 97,5 % (749/768) doseglo SVR12; pri 0,1 % (1/768) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 0,7 % (5/755) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Med preiskovanci brez ciroze, ki so bili predhodno zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so prejeli zdravljenje v priporočenem trajanju, jih je 98,2 % (215/219) doseglo SVR12; pri 0,5 % (1/219) je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti, pri 1,4 % (3/218) pa se je pojavil recidiv po zdravljenju.

Prisotnost sočasne okužbe s HIV-1 ni vplivala na učinkovitost. Stopnja SVR12, dosežena pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV in HIV-1, ki so bili še nezdravljeni ali pa so bili predhodno zdravljeni s kombinacijo interferona, peginterferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so bili zdravljeni 8 tednov (brez ciroze) ali 12 tednov (s kompenzirano cirozo), je v študiji ENDURANCE-1 in EXPEDITION-2 znašala 98,2 % (165/168). Pri enem preiskovancu je med zdravljenjem prišlo do virusne neodzivnosti (0,6 %, 1/168), pri nobenem preiskovancu pa ni prišlo do pojava recidiva (0 %, 0/166).

Klinične študije pri prejemnikih presajenih jeter ali ledvic

MAGELLAN-2 je bila odprta študija z eno skupino, izvedena na 100 odraslih preiskovancih po presaditvi jeter ali ledvic z okužbo s HCV GT1–6 brez ciroze, ki so prejeli zdravljenje Maviret 12 tednov. Študija je vključevala preiskovance, ki predhodno še niso bili zdravljeni za HCV ali so bili zdravljeni s kombinacijo (peg)interferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja, z izjemo preiskovancev z okužbo z GT3, ki so vsi bili predhodno nezdravljeni.

Mediana starost pri 100 preiskovancih, ki so bili zdravljeni, je bila 60 let (razpon starosti: 39 do 78); 57 % jih je imelo HCV genotipa 1, 13 % jih je imelo HCV genotipa 2, 24 % jih je imelo HCV genotipa 3, 4 % jih je imelo HCV genotipa 4, 2 % jih je imelo HCV genotipa 6; 75 % jih je bilo moških; 8 % jih je bilo črne rase; 66 % jih še ni bilo zdravljenih; noben ni imel ciroze in 80 % jih je ob izhodišču imelo stanje fibroze F0 ali F1; 80 % preiskovancev je imelo presajena jetra, 20 % pa presajene ledvice. Imunosupresivi, ki so bili dovoljeni za sočasno uporabo, so bili ciklosporin \leq 100 mg/dan, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mikofenolna kislina, prednizon in prednizolon.

Skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih po presaditvi je bila 98,0 % (98/100). Pojavil se je en recidiv, med zdravljenjem pa ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Klinične študije pri preiskovancih z okvaro ledvic

Študija EXPEDITION-5 je bila odprta študija, izvedena na 101 odraslem preiskovancu z okužbo s HCV GT1–6 brez ciroze ali s kompenzirano cirozo in kronično boleznijo ledvic 3b, 4. ali 5. stopnje. Preiskovanci so bili bodisi predhodno še nezdravljeni bodisi zdravljeni s kombinacijo (peg)interferona, ribavirina in/ali sofosbuvirja in so zdravljeni Maviret prejeli 8, 12 ali 16 tednov glede na odobreno trajanje zdravljenja.

Mediana starost pri 101 preiskovancu, ki je bil zdravljen, je bila 58 let (razpon starosti: od 32 do 87); 53 % jih je imelo HCV genotipa 1, 27 % jih je imelo HCV genotipa 2, 15 % jih je imelo HCV genotipa 3, 4 % jih je imelo HCV genotipa 4; 59 % jih je bilo moških; 73 % jih je bilo belcev; 80 % jih še ni bilo zdravljenih; 13 % jih je imelo cirozo in 65 % je ob izhodišču imelo stanje fibroze F0 ali F1; 7 % je imelo kronično okvaro ledvic stopnje 3b, 17 % kronično okvaro ledvic 4. stopnje in 76 % je imelo kronično okvaro ledvic 5. stopnje (vsi na dializi); 84 preiskovancev je bilo zdravljenih 8 tednov, 13 preiskovancev je bilo zdravljenih 12 tednov in 4 preiskovanci so bili zdravljeni 16 tednov.

Skupna stopnja SVR12T je bila 97 % (98/101). Med zdravljenjem ni prišlo do virusne neodzivnosti.

Trajanje trajnega virusnega odziva

V dolgoročni spremljevalni študiji (M13-576) je 99,5 % (374/376) odraslih bolnikov, ki so v predhodnih kliničnih študijah zdravila Maviret dosegli trajen virusni odziv (SVR12), ohranilo SVR do zadnjega obiska spremljanja (mediana trajanja spremljanja: 35,5 meseca): od tega 100 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 8 tednov, 99,6 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 12 tednov in 95,8 % bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Maviret prejeli 16 tednov. Od 2 bolnikov, ki nista ohranila SVR, je 1 bolnik imel pozen recidiv 390 dni po zdravljenju z zdravilom Maviret, pri drugem bolniku pa se je okužba ponovila z drugačnim genotipom HCV.

Starejši

Klinične študije zdravila Maviret so zajele 328 bolnikov, starih 65 let ali več (13,8 % celotnega števila preiskovancev). Deleži odziva, ugotovljeni pri bolnikih, starih \geq 65 let, so bili v vseh terapevtskih skupinah podobni kot pri bolnikih, starih $<$ 65 let.

Pediatrična populacija

Učinkovitost, varnost in farmakokinetiko zdravila Maviret pri otrocih, starih od 3 leta do manj kot 18 let, so preučevali v odprti študiji, ki je bila sestavljena iz dveh delov, in sicer študiji DORA – 1. delu in 2. delu.

V 1. delu študije DORA so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila Maviret v odmerku 300 mg/120 mg (tri 100 mg/40 mg filmsko obložene tablete) v obdobju 8 ali 16 tednov pri 47 mladostnikih, starih od 12 let do manj kot 18 let. Mediana starost je bila 14 let (razpon: od 12 do 17 let); 79 % jih je imelo HCV genotipa 1, 6 % jih je imelo HCV genotipa 2, 9 % jih je imelo HCV genotipa 3, 6 % pa HCV genotipa 4; 55 % je bilo žensk; 11 % je bilo črne rase; 77 % je bilo predhodno nezdravljenih; 23 % je bilo predhodno zdravljenih z interferonom; 4 % je bilo sočasno okuženih z virusom HIV; noben preiskovanec ni imel ciroze; povprečna telesna masa je bila 59 kg (razpon: od 32 do 109).

V 1. delu študije DORA je bila skupna stopnja SVR12 100 % (47/47). Pri nobenemu preiskovancu se ni pojavila virusna neodzivnost.

V 2. delu študije DORA so ocenjevali varnost in učinkovitost odmerjanja zrnca zdravila Maviret glede na telesno maso v obdobju 8, 12 ali 16 tednov pri 80 otrocih, starih od 3 leta do manj kot 12 let. 18 preiskovancev je prejelo začetni manjši odmerek, 62 preiskovancev pa je prejelo končni priporočeni odmerek. Mediana starost je bila 7 let (razpon: od 3 do 11 let); 73 % jih je imelo HCV genotipa 1, 3 % jih je imelo genotip 2, 23 % jih je imelo HCV genotipa 3, 3 % pa HCV genotipa 4; 55 % je bilo žensk; 6 % je bilo črne rase; 97,5 % je bilo predhodno nezdravljenih; 2,5 % je bilo predhodno zdravljenih z interferonom; 1 % jih je bilo sočasno okuženih z virusom HIV; noben preiskovanec ni imel ciroze; povprečna telesna masa je bila 26 kg (razpon: od 13 do 44).

V 2. delu študije DORA je bila skupna stopnja SVR12 pri preiskovancih, ki so prejeli končni priporočeni odmerek, 98,4 % (61/62). Virusna neodzivnost se ni pojavila pri nobenem preiskovancu, ki je jemal končni priporočeni odmerek. Virusna neodzivnost se je pojavila pri enem 9-letnem otroku, okuženem s HCV GT3b, ki je prejel začetni manjši odmerek. Pri otroku sta bili v NS5A ob izhodišču prisotni K30R in V31M, ob recidivu pa med zdravljenjem nastala Y93H; ob izhodišču prisotnih ali med zdravljenjem nastalih substitucij v NS3 niso opazili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti učinkovin v zdravilu Maviret so prikazane v preglednici 12.

Preglednica 12: Farmakokinetične lastnosti učinkovin zdravila Maviret pri zdravih preiskovancih

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Absorpcija		
T _{max} (ure) ^a pri tabletah	5,0	5,0
T _{max} (ure) ^a pri zrnkih	3,0–4,0	3,0–5,0
Vpliv obroka (glede na stanje na tešče) ^b na tablete za odrasle	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Vpliv obroka (glede na stanje na tešče) ^b na zrnca	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
Porazdelitev		
% vezave na beljakovine v humani plazmi	97,5	> 99,9
Razmerje med krvjo in plazmo	0,57	0,62
Biotransformacija		
Biotransformacija	sekundarna	je ni
Izločanje		
Glavna pot odstranjevanja	izločanje z žolčem	izločanje z žolčem
t _{1/2} (ure) v stanju dinamičnega ravnovesja	6–9	23–29
% odmerka, izločen v urinu ^c	0,7	0
% odmerka, izločen v blatu ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat prenašalca	P-gp, BCRP in OATP1B1/3	P-gp in BCRP ni izključen

- a. Mediani t_{max} po enkratnem odmerku glekaprevirja in pibrentasvirja pri zdravih preiskovancih.
b. Povprečna sistemska izpostavljenost z zmerno do zelo mastnimi obroki.
c. Uporaba enkratnega odmerka [¹⁴C]glekaprevirja ali [¹⁴C]pibrentasvirja v študijah masnega ravnovesja.
d. Oksidativni presnovki ali njihovi stranski produkti so predstavljali 26 % radioaktivnega odmerka. V plazmi niso odkrili presnovkov glekaprevirja.

Pri bolnikih s kronično okužbo s hepatitisom C brez ciroze je bila po 3 dneh monoterapije s 300 mg glekaprevirja na dan (N = 6) ali 120 mg pibrentasvirja na dan (N = 8) geometrična sredina AUC₂₄ glekaprevirja 13 600 ng•h/ml in pibrentasvirja 459 ng•h/ml. Ocena farmakokinetičnih parametrov z uporabo populacijskih farmakokinetičnih modelov ima zaradi nelinearnosti odmerka in medsebojnih interakcij med glekaprevirjem in pibrentasvirjem inherentno negotovost. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih modelov za zdravilo Maviret pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C je bila pri preiskovancih brez ciroze (N = 1 804) v stanju dinamičnega ravnovesja AUC₂₄ glekaprevirja 4 800 ng•h/ml in pibrentasvirja 1 430 ng•h/ml, pri bolnikih s cirozo (N = 280) pa 10 500 ng•h/ml (glekaprevir) in 1 530 ng•h/ml (pibrentasvir). Bolniki, okuženi s HCV in brez ciroze, so imeli v primerjavi z zdravimi preiskovanci (N = 230) populacijsko oceno AUC_{24, ss} podobno (10-odstotna razlika) za glekaprevir in 34 % nižjo za pibrentasvir.

Linearnost/nelinearnost

AUC glekaprevirja se je povečevala več kot sorazmerno odmerku (izpostavljenost po odmerku 1 200 mg enkrat na dan je bila 516-krat večja kot po odmerku 200 mg enkrat na dan); to je morda povezano z zasičenjem privzemnih in izločevalnih prenašalcev.

AUC pibrentasvirja se je ob odmerkih do 120 mg povečevala več kot sorazmerno odmerku (več kot 10-krat večja izpostavljenost po odmerku 120 mg enkrat na dan kot po 30 mg enkrat na dan), ob odmerkih ≥ 120 mg pa je bila njegova farmakokinetika linearna. Nelinearno povečevanje izpostavljenosti po odmerkih < 120 mg je morda povezano z zasičenjem izločevalnih prenašalcev.

Biološka uporabnost pibrentasvirja je med sočasno uporabo z glekaprevirjem 3-krat večja od biološke uporabnosti pibrentasvirja po samostojni uporabi. Sočasna uporaba pibrentasvirja vpliva na glekaprevir v manjšem obsegu.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Rasa/etnična pripadnost

Odmerka zdravila Maviret ni treba prilagoditi glede na raso ali etnično pripadnost.

Spol

Odmerka zdravila Maviret ni treba prilagoditi glede na spol.

Starejši

Prilagoditev odmerka zdravila Maviret pri starejših bolnikih ni potrebna. Populacijska farmakokinetična analiza pri preiskovancih, okuženih s HCV, je pokazala, da v analiziranem razponu starosti (od 12 do 88 let) starost ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost glekaprevirju ali pibrentasvirju.

Pediatrična populacija

Pri priporočenih odmerkih glede na telesno maso bolnika so bile izpostavljenosti glekaprevirju in pibrentasvirju pri otrocih, starih od 3 do < 12 let, znotraj razpona izpostavljenosti, v katerem je bilo zdravilo učinkovito pri odraslih, ki so sodelovali v študijah 2./3. faze. Za otroke, ki so stari od 12 do manj kot 18 let ali ki tehtajo več kot 45 kg, je zdravilo Maviret na voljo v obliki tablet. Zrnc pri otrocih, starejših od 12 let, niso preučevali. Tablete in zrnc niso medsebojno zamenljiva. Farmakokinetike glekaprevirja in pibrentasvirja pri otrocih, ki so stari < 3 leta ali ki tehtajo manj kot 12 kg, niso opredelili.

Okvara ledvic

Preiskovanci, ki niso bili okuženi s HCV in so imeli blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno odpoved ledvic in niso bili na dializi, so imeli AUC glekaprevirja in pibrentasvirja ≤ 56 % večjo kot preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Pri preiskovancih, odvisnih od dialize, ki niso bili okuženi s HCV, sta bili AUC glekaprevirja in pibrentasvirja z dializo in brez dialize podobni (razlika ≤ 18 %). V populacijski farmakokinetični analizi preiskovancev, okuženih s HCV, je bila pri tistih s končno odpovedjo ledvic (z dializo ali brez nje) AUC glekaprevirja 86 % večja in AUC pibrentasvirja 54 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Ob upoštevanju nevezane koncentracije je mogoče pričakovati večja povečanja.

Na splošno spremembe izpostavljenosti zdravilu Maviret pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in so imeli okvaro ledvic (z dializo ali brez nje), niso bile klinično pomembne.

Okvara jeter

Med uporabo kliničnih odmerkov je bila v primerjavi s preiskovanci, ki niso bili okuženi s HCV in so imeli normalno delovanje jeter, AUC glekaprevirja pri preiskovancih v razredu Child-Pugh A 33 % večja, v razredu Child-Pugh B 100 % večja in v razredu Child-Pugh C 11-krat večja. AUC pibrentasvirja je bila pri preiskovancih v razredu Child-Pugh A podobna, v razredu Child-Pugh B 26 % večja in v razredu Child-Pugh C 114 % večja. Ob upoštevanju nevezane koncentracije je mogoče pričakovati večja povečanja.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila po uporabi zdravila Maviret pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in so imeli kompenzirano cirozo, izpostavljenost glekaprevirju približno 2-krat tolikšna in izpostavljenost pibrentasvirju podobna kot pri preiskovancih, ki so bili okuženi s HCV in niso imeli ciroze. Mehanizem razlike v izpostavljenosti glekaprevirju pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C s cirozo in brez nje ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glekaprevir in pibrentasvir nista bila genotoksična v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom kromosomskih aberacij na humanih limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri glodalcih. Študij kancerogenosti z glekaprevirjem in pibrentasvirjem niso izvedli.

Pri glodalcih niso opazili učinkov na parjenje, plodnost samic ali samcev ali na embrionalni razvoj vse do največjega testiranega odmerka. Sistemska izpostavljenost (AUC) glekaprevirju je bila približno 63-krat večja, pibrentasvirju pa približno 102-krat večja kot je izpostavljenost pri človeku ob priporočenem odmerku.

V študijah sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso opazili neželenih učinkov na razvoj, če so učinkovini zdravila Maviret uporabljali ločeno med obdobjem organogeneze pri izpostavljenosti, manjši ali enaki 53-kratniku (podgane, glekaprevir) ali 51- oz. 1,5-kratniku (miši oz. kunci, pibrentasvir) izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega odmerka zdravila Maviret. Toksični učinki pri samicah-materah (anoreksija, manjša telesna masa in manjše pridobivanje telesne mase) ob nekaterih hkratnih embriofetalnih toksičnih učinkih (več poimplantacijskih izgub in večje število resorpcij ter zmanjšanje povprečne telesne mase plodov) so preprečili, da bi lahko glekaprevir pri kuncih ocenili ob klinični ravni izpostavljenosti. V študijah peri/postnatalnega razvoja pri glodalcih niso ne z eno ne z drugo učinkovino ugotovili učinkov na razvoj ob sistemski izpostavljenosti samice-matere (AUC), ki je bila za glekaprevir približno 47-kratnik in za pibrentasvir približno 74-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem odmerku. Glekaprevir v nespremenjeni obliki je bil glavna snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Pibrentasvir je bil edina snov v mleku podgan v laktaciji, brez vpliva na sesne mladiče.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro zrnca

kopovidon
tokofersolan
propilenglikol monokaprilat
koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat (samo v zrnih glekaprevirja)
natrijev stearilfumarat

Obloga zrnca

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid
makrogol
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Obložena zrnca zdravila Maviret so na voljo v vrečicah s prevleko iz polietilen tereftalata (PET)/aluminija/polietilena, ki so pakirane v škatlah. Ena škatla vsebuje 28 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1213/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 22. marec 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij filmsko-obloženih tablet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NEMČIJA

ali

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NIZOZEMSKA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij obloženih zrn v vrečici

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg glekaprevirja in 40 mg pibrentasvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

84 (4 x 21) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1213/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

maviret 100 mg/40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg glekaprevirja in 40 mg pibrentasvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Vzemite vse 3 tablete v enem pretisnem omotu enkrat na dan s hrano.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1213/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

maviret 100 mg/40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Maviret 100 mg/40 mg tablete
glekaprevir/pibrentasvir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Maviret 50 mg/20 mg obložena zrnca v vrečici
glekaprevir/pibrentasvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 50 mg glekaprevirja in 20 mg pibrentasvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in propilenglikol.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

obložena zrnca

28 vrečic

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1213/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

maviret 50 mg/20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VREČICA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Maviret 50 mg/20 mg obložena zrnca v vrečici
glekaprevir/pibrentasvir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

AbbVie (kot logotip)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Maviret in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Maviret
3. Kako jemati zdravilo Maviret
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Maviret
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Maviret in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Maviret je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok, starih 3 leta in več z dolgotrajnim (»kroničnim«) hepatitisom C. To je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča virus hepatitisa C in prizadene jetra. Zdravilo Maviret vsebuje učinkovini glekaprevir in pibrentasvir.

Zdravilo Maviret deluje tako, da zaustavi razmnoževanje virusa hepatitisa C in okužbo novih celic. To omogoči odstranitev okužbe iz telesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Maviret

Ne jemljite zdravila Maviret, če:

- ste alergični na glekaprevir, pibrentasvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- imate hude težave z jetri poleg hepatitisa C.
- jemljete naslednja zdravila:
 - atazanavir (za zdravljenje okužbe s HIV);
 - atorvastatin ali simvastatin (za zniževanje holesterola v krvi);
 - karbamazepin, fenobarbital, fentoin, primidon (običajno se uporabljajo za zdravljenje epilepsije);
 - dabigatraneteksilat (za preprečevanje krvnih strdkov);
 - zdravila z etinilestradiolom (kot so kontraceptivi, vključno z vaginalnimi obročki, transdermalnimi obliži in tabletami);
 - rifampicin (za zdravljenje okužb);
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri blagi depresiji).

Ne jemljite zdravila Maviret, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Maviret.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, če imate kaj od naštetega, ker vas bo zdravnik morda želel natančneje spremljati:

- težave z jetri poleg hepatitisa C,
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B,
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Maviret morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Maviret, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Preiskave krvi

Zdravnik bo opravil preiskave krvi pred, med in po zdravljenju z zdravilom Maviret. To je zato, da zdravnik lahko določi ali:

- morate jemati zdravilo Maviret in kako dolgo,
- je zdravljenje uspelo in nimate več virusa hepatitisa C.

Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg. Uporaba zdravila Maviret pri otrocih, mlajših od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg, še ni bila preučena.

Druga zdravila in zdravilo Maviret

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Maviret, če jemljete katero od zdravil, ki so naštetja v preglednici spodaj. Možno je, da bo zdravnik moral spremeniti odmere teh zdravil.

Zdravila, o katerih morate obvestiti zdravnika, preden vzamete zdravilo Maviret	
Zdravilo	Namen jemanja zdravila
ciklosporin, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	pri okužbah s HIV
digoksin	pri težavah s srcem
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za zniževanje holesterola v krvi
varfarin in druga podobna zdravila*	za preprečevanje krvnih strdkov

*Možno je, da bo zdravnik moral pri vas pogosteje opravljati preiskave krvi, da bi preveril, kako dobro se kri strjuje.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Maviret.

Nosečnost in kontracepcija

Učinki zdravila Maviret med nosečnostjo niso znani. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo, ker uporaba zdravila Maviret v nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila, ki se uporabljajo kot kontracepcija in vsebujejo etinilestradiol, se ne smejo uporabljati v kombinaciji z zdravilom Maviret.

Dojenje

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Maviret, če dojite. Ni znano ali ti dve učinkovini v zdravilu Maviret prehajata v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Maviret ne bi smelo vplivati na sposobnost vožnje, uporabe orodij ali strojev.

Zdravilo Maviret vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Maviret vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Maviret

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati zdravilo Maviret.

Tablete zdravila Maviret so namenjene odraslim, otrokom, starim 12 let ali več, ali otrokom, ki tehtajo 45 kg ali več. Zdravilo Maviret obložena zrnca je namenjeno otrokom, starim od 3 let do manj kot 12 let in ki tehtajo od 12 do manj kot 45 kg.

Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke, stare 12 let ali več, ali otroke, ki tehtajo najmanj 45 kg, so tri tablete zdravila Maviret 100 mg/40 mg, ki jih vzamete hkrati, enkrat na dan.

3 tablete v pretisnem omotu so dnevni odmerek.

Kako jemati

- Tablete vzemite s hrano.
- Tablete pogoltnite cele.
- Tablet ne žvečite, drobite ali lomite, saj lahko to vpliva na količino zdravila Maviret v vaši krvi.

Če vam je po jemanju zdravila Maviret slabo (bruhate), lahko to vpliva na količino zdravila v krvi. To lahko poslabša delovanje zdravila Maviret.

- Če bruhate **v manj kot 3 urah** po jemanju zdravila Maviret, vzemite še en odmerek.
- Če bruhate **več kot 3 ure** po jemanju zdravila Maviret, vam ni potrebno vzeti še enega odmerka, dokler ni čas za naslednji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Maviret, kot bi smeli

Če nenamerno vzamete večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ovojnino zdravila vzemite s seboj, da boste zdravniku lahko pokazali, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Maviret

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka tega zdravila.

Če odmerek pozabite vzeti, preračunajte, koliko časa je minilo, od kar ste nazadnje vzeli zdravilo Maviret:

- Če to opazite **v 18 urah** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Maviret, odmerek vzemite čim prej. Naslednji odmerek vzemite ob običajni uri.
- Če to opazite **18 ur ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Maviret, počakajte in zdravilo vzemite ob običajni uri. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- utrujenost
- glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje (navzea)
- driska
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije (astenija)
- povečana vrednost laboratorijskega testa delovanja jeter (bilirubin)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- otekanje obraza, ustnic, jezika, grla, trebuha, rok ali nog

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- srbenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Maviret

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«.

Rok uporabnosti se izteče na zadnji navedenega meseca.

Za pogoje shranjevanja zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Maviret

- Učinkovini sta glekaprevir in pibrentasvir. Ena tableta vsebuje 100 mg glekaprevirja in 40 mg pibrentasvirja.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: kopovidon (tip K 28), polietilenglikolsukcinat vitamina E (tokoferola), koloidni brezvodni silicijev dioksid, propilenglikol monokaprilat (tip II), premreženi natrijev karmelozat, natrijev stearilfumarat.
 - Filmska obloga tablete: hipromeloza (E464), laktoza monohidrat, titanov dioksid, makrogol 3350, rdeči železov oksid (E172).
 -

Zdravilo Maviret vsebuje laktozo in natrij. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Maviret in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Maviret so rožnate, podolgovate, na obeh straneh izbočene (konveksne) filmsko obložene tablete (tablete) velike 18,8 mm x 10,0 mm, z vtisnjeno oznako »NXT« na eni strani.

Tablete zdravila Maviret so pakirane v pretisne omote iz folije. En pretisni omot vsebuje 3 tablete. Zdravilo Maviret je na voljo v pakiranju po 84 tablet, in sicer kot 4 škatle, vsaka vsebuje 21 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

ali

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet.

Navodilo za uporabo

Maviret 50 mg/20 mg obložena zrnca v vrečici glekaprevir/pibrentasvir

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne otrokovim.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Maviret in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Maviret
3. Kako jemati zdravilo Maviret
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Maviret
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Maviret in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Maviret je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje otrok, starih 3 leta in več, z dolgotrajnim (»kroničnim«) hepatitisom C. To je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča virus hepatitisa C in prizadene jetra. Zdravilo Maviret vsebuje učinkovini glekaprevir in pibrentasvir.

Zdravilo Maviret deluje tako, da zaustavi razmnoževanje virusa hepatitisa C in okužbo novih celic. To omogoči odstranitev okužbe iz telesa.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Maviret

Ne dajajte zdravila Maviret

- če je vaš otrok alergičen na glekaprevir, pibrentasvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ima vaš otrok hude težave z jetri poleg hepatitisa C;
- če vaš otrok jemlje naslednja zdravila:
 - atazanavir (za zdravljenje okužbe s HIV);
 - atorvastatin ali simvastatin (za zniževanje holesterola v krvi);
 - karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon (običajno se uporabljajo za zdravljenje epilepsije);
 - dabigatraneteksilat (za preprečevanje krvnih strdkov);
 - zdravila z etinilestradiolom (kot so kontraceptivi, vključno z vaginalnimi obročki, transdermalnimi obliži in tabletami);
 - rifampicin (za zdravljenje okužb);
 - šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri blagi depresiji).

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vašega otroka, mu zdravila Maviret ne smete dati. Če niste prepričani, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom, preden otroku daste zdravilo Maviret.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, če ima otrok kaj od naštetega, ker ga bo zdravnik morda želel natančneje spremljati:

- ima težave z jetri poleg hepatitisa C;
- ima ali je imel okužbo z virusom hepatitisa B;
- ima sladkorno bolezen. Ko bo otrok začel jemati zdravilo Maviret, bo morda potreboval skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Maviret, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Preiskave krvi

Otrokov zdravnik bo opravil preiskave krvi pred, med in po zdravljenju z zdravilom Maviret. To je zato, da zdravnik lahko določi, ali:

- mora otrok jemati zdravilo Maviret in kako dolgo;
- je zdravljenje uspelo in otrok nima več virusa hepatitisa C.

Otroci, mlajši od 3 let

Tega zdravila ne dajajte otrokom, ki so mlajši od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg. Uporaba zdravila Maviret pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali ki tehtajo manj kot 12 kg, še ni bila preučena.

Druga zdravila in zdravilo Maviret

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, preden otroku daste zdravilo Maviret, če jemlje katero od zdravil, ki so naštet v preglednici spodaj. Možno je, da bo zdravnik moral spremeniti odmerek teh zdravil.

Zdravila, o katerih morate obvestiti otrokovega zdravnika, preden otroku daste zdravilo Maviret	
Zdravilo	Namen jemanja zdravila
ciklosporin, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	pri okužbah s HIV
digoksin	pri težavah s srcem
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za zniževanje holesterola v krvi
varfarin in druga podobna zdravila*	za preprečevanje krvnih strdkov

*Možno je, da bo zdravnik moral pri otroku pogosteje opravljati preiskave krvi, da bi preveril, kako dobro se kri strjuje.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vašega otroka (ali pa niste prepričani), se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom, preden mu daste zdravilo Maviret.

Zdravilo Maviret vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da vaš otrok ne prenaša nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Maviret vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 4 mg propilenglikola v eni vrečici.

Zdravilo Maviret vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Maviret

Pri dajanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Obložena zrnca zdravila Maviret so namenjena otrokom, ki so stari od 3 leta do manj kot 12 let in ki tehtajo od 12 kg do manj kot 45 kg. Tablete zdravila Maviret so namenjene odraslim, otrokom, starim 12 let in več, ali otrokom, ki tehtajo 45 kg ali več.

Otrokov zdravnik vam bo povedal, koliko časa mora vaš otrok jemati zdravilo Maviret.

Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerek za otroke, stare od 3 do manj kot 12 let, je odvisen od njihove telesne mase, kot prikazuje spodnja preglednica.

Telesna masa otroka (kg)	Število vrečic enkrat na dan
od 12 do manj kot 20 kg	3 vrečice
od 20 do manj kot 30 kg	4 vrečice
od 30 do manj kot 45 kg	5 vrečic

Pri otrocih, ki tehtajo 45 kg ali več, se posvetujte z otrokovim zdravnikom o dajanju tablet zdravila Maviret.

Kako jemati zdravilo Maviret

- Zdravilo Maviret dajte enkrat na dan tik pred ali po malici ali obroku.
- Vsa zrnca iz vrečice zmešajte z majhno količino priporočene hrane in jih pogoltnite. Zrnca se ne sme drobiti ali žvečiti (za seznam priporočene hrane glejte poglavje Navodila za uporabo).
- Zrnca zdravila Maviret ne smete dajati po cevki za hranjenje.

Če je otroku po zaužitju zdravila Maviret slabo (bruha), lahko to vpliva na količino zdravila v krvi. To lahko poslabša delovanje zdravila Maviret.

- Če otrok bruha **v manj kot 3 urah** po zaužitju zdravila Maviret, mu dajte še en odmerek.
- Če otrok bruha **več kot 3 ure** po zaužitju zdravila Maviret, mu ni treba dati še enega odmerka, dokler ni čas za naslednji odmerek.

Če je otrok vzel večji odmerek zdravila Maviret, kot bi smel

Če otrok nenamerno vzame večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z otrokovim zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ovojnino zdravila vzemite s seboj, da boste zdravniku lahko pokazali, kaj je vaš otrok vzel.

Če ste otroku pozabili dati zdravilo Maviret

Pomembno je, da otroku ne pozabite dati odmerka tega zdravila.

Če otroku pozabite dati odmerek, preračunajte, koliko časa je minilo, odkar je nazadnje vzel zdravilo Maviret:

- Če to opazite **v 18 urah** od časa, ko otrok običajno vzame zdravilo Maviret, mu odmerek dajte čim prej. Naslednji odmerek mu dajte ob običajni uri.
- Če to opazite **18 ur ali več** od časa, ko otrok običajno vzame zdravilo Maviret, počakajte in mu dajte naslednji odmerek ob običajni uri. Ne dajte mu dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Otrokovega zdravnika ali farmacevta obvestite, če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- utrujenost
- glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje (navzea)
- driska
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije (astenija)
- povečana vrednost laboratorijskega testa delovanja jeter (bilirubin)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- otekanje obraza, ustnic, jezika, grla, trebuha, rok ali nog

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- srbenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Maviret

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake »EXP«.

Rok uporabnosti se izteče na zadnji navedenega meseca.

Za pogoje shranjevanja zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Maviret

- Učinkovini sta glekaprevir in pibrentasvir. Ena vrečica vsebuje 50 mg glekaprevirja in 20 mg pibrentasvirja.
- Druge sestavine zdravila so: kopovidon, tokofersolan, propilenglikol monokaprilat, koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat (samo v zrnih glekaprevirja), natrijev stearilfumarat, hipromeloza (E464), laktoza monohidrat, titanov dioksid, makrogol, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Zdravilo Maviret vsebuje laktozo, propilenglikol in natrij. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Maviret in vsebina pakiranja

Obložena zrnca zdravila Maviret so na voljo v vrečicah s prevleko iz poliestra/aluminija/polietilena, ki so pakirane v škatlah. Ena škatla vsebuje 28 vrečic. Ena vrečica vsebuje rožnata in rumena zrnca.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Slovenija
AbbVie 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet.

7. Navodila za uporabo

Pred začetkom uporabe zdravila Maviret zrn v vrečici preberite celotno poglavje 7.

1. korak. Vzemite toliko vrečic, kot vam je svetoval zdravnik.

Telesna masa otroka (kg)	Število vrečic enkrat na dan	Količina hrane (približna)
od 12 do manj kot 20 kg	3 vrečice	približno 1–2 čajni žlički (5–10 ml) priporočene hrane, navedene v 2. koraku
od 20 do manj kot 30 kg	4 vrečice	
od 30 do manj kot 45 kg	5 vrečic	

Pri otrocih, ki tehtajo 45 kg ali več, se posvetujte z otrokovim zdravnikom o dajanju tablet zdravila Maviret.

Otroku ne smete dati več kot 5 vrečic.

2. korak. Izberite primerno hrano, ki jo boste zmešali z zrnci zdravila Maviret.

Primerna hrana je takšna, ki se prime na žlico. Biti mora mehka, z nizko vsebnostjo vode in takšna, da jo je mogoče pogoltniti brez žvečenja.

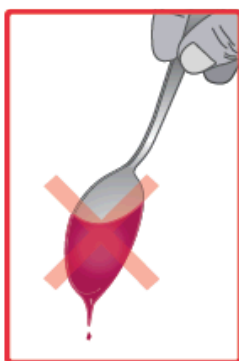


Primeri priporočene hrane:

- ✓ grški jogurt
- ✓ kremni sir/sirni namaz
- ✓ arašidovo maslo
- ✓ čokoladno-lešnikov namaz
- ✓ gosta marmelada
- ✓ druga hrana, ki se prime na žlico

Opomba: Poleg tega, da je treba zrnca zmešati s hrano, je treba zdravilo Maviret vzeti ob ali takoj po obroku ali malici. Hrana, ki jo uporabite za mešanje z zrnci, ni nadomestilo za obrok ali malico, ob kateri je treba vzeti zdravilo Maviret.

Ne uporabite hrane, če kaplja z žlice, saj bi se lahko zdravilo hitro raztopilo, postalo grenko in manj učinkovito. **Ne** uporabite hrane, na katero je vaš otrok alergičen.



Primeri hrane, ki je **ne smete** uporabiti:

- ✗ tekočine ali vodena hrana
- ✗ jabolčna čežana
- ✗ hrana ali tekočina, ki je bila pogreta ali zamrznjena
- ✗ kruh ali druga hrana, ki jo je treba prežvečiti
- ✗ jogurt, ki ni grški jogurt
- ✗ hrana za dojenčke
- ✗ hrana, ki teče z žlice

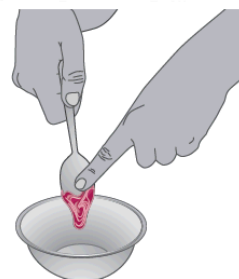
Za več informacij o primerni hrani se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

3. korak. Pripravite vse, kar boste potrebovali.



Na čisto površino položite naslednje:

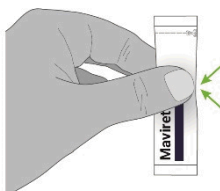
- škatlo z vrečicami,
- mehko hrano,
- posodo za mešanje,
- čajno žličko,
- škarje.



4. korak. Odmerite hrano.

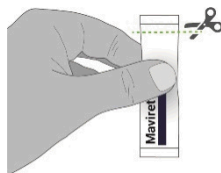
- V posodo dajte majhno količino (1–2 čajni žlički oziroma 5–10 ml) mehke hrane.
- Zrnca v vrečicah so zelo majhna, zato boste s tem, ko boste v posodo najprej dali hrano, preprečili, da bi se raztresla.

5. korak. Pripravite vrečico.



- Poiščite črtkano črto na vrečici, da ugotovite, kje je zgornji del.
- Vrečico držite pokonci in potrkajte po zgornjem delu vrečice. Trkajte toliko časa, da vsa zrnca v vrečici padejo na dno.
- Natančno pretipajte zgornji del vrečice, da se prepričate, da so vsa zrnca na dnu.

6. korak. Odrežite zgornji del vrečice.



- Stisnite vrečico na sredini, nad zrnca, ki so v njej.
- S škarjami odrežite celoten zgornji del vrečice.

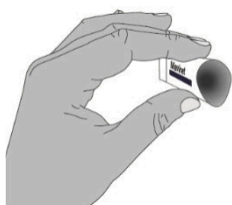
Bodite previdni: zrnca so zelo majhna in lahko hitro padejo iz vrečice.

7. korak. Stresite vsebino iz vrečice.



- Prepričajte se, da je vrečica popolnoma odprta.
- Vsa zrnca (rožnata in rumena) previdno stresite iz vrečice v posodo s hrano.
- Potrkajte po vrečici, da iz nje padejo vsa zrnca.
- Ponovite postopek z vsemi vrečicami, ki so potrebne za dnevni odmerek vašega otroka.

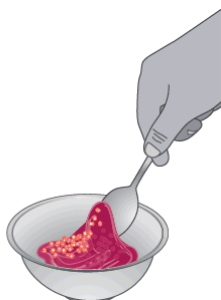
8. korak. Preglejte vrečico.



Poglejte v vsako vrečico in se prepričajte, da v njej ni več nobenih zrn.

V vrečici **ne smete** pustiti nobenega zrnca, saj zdravilo ne bo tako dobro delovalo, če otrok ne bo vzel celotnega odmerka.

9. korak. Zmešajte.



- S čajno žličko na rahlo vmešajte zrnca v hrano.
- Zrnca **ne smete** zdrobiti. Če zrnca zdrobite, bodo imela grenek okus.
- Mešanice **ne smete** shraniti, ampak jo morate takoj dati otroku.

Če mešanice ne daste v 5 minutah, ima lahko grenek okus.

Če je ne daste v 15 minutah, je zdravilo lahko manj učinkovito. Mešanico zavrzite in ponovite postopek od začetka.

10. korak. Dajte zdravilo.



- S čajno žličko zajemite majhno količino mešanice.
- Poskrbite, da otrok pogoltne mešanico brez žvečenja.
- Ponavljajte postopek, dokler otrok ne zaužije celotne mešanice.
- Če ostane še kaj zrnca, dodajte še nekaj hrane in premešajte. Nato dajte še preostali odmerek.
- Poskrbite, da otrok zaužije celoten odmerek zdravila.

⚠ Če otroku pozabite dati odmerek, glejte poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Maviret« za več informacij.

11. korak. Preverite odmerek za naslednji dan.

Preverite, ali imate še dovolj vrečic za naslednji otrokov odmerek zdravila Maviret.

Za ponovno izdajo vrečic na obnovljivi recept ali predpis novega obnovljivega recepta se obrnite na otrokovega zdravnika ali farmacevta.

