

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje glecaprevirum 100 mg a pibrentasvirum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,48 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Růžová, podlouhlá, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech 18,8 mm x 10,0 mm s vyraženým 'NXT' na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Maviret je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (CHC) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 let a starších (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Maviret musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HCV.

Dávkování

Dospělí, dospívající ve věku od 12 let nebo děti s tělesnou hmotností nejméně 45 kg
Doporučená perorální dávka přípravku Maviret je 300 mg/120 mg (tři tablety 100 mg/40 mg) najednou jedenkrát denně s jídlem (viz bod 5.2).

Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů s HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 s kompenzovaným jaterním onemocněním (s cirhózou nebo bez ní) je uvedena v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů bez předchozí léčby infekce HCV

Genotyp	Doporučená doba trvání léčby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 týdnů	8 týdnů

Tabulka 2: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba kombinací peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir nebo sofosbuvir + ribavirin

Genotyp	Doporučená doba trvání léčby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 4–6	8 týdnů	12 týdnů
GT 3	16 týdnů	16 týdnů

Pro pacienty, u kterých selhala léčba inhibítorem NS3/4A a/nebo inhibítorem NS5A, viz bod 4.4.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání předepsané dávky přípravku Maviret, lze ji užít do 18 hodin od doby, kdy měla být dávka užita. Pokud od obvyklé doby užití přípravku Maviret uplynulo více než 18 hodin, vynechaná dávka se **nemá** užít a pacient užije následující dávku podle obvyklého rozpisu dávkování. Je třeba pacienty poučit, aby neužívali dvojnásobnou dávku.

Pokud dojde ke zvracení během 3 hodin po podání dávky, má být užita dodatečná dávka přípravku Maviret. Pokud dojde ke zvracení déle než 3 hodiny po podání dávky, dodatečná dávka přípravku Maviret není nutná.

Starší osoby

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Maviret upravovat (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin, včetně pacientů na dialýze, není třeba dávku přípravku Maviret upravovat (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Maviret upravovat. Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti po transplantaci jater nebo ledvin

Byla hodnocena doba léčby trvající 12 týdnů a je doporučena u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní (viz bod 5.1). Doba léčby trvající 16 týdnů má být zvážena u pacientů s infekcí genotypu 3, kteří byli léčeni kombinací peg-INF + ribavirin +/- sofosbuvir nebo sofosbuvir + ribavirin.

Pacienti s koinfekcí HIV-1

Dodržujte doporučení pro dávkování uvedené v tabulkách 1 a 2. Přečtěte si bod 4.5 pro doporučení týkající se dávkování HIV antiretrovirotik.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí ve věku < 3 roky nebo s tělesnou hmotností < 12 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek Maviret ve formě obalených granulí je určen pro děti ve věku od 3 do < 12 let s tělesnou hmotností od 12 kg do < 45 kg. Pokyny dávkování založeném na tělesné hmotnosti naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Maviret ve formě obalených granulí. Z důvodu odlišných farmakokinetických profilů obou lékových forem nejsou tablety a obalené granule vzájemně zaměnitelné. Je proto nutné užívat stejnou lékovou formu po celou dobu léčby (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, že tablety se mají polykat celé s jídlem a nemají se žvýkat, drtit nebo lámat, protože to může snížit biologickou dostupnost látek (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatinem, simvastatinem, dabigatran-etexilátem, přípravky obsahujícími ethinylestradiol, silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), fenobarbitalem, fenytoinem a primidonem) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reaktivace viru hepatitidy B

Byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV), některé z nich fatální, během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Porucha funkce jater

Přípravek Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NS5A a/nebo inhibitor NS3/4A

Pacienti s infekcí genotypu 1 (a velmi omezený počet pacientů s infekcí genotypu 4) s předchozím selháním na režimech, které mohou vést k rezistenci na glekaprevir/pibrentasvir, byli hodnoceni ve studiích MAGELLAN-1 a B16-439 (bod 5.1). Riziko selhání bylo podle očekávání nejvyšší u pacientů vystavených oběma skupinám inhibitorů. Algoritmus rezistence predikující riziko selhání podle výchozí rezistence nebyl stanoven. Výskyt rezistence k oběma skupinám inhibitorů byl obecným zjištěním u pacientů, u kterých selhala opakovaná léčba glekaprevirem/pibrentasvirem ve studii MAGELLAN-1. Nejsou k dispozici žádná data o léčbě u pacientů s infekcí genotypu 2, 3, 5 nebo 6. Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/nebo NS5A.

Lékové interakce

Současné podání není doporučeno s některými léčivými přípravky, jak je podrobně uvedeno v bodě 4.5.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména

v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Laktóza

Přípravek Maviret obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Maviret

Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání s přípravkem Maviret může zvýšit plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp (např. dabigatran-etexilát, digoxin), BCRP (např. rosuvastatin) nebo OATP1B1/3 (např. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Viz tabulka 3 pro specifická doporučení týkající se interakcí s citlivými substráty P-gp, BCRP a OATP1B1/3. Pro další substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1/3 může být nutná úprava dávky.

Glekaprevir a pibrentasvir jsou *in vivo* slabé inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A, CYP1A2 a uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1. U citlivých substrátů CYP3A (midazolam, felodipin) nebo UGT1A1 (raltegravir) nebyla pozorována klinicky významná zvýšení expozice při podávání s přípravkem Maviret.

Jak glekaprevir, tak pibrentasvir inhibují exportní pumpu žlučových kyselin (BSEP) *in vitro*.

Neočekává se významná inhibice CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2K.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Jelikož se během léčby přípravkem Maviret může změnit funkce jater, je doporučeno pečlivé monitorování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Možnost ovlivnění přípravku Maviret jinými léčivými přípravky

Použití se silnými induktory P-gp/CYP3A

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicin, karbamazepin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin a primidon), by mohly významně snížit plazmatické koncentrace glekapreviru nebo pibrentasviru a mohou vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret nebo ke ztrátě virologické odpovědi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Maviret je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp/CYP3A, může snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru (např. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakافت, krizotinib). Současné podávání středně silných induktorů není doporučeno (viz bod 4.4).

Glekaprevir a pibrentasvir jsou substráty efluxních transportérů P-gp a/nebo BCRP. Glekaprevir je také substrátem transportérů hepatálního vychytávání OATP1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru, a tím zvýšit plazmatickou expozici antivirotik. Léčivé přípravky, které inhibují OATP1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru.

Stanovené a další možné interakce s léčivými přípravky

Tabulka 3 uvádí efekt poměru průměrných minimálních čtverců (90% interval spolehlivosti) na koncentraci přípravku Maviret a některých častých současně podávaných léčivých přípravků. Směr šipky ukazuje směr změny expozic (C_{max} , AUC a C_{min}) u glekapreviru, pibrentasviru a současně podávaného léčivého přípravku (\uparrow = zvýšení (více než 25 %), \downarrow = snížení (více než 20 %), \leftrightarrow = žádná změna (rovno nebo méně než 20% snížení nebo 25% zvýšení)). Tento seznam není úplný. Všechny studie týkající se lékových interakcí byly provedeny u dospělých pacientů.

Tabulka 3: Interakce mezi přípravkem Maviret a dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možného mechanismu interakce	Účinek na hladiny léčivého přípravku	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinické poznámky
BLOKÁTORY RECEPTORŮ ANGIOTENZINU II					
Losartan 50 mg jednorázová dávka	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Není nutná úprava dávkování.
	\uparrow losartan karboxylová kyselina	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg jednorázová dávka (Inhibice OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Není nutná úprava dávkování.
ANTIARYTMIKA					
Digoxin 0,5 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp)	\uparrow digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Je doporučena opatrnost a monitorování terapeutické koncentrace digoxinu.
ANTIKOAGULANCIA					
Dabigatran- etexilát 150 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Současné podání kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIKNVULZIVA					
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně (Indukce P-gp/ CYP3A)	\downarrow glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Současné podávání může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a je
	\downarrow pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	

Fenytoin, fenobarbital, primidon	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY					
Rifampicin 600 mg jednorázová dávka (Inhibice OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Současné podání kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg jednou denně ^a (Indukce 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)	--	
PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ ETHINYLESTRADIOL					
Ethinylestradiol (EE)/norgestimát 35 µg/250 µg jednou denně	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Současné podávání přípravku Maviret s přípravky obsahujícími ethinylestradiol je kontraindikováno v důsledku rizika zvýšení ALT (viz bod 4.3). Není nutná žádná úprava dávky levonorgestrelu, norethisteronu nebo norgestimátu jako antikoncepčního progestagenu.
	↑ norelgestromi n	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg jednou denně	↑ 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)	
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY					
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukce P- gp/CYP3A)	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				Současné podávání může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg jednou denně ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Současné podávání s atazanavirem je kontraindikováno v důsledku rizika zvýšení ALT (viz bod 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 jednou denně	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Současné podávání s darunavirem není doporučeno.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabin/	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Současné podávání s efavirenzem

tenofovir-disoproxil-fumarát 600/200/300 mg jednou denně	Účinek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na glekaprevir a pibrentasvir nebyl v této studii přímo kvantifikován, ale expozice glekapreviru a pibrentasviru byly významně nižší než historické kontroly.				může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a není doporučeno. U tenofovir-disoproxil-fumarátu se neočekávají žádné klinicky významné interakce.
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (Inhibice P-gp, BCRP a OATP kobicistatem, inhibice OATP elvitegravirem)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Není nutná úprava dávkování.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Současné podávání není doporučeno.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dvakrát denně (Inhibice UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Není nutná úprava dávkování.
HCV ANTIVIROTIKA					
Sofosbuvir 400 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Není nutná úprava dávkování.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Atorvastatin 10 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Současné podávání s atorvastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Simvastatin 5 mg jednou denně	↑ kyselina simvastatinová	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	

(Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP)					
Lovastatin 10 mg jednou denně	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Současné podávání není doporučeno. Pokud je použit, nemá dávka lovastatinu překročit 20 mg/den a pacienti mají být monitorováni.
(Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kyselina lovastatinová	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg jednou denně	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Je doporučena opatrnost. Dávka pravastatinu nemá překročit 20 mg denně a dávka rosuvastatinu nemá překročit 5 mg denně.
(Inhibice OATP1B1/3)					
Rosuvastatin 5 mg jednou denně	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
(Inhibice OATP1B1/3, BCRP)					
Fluvastatin, pitavastatin	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↑ fluvastatin a ↑ pitavastatin				Interakce s fluvastatinem a pitavastatinem jsou pravděpodobné a je doporučena opatrnost během kombinované léčby. Při zahájení léčby pomocí DAA je doporučena nízká dávka statinů.
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin 100 mg jednorázová dávka	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Přípravek Maviret není doporučen u pacientů, kteří vyžadují stabilní dávky cyklosporinu > 100 mg denně. Pokud je kombinace nevyhnutelná, lze použití zvážit, pokud přínos převáží riziko při pečlivém klinickém monitorování.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Cyklosporin 400 mg jednorázová dávka	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg jednorázová dávka	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Kombinace přípravku Maviret s takrolimem má být použita
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	

(Inhibice CYP3A4 a P-gp)	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	s opatrností. Očekává se zvýšení expozice takrolimu. Proto je doporučeno monitorování terapeutické hladiny takrolimu a následná úprava dávky takrolimu.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY					
Omeprazol 20 mg jednou denně (Zvýšená hodnota žaludečního pH)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Není nutná úprava dávkování.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jednou denně (1 hodinu před snídaní)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jednou denně (večer bez jídla)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTAGONISTÉ VITAMINU K					
Antagonisté vitamínu K	Nebylo hodnoceno.				Je doporučeno pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K. To je v důsledku změn jaterních funkcí během léčby přípravkem Maviret.

DAA = přímo působící antivirotika

- Účinek rifampicinu na glekaprevir a pibrentasvir 24 hodin po poslední dávce rifampicinu.
- Je nahlášen účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru.
- Pacienti s HCV po transplantaci, kteří dostávali cyklosporin s mediánem dávky 100 mg denně, měli 2,4násobně vyšší expozice glekapreviru než pacienti, kteří cyklosporin nedostávali.

Byly provedeny dodatečné interakční studie s následujícími léčivými přípravky a tyto studie neprokázaly žádné další významné interakce s přípravkem Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin, kofein, dextromethorfan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, methadon, midazolam, naloxon, norethisteron nebo jiné antikoncepční přípravky obsahující progesteron, rilpivirin, tenofovir-alafenamid a tolbutamid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje (méně než 300 dokončených těhotenství) o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na potkanech/myších s glekapvirem nebo pibrentasvirem nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U králíků byla pozorována maternální toxicita související s embryofetální ztrátou u glekapviru, což zabránilo hodnocení glekapviru při klinických expozicích u těchto druhů (viz bod 5.3). Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován.

Kojení

Není známo, zda se glekapvir nebo pibrentasvir vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování glekapviru a pibrentasviru do mateřského mléka (pro podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Maviret.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí týkající se účinku glekapviru a/nebo pibrentasviru na fertilitu. Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky glekapviru nebo pibrentasviru na fertilitu při expozicích vyšších, než jsou expozice u člověka při doporučeném dávkování (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Maviret nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souhrnných klinických studiích fáze 2 a 3 u dospělých s infekcí HCV s genotypem 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 léčených přípravkem Maviret byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (incidence $\geq 10\%$) bolest hlavy a únava. Méně než 0,1 % pacientů léčených přípravkem Maviret mělo závažné nežádoucí účinky (tranzitorní ischemická ataka). Podíl pacientů léčených přípravkem Maviret, kteří trvale ukončili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, byl 0,1 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v registračních studiích fáze 2 a 3 u dospělých infikovaných HCV, s cirhózou nebo bez ní, léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů, nebo při postmarketingovém sledování. Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánového systému a frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Maviret

Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	průjem, nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Není známo	pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	únava
Časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
Časté	zvýšení hladiny celkového bilirubinu

Popis vybraných nežádoucích účinků*Nežádoucí účinky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na dialýze*

Bezpečnost přípravku Maviret u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (včetně pacientů na dialýze) a s chronickou infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez ní) byla hodnocena u dospělých pacientů ve studiích EXPEDITION-4 (n=104) a EXPEDITION-5 (n=101). Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly pruritus (17 %) a únava (12 %) ve studii EXPEDITION-4 a pruritus (14,9 %) ve studii EXPEDITION-5.

Nežádoucí účinky u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin

Bezpečnost přípravku Maviret byla hodnocena u 100 dospělých pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s chronickou infekcí HCV genotypů 1, 2, 3, 4 nebo 6 bez cirhózy (MAGELLAN-2). Celkový bezpečnostní profil u pacientů po transplantaci byl srovnatelný jako u pacientů ve studiích fáze 2 a 3. Nežádoucí účinky pozorované u 5 % nebo více pacientů léčených přípravkem Maviret po dobu 12 týdnů byly bolest hlavy (17 %), únava (16 %), nauzea (8 %) a pruritus (7 %).

Bezpečnost u pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1

Celkový bezpečnostní profil dospělých pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2) byl srovnatelný jako u dospělých pacientů pouze s infekcí HCV.

Pediatriká populace

Bezpečnost přípravku Maviret u dospívajících s infekcí HCV GT1–6 je založena na údajích z fáze 2/3 otevřené studie u 47 pacientů ve věku od 12 do < 18 let léčených přípravkem Maviret po dobu 8 až 16 týdnů (DORA – část 1). Pozorované nežádoucí účinky byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s přípravkem Maviret u dospělých.

Zvýšení hladiny bilirubinu v séru

Zvýšení hladiny celkového bilirubinu nejméně na 2násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u 1,3 % pacientů v souvislosti s inhibicí transportérů bilirubinu zprostředkovanou glekaprevirem a jeho metabolismem. Zvýšení hladiny bilirubinu byla asymptomatická, přechodná a typicky se vyskytovala během časných fází léčby. Zvýšena byla převážně hladina nepřímého bilirubinu a nesouvisela se zvýšením hladiny ALT. Zvýšení hladiny přímého bilirubinu bylo hlášeno u 0,3 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dokumentované dávky podané zdravým dobrovolníkům jsou 1 200 mg jednou denně po dobu 7 dnů pro glekaprevir a 600 mg jednou denně po dobu 10 dnů pro pibrentasvir. Asymptomatická zvýšení hladiny ALT v séru (> 5násobek ULN) byla pozorována u 1 ze 70 zdravých osob po podání více dávek glekapreviru (700 mg nebo 800 mg) jednou denně po dobu ≥ 7 dnů. V případě předávkování má být pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky a příznaky toxicit (viz bod 4.8). Má být okamžitě zahájena příslušná symptomatická léčba. Glekaprevir a pibrentasvir nejsou významným způsobem odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP57

Mechanismus účinku

Přípravek Maviret je fixní kombinace dvou pangenotypických, přímo působících antivirotik, glekapreviru (inhibitor NS3/4A proteázy) a pibrentasviru (inhibitor NS5A), zacílených na více míst životního cyklu HCV.

Glekaprevir

Glekaprevir je pangenotypický inhibitor HCV NS3/4A proteázy, která je nezbytná pro proteolytické štěpení HCV kódovaného polyproteinu (na zralé formy proteinů NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je zásadní pro replikaci viru.

Pibrentasvir

Pibrentasvir je pangenotypický inhibitor HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci virové RNA a kompletaci virionu. Mechanismus účinku pibrentasviru byl popsán podle antivirové aktivity v buněčné kultuře a studií mapujících rezistenci k léku.

Antivirová aktivita

Hodnoty EC_{50} glekapreviru a pibrentasviru proti chimérickým replikonům o plné délce kódujícím NS3 nebo NS5A z laboratorních kmenů jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti buněčným liniím HCV genotypů 1–6

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

NA = neaplikuje se

In vitro aktivita glekapreviru byla také hodnocena v biochemické analýze s podobně nízkými hodnotami IC₅₀ napříč genotypy.

Hodnoty EC₅₀ glekapreviru a pibrentasviru proti chimérickým replikonům o plné délce kódujícím NS3 nebo NS5A z klinických izolátů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti přechodným replikonům obsahujícím NS3 nebo NS5A z klinických izolátů HCV genotypů 1–6

HCV subtyp	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ , nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ , nM (rozmezí)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = neaplikuje se

Rezistence

V buněčné kultuře

Substituce aminokyselin v NS3 nebo NS5A zvolené v buněčné kultuře nebo důležité pro skupinu inhibitoru byly fenotypicky charakterizovány v replikonech.

Substituce důležité pro HCV skupinu proteázového inhibitoru na pozicích 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 nebo 170 u NS3 neměly dopad na aktivitu glekapreviru. Substituce v pozici aminokyselin 168 v NS3

neměla žádný dopad u genotypu 2, zatímco některé substituce v pozici 168 snížily citlivost glekapreviru až 55násobně (genotypy 1, 3, 4) nebo snížily citlivost > 100násobně (genotyp 6). Některé substituce v pozici 156 snížily citlivost glekapreviru (genotypy 1 až 4) > 100násobně. Substituce v pozici aminokyselin 80 nesnížily citlivost na glekaprevir kromě Q80R v genotypu 3a, která snížila citlivost glekapreviru 21násobně.

Jednotlivé substituce důležité pro NS5A skupinu inhibitorů v pozicích 24, 28, 30, 31, 58, 92 nebo 93 u NS5A v genotypech 1 až 6 neměly vliv na aktivitu pibrentasviru. Specificky v genotypu 3a, A30K nebo Y93H neměly žádný dopad na aktivitu pibrentasviru. Některé kombinace substitucí v genotypech 1a a 3a (včetně A30K+Y93H v genotypu 3a) prokázaly snížení citlivosti na pibrentasvir. V replikonu genotypu 3b snížila přítomnost přirozeně se vyskytujícího polymorfismu K30 a M31 v NS5A citlivost na pibrentasvir 24násobně vzhledem k aktivitě pibrentasviru v replikonu genotypu 3a.

V klinických studiích

Studie u dosud neléčených dospělých pacientů a u dospělých pacientů dříve léčených peginterferonem (pegIFN), ribavirinem (RBV) a/nebo sofosbuvirem s cirhózou nebo bez cirhózy

U 22 z přibližně 2 300 pacientů léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů v registračních klinických studiích fáze 2 a 3 bylo zaznamenáno virologické selhání (2 s infekcí genotypu 1, 2 s infekcí genotypu 2, 18 s infekcí genotypu 3).

Ze 2 pacientů s infekcí genotypu 1, kteří měli virologické selhání, byly u jednoho pozorovány substituce A156V u NS3 a Q30R/L31M/H58D u NS5A a u jednoho Q30R/H58D (zatímco Y93N byla přítomna při výchozím stavu a po léčbě) u NS5A vyskytující se během léčby.

U 2 pacientů s infekcí genotypu 2 nebyly pozorovány substituce vyskytující se během léčby u NS3 nebo NS5A (M31 polymorfismus u NS5A byl přítomný při výchozím stavu a po léčbě u obou pacientů).

U 18 pacientů s infekcí genotypu 3 léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů, u kterých došlo k virologickému selhání, byly pozorovány substituce u NS3 vyskytující se během léčby Y56H/N, Q80K/R, A156G nebo Q168L/R u 11 pacientů. A166S nebo Q168R byly přítomny při výchozím stavu a po léčbě u 5 osob. NS5A Substituce u M28G, A30G/K, L31F, P58T nebo Y93H vyskytující se během léčby byly pozorovány u 16 pacientů a 13 pacientů mělo A30K (n=9) nebo Y93H (n=5) při výchozím stavu a po léčbě.

Studie u dospělých pacientů s kompenzovanou cirhózou nebo bez kompenzované cirhózy, kteří byli dříve léčeni pomocí inhibitorů NS3/4A a/nebo NS5A proteázy

Deset ze 113 osob léčených přípravkem Maviret ve studii MAGELLAN-1 po dobu 12 nebo 16 týdnů mělo virologické selhání.

Z 10 pacientů s infekcí genotypu 1 s virologickým selháním byly substituce NS3 vyskytující se během léčby V36A/M, R155K/T, A156G/T/V nebo D168A/T pozorovány u 7 pacientů. Pět z 10 mělo kombinace V36M, Y56H, R155K/T nebo D168A/E u NS3 při výchozím stavu a po léčbě. Všichni pacienti s infekcí genotypu 1, u kterých došlo k virologickému selhání, měli jednu nebo více NS5A substitucí u L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecí P32, H58C/D nebo Y93H při výchozím stavu s dalšími substitucemi u NS5A vyskytujícími se během léčby M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D nebo Y93H pozorovanými u 7 pacientů v době selhání.

Trináct ze 177 pacientů s chronickou infekcí HCV GT1 (všichni pacienti s virologickým selháním měli infekci GT1a), kteří byli dříve léčeni inhibitorem NS5A + SOF, bylo léčeno přípravkem Maviret ve studii B16-439 po dobu 12 týdnů (9 z 13) nebo 16 týdnů (4 z 13 a mělo virologické selhání).

Z 13 virologických selhání byly v době selhání pozorovány substituce NS3 vznikající během léčby u 4 pacientů: A156V (n=2) nebo R155W + A156G (n=2); 3 z těchto 4 pacientů také měli Q80K ve výchozím stavu a v době selhání. Dvanáct z 13 virologických selhání mělo jeden nebo více NS5A polymorfismů detekovaných na aminokyselinových pozicích (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V,

H58D, E62D/Q, nebo Y93H/N) ve výchozím stavu a u 10 z 13 se vyvinuly další substituce NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) v době selhání léčby.

Účinek výchozích polymorfismů aminokyselin HCV na léčebnou odpověď

Byla provedena souhrnná analýza u dosud neléčených dospělých pacientů a dospělých pacientů dříve léčených pegylovaným interferonem, ribavirinem a/nebo sofosbuvirem, kteří dostávali přípravek Maviret v klinických studiích fáze 2 a 3 pro výzkum souvislosti mezi výchozími polymorfismy a výsledkem léčby a pro popis substitucí pozorovaných po virologickém selhání. Výchozí polymorfismy související s referenční sekvencí specifickou pro podtyp na pozicích aminokyselin 155, 156 a 168 u NS3 a 24, 28, 30, 31, 58, 92 a 93 u NS5A byly hodnoceny s 15% detekčním prahem pomocí sekvencování další generace. Výchozí polymorfismy u NS3 byly detekovány u 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) a 2,9 % (1/34) pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí. Výchozí polymorfismy u NS5A byly detekovány u 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) a 54,1 % (20/37) pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí.

Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6: výchozí polymorfismy u genotypů 1, 2, 4, 5 a 6 neměly dopad na výsledek léčby.

Genotyp 3: u pacientů, kteří dostali doporučený režim (n=313), neměl výchozí polymorfismus u NS5A (včetně Y93H) nebo NS3 významný dopad na výsledky léčby. Všichni pacienti (15/15) s Y93H a 77 % (17/22) s A30K u NS5A při výchozím stavu dosáhli SVR12. Celková prevalence A30K a Y93H při výchozím stavu byla 7,0 %, resp. 4,8 %. Schopnost vyhodnotit dopad výchozích polymorfismů u NS5A byl omezen u dosud neléčených pacientů s cirhózou a u dříve léčených pacientů v důsledku nízké prevalence A30K (3,0 %, 4/132) nebo Y93H (3,8 %, 5/132).

Zkřížená rezistence

In vitro data ukazují, že většina substitucí u NS5A souvisejících s rezistencí v pozicích aminokyselin 24, 28, 30, 31, 58, 92 nebo 93, které vedou k rezistenci na ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir nebo velpatasvir, zůstala citlivá na pibrentasvir. Některé kombinace substitucí NS5A na těchto pozicích prokázaly snížení citlivosti na pibrentasvir. Glekaprevir byl plně aktivní proti substitucím u NS5A souvisejícím s rezistencí, zatímco pibrentasvir byl plně aktivní proti substitucím u NS3 souvisejícím s rezistencí. Jak glekaprevir, tak pibrentasvir byly plně aktivní proti substitucím souvisejícím s rezistencí proti nukleotidovým a nenukleotidovým inhibitorům NS5B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tabulka 7 shrnuje klinické studie provedené s přípravkem Maviret u dospělých pacientů a dospívajících s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6.

Tabulka 7: Klinické studie provedené s přípravkem Maviret u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6

Genotyp (GT)	Klinická studie	Souhrn designu studie
Pacienti s TN a PRS-TE bez cirhózy		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret po dobu 8 týdnů (n=351) nebo 12 týdnů (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret po dobu 8 týdnů (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) nebo placebo (n=100) po dobu 12 týdnů
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret po dobu 8 týdnů (n=199) nebo 12 týdnů (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret po dobu 8 týdnů (n=157) nebo 12 týdnů (n=233) Sofosbuvir + daklatasvir po dobu 12 týdnů (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret po dobu 8 týdnů (pouze TN, n=29) nebo 12 týdnů (n=76) nebo 16 týdnů (pouze TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret po dobu 12 týdnů (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret po dobu 8 týdnů (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret po dobu 12 týdnů (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret po dobu 8 týdnů (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret po dobu 8 týdnů (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n=356) nebo 16 týdnů (pouze GT3 TE) (n=6)
Pacienti s TN a PRS-TE s cirhózou		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret po dobu 12 týdnů (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret po dobu 12 týdnů (pouze TN, n=64) nebo 16 týdnů (pouze TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret po dobu 12 týdnů (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret po dobu 12 týdnů (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n=157) nebo 16 týdnů (pouze GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret po dobu 8 týdnů (n=343) (pouze TN)
Pacienti s chronickým onemocněním ledvin stadia 3b, 4 a 5 s cirhózou nebo bez ní		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret po dobu 12 týdnů (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret po dobu 8 týdnů (n=84) nebo 12 týdnů (n=13) nebo 16 týdnů (n=4)
Pacienti dříve léčení pomocí inhibitoru NS5A a/nebo PI s cirhózou nebo bez ní		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret po dobu 12 týdnů (n=66) nebo 16 týdnů (n=47)
GT1	B16-439	Maviret po dobu 12 týdnů (n=78) nebo 16 týdnů (n=78) nebo Maviret + RBV po dobu 12 týdnů (n=21) ^g
Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 s cirhózou nebo bez ní		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret po dobu 8 týdnů (n=137) nebo 12 týdnů (n=16)
Pacienti po transplantaci jater nebo ledvin		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret po dobu 12 týdnů (n=100)
Dospívající pacienti (od 12 do < 18 let)		
GT1-6	DORA (část 1) ^a	Maviret po dobu 8 týdnů (n=44) nebo 16 týdnů (n=3)

TN=dosud neléčení, PRS-TE=dříve léčení (patří sem předchozí léčba, která zahrnovala pegIFN (nebo IFN) a/nebo RBV a/nebo sofosbuvir), PI=inhibitor proteázy, CKD = chronické onemocnění ledvin
a. Ve studii ENDURANCE-1 bylo zařazeno 33 pacientů s koinfekcí infekcí HIV-1. Do studie DORA byli zařazeni 2 pacienti s koinfekcí HIV-1.

b. GT2 ze studie SURVEYOR-2 část 1 a 2 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=54) nebo 12 týdnů (n=25); GT2 ze studie SURVEYOR-2 část 4 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=145).

c. GT3 bez cirhózy ze studie SURVEYOR-2 část 1 a 2 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=29) nebo 12 týdnů (n=54); GT3 bez cirhózy ze studie SURVEYOR-2 část 3 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=22) nebo 16 týdnů (n=22).

d. GT3 s cirhózou ze studie SURVEYOR-2 část 2 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=24) nebo 16 týdnů (n=4); GT3 s cirhózou ze studie SURVEYOR-2 část 3 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=40) nebo 16 týdnů (n=47).

e. GT1, 4 ze studie MAGELLAN-1 část 1 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=22); GT1, 4 ze studie MAGELLAN-1 část 2 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=44) nebo 16 týdnů (n=47).

f. VOYAGE-1 a VOYAGE-2 byly asijské regionální studie.

g. Přípravek Maviret není doporučen k opakované léčbě pacientů s předchozí expozicí inhibitorům NS3/4A a/nebo NS5A (viz bod 4.4).

Hodnoty HCV RNA v séru byly měřeny během klinických studií s použitím testu Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verze 2.0) s dolním limitem kvantifikace (LLOQ) 15 IU/ml (kromě studií SURVEYOR-1 a SURVEYOR-2, ve kterých byl použit test Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) v. 2.0 s LLOQ 25 IU/ml). Trvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby byla primárním cílovým ukazatelem ve všech studiích pro stanovení četnosti vyléčení HCV.

Klinické studie u dosud neléčených pacientů nebo u dříve léčených pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy

U 2 409 léčených dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez cirhózy), kteří dosud nebyli léčeni nebo kteří byli dříve léčeni kombinacemi peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru, byl medián věku 53 let (rozmezí: 19 až 88); 73,3 % dosud nebylo léčeno, 26,7 % bylo dříve léčeno kombinacemi zahrnujícími buď sofosbuvir, ribavirin a/nebo peginterferon; 40,3 % mělo HCV genotypu 1; 19,8 % mělo HCV genotypu 2; 27,8 % mělo HCV genotypu 3; 8,1 % mělo HCV genotypu 4; 3,4 % mělo HCV genotypu 5–6; 13,1 % bylo ve věku ≥ 65 let; 56,6 % byli muži; 6,2 % byli černoši; 12,3 % mělo cirhózu; 4,3 % mělo těžkou poruchu funkce ledvin nebo terminální stadium onemocnění ledvin; 20,0 % mělo index tělesné hmotnosti nejméně 30 kg na m^2 ; 7,7 % bylo koinfikováno HIV-1 a medián výchozí hladiny HCV RNA byl 6,2 \log_{10} IU/ml.

Tabulka 8: SVR12 u dosud neléčených dospělých pacientů a dospělých pacientů dříve léčených^a peginterferonem, ribavirinem a/nebo sofosbuvirem s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, kteří byli léčeni po doporučenou dobu (souhrnné údaje ze studií ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 a EXPEDITION-1, -2^b, -4 a -8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 u pacientů bez cirhózy					
8 týdnů	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Výsledek u pacientů bez SVR12					
Virologické selhání během léčby	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relaps ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Jiné ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 u pacientů s cirhózou					
8 týdnů	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 týdnů	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Výsledek u pacientů bez SVR12					
Virologické selhání během léčby	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relaps ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Jiné ^c	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = virologické selhání

a. Procento pacientů, kteří byli dříve léčeni pomocí PRS, je 26 %, 14 %, 24 %, 0 % a 13 % pro genotypy 1, 2, 4, 5 a 6 v uvedeném pořadí. Žádný z pacientů s GT5 nebyl TE-PRS a 3 pacienti s GT6 byli TE-PRS.

b. Patří sem celkem 154 pacientů koinfikovaných HIV-1 ve studii ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2, kteří byli léčeni po doporučenou dobu.

c. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

d. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, ztráty z následného sledování nebo odvolání souhlasu.

Z pacientů s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6 s terminálním stadiem onemocnění ledvin zařazených do studie EXPEDITION-4, dosáhlo 97,8 % (91/93) SVR12 bez virologického selhání.

Klinická studie u pacientů s infekcí genotypu 5 nebo 6

ENDURANCE-5,6 byla otevřená studie u 84 dospělých pacientů s infekcí HCV GT5 (n=23) nebo 6 (n=61) TN nebo TE-PRS. Pacienti bez cirhózy dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů, pacienti s kompenzovanou cirhózou dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů. U 84 léčených pacientů byl medián věku 59 let (rozmezí 24–79); 27 % mělo HCV genotypu 5, 73 % mělo HCV genotypu 6; 54 % byly ženy, 30 % byli běloši, 68 % byli Asiaté; 90 % bylo dosud neléčených; 11 % mělo kompenzovanou cirhózu.

Celková SVR12 byla 97,6 % (82/84). SVR12 byla 95,7 % (22/23) u pacientů s infekcí genotypu 5 a 98,4 % (60/61) u pacientů s infekcí genotypu 6. U jednoho dosud neléčeného pacienta s infekcí genotypu 5 bez cirhózy došlo k relapsu a u jednoho dosud neléčeného pacienta s infekcí genotypu 6 s kompenzovanou cirhózou došlo k virologickému selhání během léčby.

Pacienti s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6 s cirhózou, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů

Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret, podávaného po 8 týdnů dosud neléčeným dospělým pacientům s genotypem 1, 2, 4, 5 nebo 6 s kompenzovanou cirhózou, byla hodnocena v otevřené jednoramenné studii (EXPEDITION-8).

U 280 léčených pacientů byl medián věku 60 let (rozmezí: 34 až 88); 81,8 % mělo HCV genotypu 1; 10 % mělo HCV genotypu 2; 4,6 % mělo HCV genotypu 4; 0,4 % mělo HCV genotypu 5; 3,2 % mělo HCV genotypu 6; 60 % byli muži; 9,6 % byli černoši.

Celková SVR12 byla 98,2 % (275/280). Nedošlo k žádnému virologickému selhání.

Pacienti s infekcí genotypu 3

Účinnost přípravku Maviret u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, nebo u pacientů dříve léčených kombinacemi peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru s chronickou infekcí hepatitidy C genotypu 3 byla prokázána v klinické studii ENDURANCE-3 (dosud neléčení dospělí pacienti bez cirhózy), EXPEDITION-8 (dosud neléčení dospělí pacienti s cirhózou), a v klinických studiích SURVEYOR-2 část 3 (dospělí pacienti s cirhózou a bez ní a/nebo dříve léčení dospělí pacienti).

ENDURANCE-3 byla částečně randomizovaná, otevřená studie s aktivní kontrolou u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu 3. Pacienti byli randomizováni (2:1) na podávání přípravku Maviret po dobu 12 týdnů, nebo kombinace sofosbuviru a daklastaviru po dobu 12 týdnů; následně bylo do studie zařazeno třetí rameno (které nebylo randomizováno) s přípravkem Maviret po dobu 8 týdnů. EXPEDITION-8 byla jednoramenná, otevřená studie u dosud neléčených pacientů s kompenzovanou cirhózou a infekcí genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů. SURVEYOR-2 část 3 byla otevřená studie, která hodnotila účinnost přípravku Maviret u dříve léčených pacientů s infekcí genotypu 3 bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou po dobu 16 týdnů. Z pacientů, kteří byli již dříve léčeni, selhal předchozí režim zahrnující sofosbuvir u 46 % (42/91).

Tabulka 9: SVR12 u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu 3 bez cirhózy (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 týdnů n=157	Maviret 12 týdnů n=233	SOF+DCV 12 týdnů n=115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
	Léčebný rozdíl -1,2 %; 95% interval spolehlivosti (-5,6 % až 3,1 %)		
	Léčebný rozdíl -0,4 %; 97,5% interval spolehlivosti (-5,4 % až 4,6 %)		
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relaps ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Jiné ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

b. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, byli ztraceni z následného sledování nebo odvolali souhlas.

V souhrnné analýze dosud neléčených dospělých pacientů bez cirhózy (včetně údajů ze studií fáze 2 a 3), kde SVR12 byla hodnocena podle přítomnosti výchozí A30K, byla numericky nižší SVR12 dosažena u pacientů s A30K léčených po dobu 8 týdnů ve srovnání s pacienty léčenými po dobu 12 týdnů 78 % [(14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabulka 10: SVR12 u pacientů s infekcí genotypu 3 s cirhózou nebo bez cirhózy (SURVEYOR-2 část 3 a EXPEDITION-8)

	Dosud neléčení s cirhózou	Dosud neléčení s cirhózou	Dříve léčení s cirhózou nebo bez cirhózy
	Maviret 8 týdnů (n=63)	Maviret 12 týdnů (n=40)	Maviret 16 týdnů (n=69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relaps ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Jiné ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR podle stavu cirhózy			
Bez cirhózy	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	95,5 % (21/22)
Cirhóza	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

b. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, ztráty z následného sledování nebo odvolání souhlasu.

Z pacientů s infekcí genotypu 3 s terminálním stadiem onemocnění ledvin zařazených do studie EXPEDITION-4, dosáhlo 100 % (11/11) SVR12.

Pacienti s infekcí genotypu 3b

GT3b je subtyp hlášený u relativně malého počtu pacientů s infekcí HCV v Číně a několika zemích jižní a jihovýchodní Asie, ale zřídka mimo tento region. Studie VOYAGE-1 a VOYAGE-2 byly prováděny v Číně, Singapuru a v Jižní Koreji u dospělých pacientů s HCV genotypu 1–6 bez cirhózy (VOYAGE-1) nebo s kompenzovanou cirhózou (VOYAGE-2), kteří dosud nebyli léčeni (TN) nebo kteří byli léčeni kombinacemi interferonu, peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru (TE-PRS).

Všichni pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou dostávali přípravek Maviret po dobu 8 nebo 12 týdnů, vyjma GT3 TE-PRS pacientů, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 16 týdnů. SVR12 byly 97,2 % (352/362) ve studii VOYAGE-1 a 99,4 % (159/160) ve studii VOYAGE-2.

Mezi pacienty s GT3b bez cirhózy byla pozorována numericky nižší SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) u TN pacientů a 50 % (2/4) u TE-PRS pacientů] ve srovnání s GT3a pacienty bez cirhózy (92,9 % (13/14)). U tří GT3b TN pacientů došlo k relapsu a u dvou GT3b TE-PRS pacientů došlo k virologickému selhání během léčby. Mezi pacienty s kompenzovanou cirhózou byla SVR12 u GT3b pacientů 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) u TN pacientů a 100 % (1/1) u TE-PRS pacientů] a 100 % (6/6) u pacientů s GT3a. U jednoho GT3b TN pacienta došlo k relapsu.

Celková SVR12 z klinických studií u dosud neléčených nebo dříve léčených dospělých pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy

U dosud neléčených pacientů (TN) nebo u pacientů již dříve léčených kombinacemi zahrnujícími interferon, peginterferon, ribavirin a/nebo sofosbuvir (TE-PRS), kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo celkem 97,5 % (1 395/1 431) SVR12, zatímco u 0,2 % (3/1 431) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,9 % (12/1 407) k relapsu po léčbě.

Z TN nebo TE-PRS pacientů s kompenzovanou cirhózou, kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo 97,1 % (431/444) SVR12 (z nichž 97,7 % [335/343] z TN pacientů dosáhlo SVR12), zatímco u 0,2 % (1/444) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,9 % (4/434) k relapsu po léčbě.

Z TN pacientů bez cirhózy, kteří byli léčeni po doporučenou dobu 8 týdnů, dosáhlo 97,5 % (749/768) SVR12, zatímco u 0,1 % (1/768) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,7 % (5/755) k relapsu po léčbě.

Z TE-PRS pacientů bez cirhózy, kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo 98,2 % (215/219) SVR12, zatímco u 0,5 % (1/219) došlo k virologickému selhání během léčby a u 1,4 % (3/218) k relapsu po léčbě.

Přítomnost koinfekce HIV-1 neměla dopad na účinnost. SVR12 u TN nebo TE-PRS pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 léčených po dobu 8 nebo 12 týdnů (bez cirhózy, resp. s kompenzovanou cirhózou) bylo 98,2 % (165/168) ve studiích ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby (0,6 %, 1/168) a u žádného pacienta nedošlo k relapsu (0 %, 0/166).

Klinická studie u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin

MAGELLAN-2 byla otevřená jednoramenná studie u 100 dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu GT1–6 po transplantaci jater nebo ledvin bez cirhózy, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů. Studie zahrnovala pacienty, kteří dosud nebyli léčeni pro infekci HCV nebo kteří byli léčeni kombinacemi (peg)interferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru s výjimkou pacientů s infekcí genotypu GT3, kteří všichni dosud nebyli léčeni.

U 100 léčených pacientů byl medián věku 60 let (rozmezí: 39 až 78); 57 % mělo HCV genotypu 1, 13 % mělo HCV genotypu 2, 24 % mělo HCV genotypu 3, 4 % mělo HCV genotypu 4, 2 % mělo HCV genotypu 6; 75 % byli muži; 8 % byli černoši; 66 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; žádný pacient neměl cirhózu a 80 % mělo výchozí stav fibrózy F0 nebo F1; 80 % pacientů bylo po transplantaci jater a 20 % pacientů bylo po transplantaci ledvin. Imunosupresiva, která byla podávána současně, zahrnovala cyklosporin v dávce ≤ 100 mg/den, takrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, kyselinu mykofenolovou, prednison a prednisolon.

Celková SVR12 u pacientů po transplantaci byla 98,0 % (98/100). Došlo k jednomu relapsu a k žádnému virologickému selhání během léčby.

Klinická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin

EXPEDITION-5 byla otevřená studie u 101 dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu GT1–6 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou a s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3b, 4 nebo 5. Pacienti buď dosud nebyli léčeni pro infekci HCV, nebo byli léčeni kombinacemi interferonu nebo peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru a dostávali přípravek Maviret po schválenou dobu léčby 8, 12 nebo 16 týdnů.

U 101 léčených pacientů byl medián věku 58 let (rozmezí 32–87); 53 % mělo HCV genotypu 1, 27 % mělo HCV genotypu 2, 15 % mělo HCV genotypu 3, 4 % mělo HCV genotypu 4; 59 % byli muži; 73 % byli běloši; 80 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; 13 % mělo cirhózu a 65 % mělo výchozí stav fibrózy F0 nebo F1; 7 % mělo CKD stadia 3b, 17 % mělo CKD stadia 4 a 76 % mělo CKD stadia 5 (všichni byli dialyzováni); 84 pacientů dostávalo léčbu po dobu 8 týdnů, 13 pacientů dostávalo léčbu po dobu 12 týdnů a 4 pacienti dostávali léčbu po dobu 16 týdnů.

Celková SVR12 byla 97 % (98/101). Nedošlo k žádnému virologickému selhání.

Stálost trvalé virologické odpovědi

V dlouhodobé následné studii (M13-576) udrželo 99,5 % (374/376) dospělých pacientů, kteří dosáhli SVR12 v předcházejících klinických studiích s přípravkem Maviret, SVR až do jejich poslední následné návštěvy (medián následného sledování: 35,5 měsíců): 100 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů, 99,6 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů, a 95,8 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 16 týdnů. Ze 2 pacientů, kteří neudrželi SVR, u jednoho došlo k pozdnímu relapsu 390 dnů po léčbě přípravkem Maviret a u druhého se objevila reinfekce jiným genotypem HCV.

Starší osoby

Klinické studie s přípravkem Maviret zahrnovaly 328 pacientů ve věku 65 let a více (13,8 % z celkového počtu pacientů). Míry odpovědi pozorované u pacientů ve věku ≥ 65 let byly podobné jako u pacientů ve věku < 65 let napříč léčebnými skupinami.

Pediatrická populace

DORA (část 1) byla otevřená studie, která hodnotila bezpečnost a účinnost u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let, kteří dostávali přípravek Maviret 300 mg/120 mg (tři potahované tablety s dávkou 100 mg/40 mg) po dobu 8 nebo 16 týdnů. Čtyřicet sedm pacientů bylo zařazeno do studie DORA (část 1). Medián věku byl 14 let (rozmezí: 12 až 17); 79 % mělo HCV genotypu 1, 6 % mělo HCV genotypu 2, 9 % mělo HCV genotypu 3, 6 % mělo HCV genotypu 4; 55 % byly ženy; 11 % byli černoši; 77 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; 23 % bylo léčeno interferonem; 4 % byla koinfikována HIV; žádný pacient neměl cirhózu; průměrná tělesná hmotnost byla 59 kg (rozmezí: 32 až 109 kg).

Celková SVR12 byla 100 % (47/47). U žádného pacienta nedošlo k virologickému selhání během léčby.

Údaje z klinické studie DORA – část 2, která hodnotila bezpečnost a účinnost dávkování podle tělesné hmotnosti u přípravku Maviret ve formě granulí po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů u 80 dětí ve věku od 3 do < 12 let, naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Maviret ve formě granulí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti komponent přípravku Maviret jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Farmakokinetické vlastnosti komponent přípravku Maviret u zdravých dospělých osob

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Absorpce		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Účinek jídla (v porovnání se stavem nalačno) ^b	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Distribuce		
% vazby na plazmatické proteiny	97,5	>99,9
Poměr krev-plazma	0,57	0,62
Biotransformace		
Biotransformace	sekundární	žádný
Eliminace		
Hlavní cesta eliminace	Biliární exkrece	Biliární exkrece
t _{1/2} (h) při ustáleném stavu	6–9	23–29
% dávky vyloučené v moči ^c	0,7	0
% dávky vyloučené ve stolici ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrát transportéru	P-gp, BCRP a OATP1B1/3	P-gp a včetně BCRP

a. Medián T_{max} po jednorázových dávkách glekapreviru a pibrentasviru u zdravých osob.

b. Průměrná systémová expozice při středně až vysoce tučném jídle.

c. Podání jednorázové dávky [¹⁴C]glekapreviru nebo [¹⁴C]pibrentasviru ve studiích rovnováhy.

d. Oxidativní metabolity nebo jejich produkty zodpovídaly za 26 % radioaktivní dávky. Žádné metabolity glekapreviru nebyly pozorovány v plazmě.

U pacientů s chronickou hepatitidou C bez cirhózy byly po 3 dnech monoterapie buď glekaprevirem 300 mg denně (n=6), nebo monoterapie pibrentasvirem 120 mg denně (n=8) hodnoty geometrického průměru AUC₂₄ 13 600 ng h/ml pro glekaprevir a 459 ng h/ml pro pibrentasvir. Odhad farmakokinetických parametrů za použití populačních farmakokinetických modelů vykazuje inherentní nejistotu kvůli nelinearitě dávky a zkřížené interakci mezi glekaprevirem a pibrentasvirem. Na základě populačních farmakokinetických modelů pro přípravek Maviret u pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoty AUC₂₄ při ustáleném stavu pro glekaprevir a pibrentasvir 4 800 a 1 430 ng h/ml u pacientů bez cirhózy (n=1 804) a 10 500 a 1 530 ng h/ml u pacientů s cirhózou (n=280), v uvedeném pořadí. V porovnání se zdravými jedinci (n=230) byly populační odhady pro AUC_{24, ss} podobné (10% rozdíl) pro glekaprevir a o 34 % nižší pro pibrentasvir u pacientů s HCV bez cirhózy.

Linearita/nelinearita

AUC glekapreviru se zvýšila více než v závislosti na dávce (dávka 1 200 mg jednou denně měla 516násobně vyšší expozici než dávka 200 mg jednou denně), což může souviset se saturací vychytávacích a efluxních transportérů.

AUC pibrentasviru se zvýšila více než v závislosti na dávce při dávkách až do 120 mg (více než 10násobné zvýšení expozice při dávce 120 mg jednou denně v porovnání s 30 mg jednou denně), ale vykazovala lineární farmakokinetiku při dávkách ≥ 120 mg. Zvýšení nelineární expozice < 120 mg může souviset se saturací efluxních transportérů.

Biologická dostupnost pibrentasviru při současném podávání s glekaprevirem je 3násobná v porovnání s pibrentasvirem v monoterapii. Glekaprevir je v nízkém rozsahu ovlivněn současným podáváním s pibrentasvirem.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Rasa/etnický původ

Není nutná žádná úprava dávkování přípravku Maviret v závislosti na rase nebo etnickém původu.

Pohlaví/tělesná hmotnost

Není nutná žádná úprava dávkování přípravku Maviret v závislosti na pohlaví nebo tělesné hmotnosti ≥ 45 kg.

Starší osoby

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Maviret upravovat. Populační farmakokinetická analýza u pacientů s infekcí HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (od 12 do 88 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici glekapreviru nebo pibrentasviru.

Pediatrická populace

U dospívajících ve věku 12 let a starších nebo s tělesnou hmotností nejméně 45 kg není třeba dávku přípravku Maviret upravovat. Expozice glekapreviru a pibrentasviru u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let byly srovnatelné jako u dospělých ze studií fáze 2/3.

Přípravek Maviret je k dispozici v lékové formě granulí pro děti od 3 do < 12 let a s tělesnou hmotností od 12 kg do < 45 kg a je dávkován podle tělesné hmotnosti. Děti s tělesnou hmotností 45 kg nebo více mají používat lékovou formu tablety. Z důvodu odlišných farmakokinetických profilů obou lékových forem nejsou tablety a obalené granule vzájemně zaměnitelné.

Farmakokinetika glekapreviru a pibrentasviru nebyla hodnocena u dětí ve věku < 3 roky nebo s tělesnou hmotností pod 12 kg.

Porucha funkce ledvin

AUC glekapreviru a pibrentasviru se zvýšily o ≤ 56 % u pacientů bez infekce HCV s lehkým, středně těžkým nebo těžkým terminálním stadiem poruchy funkce ledvin, kteří nebyli na dialýze, v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. AUC glekapreviru a pibrentasviru byly podobné při dialýze a bez dialýzy (≤ 18 % rozdíl) u pacientů bez infekce HCV závislých na dialýze. V populační farmakokinetické analýze pacientů s infekcí HCV byla pozorována o 86 % vyšší AUC glekapreviru a o 54 % vyšší AUC pibrentasviru u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin s dialýzou nebo bez dialýzy v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Větší zvýšení lze očekávat při posouzení koncentrace nevázané frakce.

Celkem nebyly změny expozic přípravku Maviret u pacientů s infekcí HCV s poruchou funkce ledvin s dialýzou nebo bez dialýzy klinicky významné.

Porucha funkce jater

V klinické dávce byla v porovnání s pacienty bez infekce HCV s normální funkcí jater AUC glekapreviru o 33 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh A, o 100 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh B a 11krát vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh C. AUC pibrentasviru byla podobná u pacientů se skóre Child-Pugh A, o 26 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh B a o 114 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh C. Větší zvýšení lze očekávat při posouzení koncentrace nevázané frakce.

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že po podání přípravku Maviret u pacientů s infekcí HCV s kompenzovanou cirhózou byla expozice glekapreviru přibližně 2násobná a expozice pibrentasviru byla podobná jako u pacientů s infekcí HCV bez cirhózy. Mechanismus rozdílu mezi expozicí glekapreviru u pacientů s chronickou hepatitidou C s cirhózou nebo bez cirhózy není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Glekaprevir a pibrentasvir nebyly genotoxické u řady analýz *in vitro* nebo *in vivo*, včetně bakteriální mutagenity, chromozomové aberace pomocí lidských periferních lymfocytů a v *in vivo*

mikronukleárním testu u hlodavců. Studie karcinogenity s glekaprevirem a pibrentasvirem nebyly provedeny.

Nebyly pozorovány žádné účinky na páření, fertilitu samců nebo samic nebo na časný embryonální vývoj u hlodavců při až nejvyšších testovaných dávkách. Systémové expozice (AUC) glekapreviru a pibrentasviru byly přibližně 63-, resp. 102krát vyšší, než expozice u člověka v doporučené dávce.

V reprodukčních studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí vývojové účinky, pokud byly složky přípravku Maviret podávány samostatně během organogeneze při expozicích až 53krát (potkani; glekaprevir) nebo 51-, resp. 1,5krát (myši a králíci; pibrentasvir) vyšších než expozice u člověka v doporučené dávce přípravku Maviret. Maternální toxicita (anorexie, nižší tělesná hmotnost a nižší přírůstek tělesné hmotnosti) s určitou embryofetální toxicitou (zvýšení postimplantační ztráty a množství resorpcí a snížení fetální tělesné hmotnosti) zabránily schopnosti vyhodnotit glekaprevir při klinických expozicích u králíků. U potkanů se nevyskytly u žádné z látek žádné vývojové účinky v peri/postnatálních vývojových studiích, ve kterých byly maternální systémové expozice (AUC) glekapreviru a pibrentasviru přibližně 47-, resp. 74krát vyšší než expozice u člověka v doporučené dávce. Nezměněný glekaprevir byl hlavní složkou pozorovanou v mléce kojících potkanů bez účinku na kojená mláďata. Pibrentasvir byl hlavní složkou pozorovanou v mléce kojících potkanů bez účinku na kojená mláďata.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon (typ K 28)
Tokofersolan
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Propylenglykol-monooctanoát (typ II)
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910 (E464)
Monohydrát laktosy
Oxid titaničitý
Makrogol 3350
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE Al blistr.

Balení obsahuje 84 (4 krabičky obsahující 21 tablet) potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1213/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Maviret 50 mg/20 mg obalené granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje glecaprevirum 50 mg a pibrentasvirum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obalených granulí obsahuje 26 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 4 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené granule
Růžové a žluté granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Maviret ve formě obalených granulí je indikován k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u dětí ve věku 3 let a starších (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Maviret musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HCV.

Dávkování

Děti ve věku od 3 do < 12 let a s tělesnou hmotností od 12 do < 45 kg

Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů s HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 s kompenzovaným jaterním onemocněním (s cirhózou nebo bez ní) je uvedena v tabulkách 1 a 2. Počet sáčků a dávka podle tělesné hmotnosti u dětí jsou uvedeny v tabulce 3. Sáčky je nutné užít současně, jednou denně s jídlem.

Tabulka 1: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů bez předchozí léčby infekce HCV

Genotyp	Doporučená doba trvání léčby	
	Bez cirhózy	S cirhózou
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 týdnů	8 týdnů

Tabulka 2: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Maviret u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba kombinací peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir nebo sofosbuvir + ribavirin

Genotyp	Doporučená doba trvání léčby	
	Bez cirhózy	S cirhózou

GT 1, 2, 4–6	8 týdnů	12 týdnů
GT 3	16 týdnů	16 týdnů

Pro pacienty, u kterých selhala léčba inhibitory NS3/4A a/nebo inhibitory NS5A, viz bod 4.4.

Tabulka 3: Doporučená dávka u dětí ve věku od 3 do < 12 let

Tělesná hmotnost dítěte (kg)	Počet sáčků jednou denně (glekaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 až < 20 kg	3 sáčky (150 mg + 60 mg)
≥ 20 až < 30 kg	4 sáčky (200 mg + 80 mg)
≥ 30 až < 45 kg	5 sáčků (250 mg + 100 mg)

U dětí s tělesnou hmotností 45 kg nebo více má být použita dávka přípravku Maviret ve formě tablet pro dospělé. Pokyny k dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Maviret ve formě potahovaných tablet.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání předepsané dávky přípravku Maviret, lze ji užít do 18 hodin od doby, kdy měla být dávka užita. Pokud od obvyklé doby užití přípravku Maviret uplynulo více než 18 hodin, vynechaná dávka se **nemá** užít a pacient užije následující dávku podle obvyklého rozpisu dávkování. Je třeba pacienty poučit, aby neužívali dvojnásobnou dávku.

Pokud dojde ke zvracení během 3 hodin po podání dávky, má být užita dodatečná dávka přípravku Maviret. Pokud dojde ke zvracení déle než 3 hodiny po podání dávky, dodatečná dávka přípravku Maviret není nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin včetně pacientů na dialýze není třeba dávku přípravku Maviret upravovat (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Maviret upravovat. Přípravek Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti po transplantaci jater nebo ledvin

Byla hodnocena doba léčby trvající 12 týdnů a je doporučena u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní (viz bod 5.1). Doba léčby trvající 16 týdnů má být zvážena u pacientů s infekcí genotypu 3, kteří byli léčeni kombinací peg-INF + ribavirin +/- sofosbuvir nebo sofosbuvir + ribavirin.

Pacienti s koinfekcí HIV-1

Dodržujte doporučení pro dávkování uvedené v tabulkách 1 a 2. Přečtěte si bod 4.5 pro doporučení týkající se dávkování HIV antiretrovirotik.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí ve věku < 3 roky nebo s tělesnou hmotností < 12 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Děti s tělesnou hmotností 45 kg nebo více mají užívat přípravek ve formě tablet. Z důvodu odlišných farmakokinetických profilů nejsou tablety a obalené granule vzájemně zaměnitelné. Je proto nutné užívat stejnou lékovou formu po celou dobu léčby (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

- Pacienty je třeba poučit, že doporučenou dávku přípravku Maviret mají užít jednou denně s jídlem.
- Celá denní dávka granulí (celý obsah potřebného počtu sáčků, růžové a žluté granule) se má nasypat na malé množství měkkých potravin s nízkým obsahem vody, takže přilne ke lžičce a lze ji spolknout bez žvýkání (např. na burákové máslo, oříškočokoládovou pomazánku, měkký/krémový sýr, hustou marmeládu nebo řecký jogurt).
- Tekutiny nebo potraviny, které by ukáply nebo sklouzly ze lžičky, se nemají používat, protože přípravek by se rychle rozpustil a byl by méně účinný.
- Směs potravin a granulí se má okamžitě spolknout; granule se nemají drtit ani žvýkat.
- Přípravek Maviret ve formě granulí se nemá podávat enterální výživovou sondou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatinem, simvastatinem, dabigatran-etexilátem, přípravky obsahujícími ethinylestradiol, silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), fenobarbitalem, fenytoinem a primidonem) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reaktivace viru hepatitidy B

Byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV), některé z nich fatální, během nebo po léčbě přímo působícími antivirotyky. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Porucha funkce jater

Přípravek Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NS5A a/nebo inhibitor NS3/4A.

Pacienti s infekcí genotypu 1 (a velmi omezený počet pacientů s infekcí genotypu 4) s předchozím selháním na režimech, které mohou vést k rezistenci na glekaprevir/pibrentasvir, byli hodnoceni ve studiích MAGELLAN-1 a B16-439 (bod 5.1). Riziko selhání bylo podle očekávání nejvyšší u pacientů vystavených oběma skupinám inhibitorů. Algoritmus rezistence predikující riziko selhání podle výchozí rezistence nebyl stanoven. Výskyt rezistence k oběma skupinám inhibitorů byl obecným zjištěním u pacientů, u kterých selhala opakovaná léčba glekaprevirem/pibrentasvirem ve studii MAGELLAN-1. Nejsou k dispozici žádná data o léčbě pacientů s infekcí genotypu 2, 3, 5 nebo 6. Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/nebo NS5A.

Lékové interakce

Současné podání není doporučeno s některými léčivými přípravky, jak je podrobně uvedeno v bodě 4.5.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotiky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotiky, je třeba pečlivě monitorovat glykemii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotiky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Laktóza

Přípravek Maviret ve formě granulí obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 mg propylenglykolu v jednom sáčku.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Maviret

Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání s přípravkem Maviret může zvýšit plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp (např. dabigatran-etexilát, digoxin), BCRP (např. rosuvastatin) nebo OATP1B1/3 (např. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Viz tabulka 4 pro specifická doporučení týkající se interakcí s citlivými substráty P-gp, BCRP a OATP1B1/3. Pro další substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1/3 může být nutná úprava dávky.

Glekaprevir a pibrentasvir jsou *in vivo* slabé inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A a uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1. U citlivých substrátů CYP3A (midazolam, felodipin) nebo UGT1A1 (raltegravir) nebyla pozorována klinicky významná zvýšení expozice při podávání s přípravkem Maviret.

Jak glekaprevir, tak pibrentasvir inhibují exportní pumpu žlučových kyselin (BSEP) *in vitro*.

Neočekává se významná inhibice CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2K.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Jelikož se během léčby přípravkem Maviret může změnit funkce jater, je doporučeno pečlivě monitorování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Možnost ovlivnění přípravku Maviret jinými léčivými přípravky

Použití se silnými induktory P-gp/CYP3A

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicin, karbamazepin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin a primidon), by mohly významně snížit plazmatické koncentrace glekapreviru nebo pibrentasviru a mohou vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret nebo ke ztrátě virologické odpovědi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Maviret je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp/CYP3A, může snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru (např. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakaftor, krizotinib). Současné podávání středně silných induktorů není doporučeno (viz bod 4.4).

Glekaprevir a pibrentasvir jsou substráty efluxních transportérů P-gp a/nebo BCRP. Glekaprevir je také substrátem transportérů hepatálního vychytávání OATP1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru, a tím zvýšit plazmatickou expozici antivirotik. Léčivé přípravky, které inhibují OATP1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru.

Stanovené a další možné interakce s léčivými přípravky

Tabulka 4 uvádí efekt poměru průměrných minimálních čtverců (90% interval spolehlivosti) na koncentraci přípravku Maviret a některých častých současně podávaných léčivých přípravků. Směr šipky ukazuje směr změny expozic (C_{max} , AUC a C_{min}) u glekapreviru, pibrentasviru a současně podávaného léčivého přípravku (\uparrow = zvýšení (více než 25 %), \downarrow = snížení (více než 20 %), \leftrightarrow = žádná změna (rovno nebo méně než 20% snížení nebo 25% zvýšení)). Tento seznam není úplný. Všechny studie interakcí byly provedeny u dospělých.

Tabulka 4: Interakce mezi přípravkem Maviret a dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možného mechanismu interakce	Účinek na hladiny léčivého přípravku	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinické poznámky
BLOKÁTORY RECEPTORŮ ANGIOTENZINU II					
Losartan 50 mg jednorázová dávka	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Není nutná úprava dávkování.
	\uparrow losartan karboxylová kyselina	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg jednorázová dávka (Inhibice OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Není nutná úprava dávkování.

ANTIARYTMIKA					
Digoxin 0,5 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp)	↑ digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Je doporučena opatrnost a monitorování terapeutické koncentrace digoxinu.
ANTIKOAGULANCIA					
Dabigatran-etexilát 150 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Současné podání kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIKONVULZIVA					
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně (Indukce P-gp/ CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Současné podávání může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoin, fenobarbital, primidon	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY					
Rifampicin 600 mg jednorázová dávka (Inhibice OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Současné podání kontraindikováno (viz bod 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg jednou denně ^a (Indukce 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)	--	
PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ ETHINYLESTRADIOL					
Ethinylestradiol (EE)/norgestimát 35 µg/250 µg jednou denně	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Současné podávání přípravku Maviret s přípravky obsahujícími ethinylestradiol je kontraindikováno v důsledku rizika zvýšení ALT (viz bod 4.3). Není nutná žádná úprava dávky levonorgestrelu, norethisteronu nebo norgestimátu jako antikoncepčního progestagenu.
	↑ norelgestro min	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg jednou denně	↑ 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)	

ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY					
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukce P-gp/ CYP3A)	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↓ glekaprevir a ↓ pibrentasvir				Současné podávání může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg jednou denně ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Současné podávání s atazanavirem je kontraindikováno v důsledku rizika zvýšení ALT (viz bod 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 jednou denně	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Současné podávání s darunavirem není doporučeno.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproxil-fumarát 600/200/300 mg jednou denně	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Současné podávání s efavirenzem může vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Maviret a není doporučeno. U tenofovir-disoproxil-fumarátu se neočekávají žádné klinicky významné interakce.
	Účinek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na glekaprevir a pibrentasvir nebyl v této studii přímo kvantifikován, ale expozice glekapreviru a pibrentasviru byly významně nižší než historické kontroly.				
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir- alafenamid (Inhibice P-gp, BCRP a OATP kobicistatem, inhibice OATP elvitegravirem)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Není nutná úprava dávkování.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Současné podávání není doporučeno.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dvakrát denně (Inhibice UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Není nutná úprava dávkování.
HCV ANTIVIROTIKA					
Sofosbuvir	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Není nutná úprava dávkování.

400 mg jednorázová dávka (Inhibice P-gp/ BCRP)	↑ GS- 331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY					
Atorvastatin 10 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Současné podávání s atorvastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Simvastatin 5 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ kyselina simvastatinová	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Současné podávání není doporučeno. Pokud je použit, nemá dávka lovastatinu překročit 20 mg/den a pacienti mají být monitorováni.
	↑ kyselinalovas tatinová	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Je doporučena opatrnost. Dávka pravastatinu nemá překročit 20 mg denně a dávka rosuvastatinu nemá překročit 5 mg denně.
Rosuvastatin 5 mg jednou denně (Inhibice OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, pitavastatin	Nebylo hodnoceno. Očekává se: ↑ fluvastatin a ↑ pitavastatin				Interakce s fluvastatinem a pitavastatinem jsou pravděpodobné a je doporučena opatrnost během kombinované léčby. Při zahájení léčby pomocí DAA je doporučena nízká dávka statinů.
IMUNOSUPRESIVA					
Cyklosporin 100 mg jednorázová dávka	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Přípravek Maviret není doporučen u pacientů, kteří vyžadují stabilní
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	

Cyklosporin 400 mg jednorázová dávka	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	dávky cyklosporinu > 100 mg denně. Pokud je kombinace nevyhnutelná, lze použití zvážit, pokud přínos převáží riziko při pečlivém klinickém monitorování.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg jednorázová dávka (Inhibice CYP3A4 a P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Kombinace přípravku Maviret s takrolimem má být použita s opatrností. Očekává se zvýšení expozice takrolimu. Proto je doporučeno monitorování terapeutické hladiny takrolimu a následná úprava dávky takrolimu.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY					
Omeprazol 20 mg jednou denně (Zvýšená hodnota žaludečního pH)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Není nutná úprava dávkování.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jednou denně (1 hodinu před snídaní)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg jednou denně (večer bez jídla)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTAGONISTÉ VITAMINU K					
Antagonisté vitaminu K	Nebylo hodnoceno.				Je doporučeno pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitaminu K. To je v důsledku změn jaterních funkcí během léčby přípravkem Maviret.

DAA = přímo působící antivirotika

- Účinek rifampicinu na glekaprevir a pibrentasvir 24 hodin po poslední dávce rifampicinu.
- Je nahlášen účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru.
- Pacienti s HCV po transplantaci, kteří dostávali cyklosporin s mediánem dávky 100 mg denně, měli 2,4násobně vyšší expozice glekapreviru než pacienti, kteří cyklosporin nedostávali.

Byly provedeny dodatečné interakční studie s následujícími léčivými přípravky a tyto studie neprokázaly žádné další významné interakce s přípravkem Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin,

kofein, dextromethorfan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, methadon, midazolam, naloxon, norethisteron nebo jiné antikoncepční přípravky obsahující progesteron, rilpivirin, tenofovir-alafenamid a tolbutamid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje (méně než 300 dokončených těhotenství) o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na potkanech/myších s glekaprevirem nebo pibrentasvirem nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U králíků byla pozorována maternální toxicita související s embryofetální ztrátou u glekapreviru, což zabránilo hodnocení glekapreviru při klinických expozicích u těchto druhů (viz bod 5.3). Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován.

Kojení

Není známo, zda se glekaprevir nebo pibrentasvir vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování glekapreviru a pibrentasviru do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Maviret.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí týkající se účinku glekapreviru a/nebo pibrentasviru na fertilitu. Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky glekapreviru nebo pibrentasviru na fertilitu při expozicích vyšších, než jsou expozice u člověka při doporučeném dávkování (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Maviret nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souhrnných klinických studiích fáze 2 a 3 u dospělých pacientů s infekcí HCV s genotypem 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 léčených přípravkem Maviret byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (incidence $\geq 10\%$) bolest hlavy a únava. Méně než 0,1 % pacientů léčených přípravkem Maviret mělo závažné nežádoucí účinky (tranzitorní ischemická ataka). Podíl pacientů léčených přípravkem Maviret, kteří trvale ukončili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, byl 0,1 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v registračních studiích fáze 2 a 3 u dospělých infikovaných HCV, s cirhózou nebo bez ní, léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů, nebo při postmarketingovém sledování. Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánového systému a frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Maviret

Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	průjem, nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Není známo	pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté	únava
Časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
Časté	zvýšení hladiny celkového bilirubinu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na dialýze

Bezpečnost přípravku Maviret u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (včetně pacientů na dialýze) a s chronickou infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez ní) byla hodnocena u dospělých pacientů ve studiích EXPEDITION-4 (n=104) a EXPEDITION-5 (n=101). Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byly pruritus (17 %) a únava (12 %) ve studii EXPEDITION-4 a pruritus (14,9 %) ve studii EXPEDITION-5.

Nežádoucí účinky u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin

Bezpečnost přípravku Maviret byla hodnocena u 100 dospělých pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s chronickou infekcí HCV genotypů 1, 2, 3, 4 nebo 6 bez cirhózy (MAGELLAN-2). Celkový bezpečnostní profil u pacientů po transplantaci byl srovnatelný jako u pacientů ve studiích fáze 2 a 3. Nežádoucí účinky pozorované u 5 % nebo více pacientů léčených přípravkem Maviret po dobu 12 týdnů byly bolest hlavy (17 %), únava (16 %), nauzea (8 %) a pruritus (7 %).

Bezpečnost u pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1

Celkový bezpečnostní profil u dospělých pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2) byl srovnatelný jako u dospělých pacientů pouze s infekcí HCV.

Pediatriká populace

Bezpečnost přípravku Maviret u dospívajících s infekcí HCV GT1–6 je založena na údajích z fáze 2/3 otevřené studie u 47 pacientů ve věku od 12 do < 18 let léčených přípravkem Maviret po dobu 8 až 16 týdnů (DORA – část 1). Pozorované nežádoucí účinky byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s přípravkem Maviret u dospělých.

Bezpečnost přípravku Maviret u dětí ve věku od 3 do < 12 let s infekcí HCV GT1–6 je založena na údajích z otevřené studie fáze 2/3 u 80 pacientů ve věku od 3 do < 12 let léčených přípravkem Maviret ve formě obalených granulí s dávkováním podle tělesné hmotnosti po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů (DORA – část 2). Charakter pozorovaných nežádoucích účinků byl podobný jako v klinických studiích s přípravkem Maviret ve formě potahovaných tablet u dospívajících a dospělých. Průjem, nauzea a zvracení se vyskytly v nepatrně vyšší frekvenci u pediatrických pacientů než u dospívajících (nežádoucí účinky: 3,8 % vs. 0 %, 3,8 % vs. 0 % a 7,5 % vs. 2,1 %, v uvedeném pořadí).

Zvýšení hladiny bilirubinu v séru

Zvýšení hladiny celkového bilirubinu nejméně na 2násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u 1,3 % pacientů v souvislosti s inhibicí transportérů bilirubinu zprostředkovanou glekaprevirem a jeho metabolismem. Zvýšení hladiny bilirubinu byla asymptomatická, přechodná a typicky se vyskytovala během časných fází léčby. Zvýšena byla převážně hladina nepřímého

bilirubinu a nesouvisela se zvýšením hladiny ALT. Zvýšení hladiny přímého bilirubinu bylo hlášeno u 0,3 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dokumentované dávky podané zdravým dobrovolníkům jsou 1 200 mg jednou denně po dobu 7 dnů pro glekaprevir a 600 mg jednou denně po dobu 10 dnů pro pibrentasvir. Asymptomatická zvýšení hladiny ALT v séru (> 5násobek ULN) byla pozorována u 1 ze 70 zdravých osob po podání více dávek glekapreviru (700 mg nebo 800 mg) jednou denně po dobu \geq 7 dnů. V případě předávkování má být pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky a příznaky toxicit (viz bod 4.8). Má být okamžitě zahájena příslušná symptomatická léčba. Glekaprevir a pibrentasvir nejsou významným způsobem odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP57

Mechanismus účinku

Přípravek Maviret je fixní kombinace dvou pangenotypických, přímo působících antivirotik, glekapreviru (inhibitor NS3/4A proteázy) a pibrentasviru (inhibitor NS5A), zacílených na více míst životního cyklu HCV.

Glekaprevir

Glekaprevir je pangenotypický inhibitor HCV NS3/4A proteázy, která je nezbytná pro proteolytické štěpení HCV kódovaného polyproteinu (na zralé formy proteinů NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je zásadní pro replikaci viru.

Pibrentasvir

Pibrentasvir je pangenotypický inhibitor HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci virové RNA a kompletaci virionu. Mechanismus účinku pibrentasviru byl popsán podle antivirové aktivity v buněčné kultuře a studií mapujících rezistenci k léku.

Antivirová aktivita

Hodnoty EC₅₀ glekapreviru a pibrentasviru proti chimérickým replikonům o plné délce kódujícími NS3 nebo NS5A z laboratorních kmenů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti buněčným liniím HCV genotypů 1–6

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

NA = neaplikuje se

In vitro aktivita glekapreviru byla také hodnocena v biochemické analýze s podobně nízkými hodnotami IC₅₀ napříč genotypy.

Hodnoty EC₅₀ glekapreviru a pibrentasviru proti chimérickým replikonům kódujícím NS3 nebo NS5A z klinických izolátů jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Aktivita glekapreviru a pibrentasviru proti přechodným replikonům obsahujícím NS3 nebo NS5A z klinických izolátů HCV genotypů 1–6

HCV subtyp	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ , nM (rozmezí)	Počet klinických izolátů	Medián EC ₅₀ , nM (rozmezí)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = neaplikuje se

Rezistence

V buněčné kultuře

Substituce aminokyselin v NS3 nebo NS5A zvolené v buněčné kultuře nebo důležité pro skupinu inhibitoru byly fenotypicky charakterizovány v replikonech.

Substituce důležité pro HCV skupinu proteázového inhibitoru na pozicích 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 nebo 170 u NS3 neměly dopad na aktivitu glekapreviru. Substituce v pozici aminokyselin 168 v NS3

neměla žádný dopad u genotypu 2, zatímco některé substituce v pozici 168 snížily citlivost glekapreviru až 55násobně (genotypy 1, 3, 4), nebo snížily citlivost > 100násobně (genotyp 6). Některé substituce v pozici 156 snížily citlivost glekapreviru (genotypy 1 až 4) > 100násobně. Substituce v pozici aminokyselin 80 nesnížily citlivost na glekaprevir kromě Q80R v genotypu 3a, která snížila citlivost glekapreviru 21násobně.

Jednotlivé substituce důležité pro NS5A skupinu inhibitorů v pozicích 24, 28, 30, 31, 58, 92 nebo 93 u NS5A v genotypech 1 až 6 neměly vliv na aktivitu pibrentasviru. Specificky v genotypu 3a, A30K nebo Y93H neměly žádný dopad na aktivitu pibrentasviru. Některé kombinace substitucí v genotypech 1a a 3a (včetně A30K+Y93H v genotypu 3a) prokázaly snížení citlivosti na pibrentasvir. V replikonu genotypu 3b snížila přítomnost přirozeně se vyskytujícího polymorfismu K30 a M31 v NS5A citlivost na pibrentasvir 24násobně vzhledem k aktivitě pibrentasviru v replikonu genotypu 3a.

V klinických studiích

Studie u dosud neléčených dospělých pacientů a u dospělých pacientů dříve léčených peginterferonem (pegIFN), ribavirinem (RBV) a/nebo sofosbuvirem s cirhózou nebo bez cirhózy

U 22 z přibližně 2 300 dospělých pacientů léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů v registračních klinických studiích fáze 2 a 3 bylo zaznamenáno virologické selhání (2 s infekcí genotypu 1, 2 s infekcí genotypu 2, 18 s infekcí genotypu 3).

Ze 2 pacientů s infekcí genotypu 1, kteří měli virologické selhání, byly u jednoho pozorovány substituce A156V u NS3 a Q30R/L31M/H58D u NS5A a u jednoho Q30R/H58D (zatímco Y93N byla přítomna při výchozím stavu a po léčbě) u NS5A vyskytující se během léčby.

U 2 pacientů s infekcí genotypu 2 nebyly pozorovány substituce vyskytující se během léčby u NS3 nebo NS5A (M31 polymorfismus u NS5A byl přítomný při výchozím stavu a po léčbě u obou pacientů).

U 18 pacientů s infekcí genotypu 3 léčených přípravkem Maviret po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů, u kterých došlo k virologickému selhání, byly pozorovány substituce u NS3 vyskytující se během léčby Y56H/N, Q80K/R, A156G nebo Q168L/R u 11 pacientů. A166S nebo Q168R byly přítomny při výchozím stavu a po léčbě u 5 osob. NS5A Substituce u M28G, A30G/K, L31F, P58T nebo Y93H vyskytující se během léčby byly pozorovány u 16 pacientů a 13 pacientů mělo A30K (n=9) nebo Y93H (n=5) při výchozím stavu a po léčbě.

Studie u dospělých pacientů s kompenzovanou cirhózou nebo bez kompenzované cirhózy, kteří byli dříve léčeni pomocí inhibitorů proteázy NS3/4A a/nebo NS5A

Deset ze 113 osob léčených přípravkem Maviret ve studii MAGELLAN-1 po dobu 12 nebo 16 týdnů mělo virologické selhání. Z 10 pacientů s infekcí genotypem 1 s virologickým selháním byly substituce NS3 V36A/M, R155K/T, A156G/T/V nebo D168A/T vznikající během léčby pozorovány u 7 pacientů. Pět z 10 mělo kombinace V36M, Y56H, R155K/T nebo D168A/E u NS3 ve výchozím stavu a po léčbě. Všichni pacienti s infekcí genotypem 1, u kterých došlo k virologickému selhání, měli jednu nebo více substitucí L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delecí P32, H58C/D nebo Y93H u NS5A ve výchozím stavu, s dalšími substitucemi M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, nebo Y93H u NS5A vznikajícími během léčby, pozorovaných u 7 pacientů v době selhání.

Třináct ze 177 pacientů s chronickou infekcí HCV GT1 (všichni pacienti s virologickým selháním měli infekci GT1a), kteří byli dříve léčeni inhibitorem NS5A + SOF, bylo léčeno přípravkem Maviret ve studii B16-439 po dobu 12 týdnů (9 z 13) nebo 16 týdnů (4 z 13 a mělo virologické selhání. Z 13 virologických selhání byly v době selhání pozorovány substituce NS3 vznikající během léčby u 4 pacientů: A156V (n=2) nebo R155W + A156G (n=2); 3 z těchto 4 pacientů také měli Q80K ve výchozím stavu a v době selhání. Dvanáct z 13 virologických selhání mělo jeden nebo více NS5A polymorfismů detekovaných na aminokyselinových pozicích (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, nebo Y93H/N) ve výchozím stavu a u 10 z 13 se vyvinuly další substituce NS5A

(M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) v době selhání léčby.

Účinek výchozích polymorfismů aminokyselin HCV na léčebnou odpověď

Byla provedena souhrnná analýza u dosud neléčených dospělých pacientů a dospělých pacientů dříve léčených pegylovaným interferonem, ribavirinem a/nebo sofosbuvirem, kteří dostávali přípravek Maviret v klinických studiích fáze 2 a 3 pro výzkum souvislosti mezi výchozími polymorfismy a výsledkem léčby a pro popis substitucí pozorovaných po virologickém selhání. Výchozí polymorfismy související s referenční sekvencí specifickou pro podtyp na pozicích aminokyselin 155, 156 a 168 u NS3 a 24, 28, 30, 31, 58, 92 a 93 u NS5A byly hodnoceny s 15% detekčním prahem pomocí sekvencování další generace. Výchozí polymorfismy u NS3 byly detekovány u 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) a 2,9 % (1/34) pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí. Výchozí polymorfismy u NS5A byly detekovány u 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) a 54,1 % (20/37) pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí.

Genotyp 1, 2, 4, 5 a 6: výchozí polymorfismy u genotypů 1, 2, 4, 5 a 6 neměly dopad na výsledek léčby.

Genotyp 3: u pacientů, kteří dostali doporučený režim (n=313), neměl výchozí polymorfismus u NS5A (včetně Y93H) nebo NS3 významný dopad na výsledky léčby. Všichni pacienti (15/15) s Y93H a 77 % (17/22) s A30K u NS5A při výchozím stavu dosáhli SVR12. Celková prevalence A30K a Y93H při výchozím stavu byla 7,0 %, resp. 4,8 %. Schopnost vyhodnotit dopad výchozích polymorfismů u NS5A byl omezen u dosud neléčených pacientů s cirhózou a u dříve léčených pacientů v důsledku nízké prevalence A30K (3,0 %, 4/132) nebo Y93H (3,8 %, 5/132).

Zkřížená rezistence

In vitro data ukazují, že většina substitucí u NS5A souvisejících s rezistencí v pozicích aminokyselin 24, 28, 30, 31, 58, 92 nebo 93, které vedou k rezistenci na ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir nebo velpatasvir, zůstala citlivá na pibrentasvir. Některé kombinace substitucí NS5A na těchto pozicích prokázaly snížení citlivosti na pibrentasvir. Glekaprevir byl plně aktivní proti substitucím u NS5A souvisejícím s rezistencí, zatímco pibrentasvir byl plně aktivní proti substitucím u NS3 souvisejícím s rezistencí. Jak glekaprevir, tak pibrentasvir byly plně aktivní proti substitucím souvisejícím s rezistencí proti nukleotidovým a nenukleotidovým inhibitorům NS5B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tabulka 8 shrnuje klinické studie provedené s přípravkem Maviret u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6.

Tabulka 8: Klinické studie provedené s přípravkem Maviret u pacientů s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6

Genotyp (GT)	Klinická studie	Souhrn designu studie
Pacienti s TN a PRS-TE bez cirhózy		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret po dobu 8 týdnů (n=351) nebo 12 týdnů (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret po dobu 8 týdnů (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) nebo placebo (n=100) po dobu 12 týdnů
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret po dobu 8 týdnů (n=199) nebo 12 týdnů (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret po dobu 8 týdnů (n=157) nebo 12 týdnů (n=233) Sofosbuvir + daklatasvir po dobu 12 týdnů (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret po dobu 8 týdnů (pouze TN, n=29) nebo 12 týdnů (n=76) nebo 16 týdnů (pouze TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret po dobu 12 týdnů (n=121)

	ENDURANCE-5,6	Maviret po dobu 8 týdnů (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret po dobu 12 týdnů (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret po dobu 8 týdnů (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret po dobu 8 týdnů (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n=356) nebo 16 týdnů (pouze GT3 TE) (n=6)
Pacienti s TN a PRS-TE s cirhózou		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret po dobu 12 týdnů (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret po dobu 12 týdnů (pouze TN, n=64) nebo 16 týdnů (pouze TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret po dobu 12 týdnů (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret po dobu 12 týdnů (GT1, 2, 4, 5 a 6 a GT3 TN) (n=157) nebo 16 týdnů (pouze GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret po dobu 8 týdnů (n=343) (pouze TN)
Pacienti s chronickým onemocněním ledvin stadia 3b, 4 a 5 s cirhózou nebo bez ní		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret po dobu 12 týdnů (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret po dobu 8 týdnů (n=84) nebo 12 týdnů (n=13) nebo 16 týdnů (n=4)
Pacienti dříve léčení pomocí inhibitoru NS5A a/nebo PI s cirhózou nebo bez ní		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret po dobu 12 týdnů (n=66) nebo 16 týdnů (n=47)
GT1	B16-439	Maviret po dobu 12 týdnů (n=78) nebo 16 týdnů (n=78) nebo Maviret + RBV po dobu 12 týdnů (n=21) ^g
Pacienti koinfikovaní HCV/HIV-1 s cirhózou nebo bez ní		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret po dobu 8 týdnů (n=137) nebo 12 týdnů (n=16)
Pacienti po transplantaci jater nebo ledvin		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret po dobu 12 týdnů (n=100)
Dospívající pacienti (od 12 do < 18 let)		
GT1-6	DORA (část 1) ^a	Maviret po dobu 8 týdnů (n=44) nebo 16 týdnů (n=3)
Děti (od 3 do < 12 let)		
GT1-6	DORA (část 2) ^a	Maviret po dobu 8 týdnů (n=78), 12 týdnů (n=1) nebo 16 týdnů (n=1)

TN=dosud neléčení, PRS-TE=dříve léčení (patří sem předchozí léčba, která zahrnovala pegIFN (nebo IFN) a/nebo RBV a/nebo sofosbuvir), PI=inhibitor proteázy, CKD = chronické onemocnění ledvin
a. Do studie ENDURANCE-1 bylo zařazeno 33 pacientů s koinfekcí infekcí HIV-1. Do studie DORA byli zařazeni 3 pacienti s koinfekcí HIV-1.

b. GT2 ze studie SURVEYOR-2 část 1 a 2 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=54) nebo 12 týdnů (n=25); GT2 ze studie SURVEYOR-2 část 4 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=145).

c. GT3 bez cirhózy ze studie SURVEYOR-2 část 1 a 2 – přípravek Maviret po dobu 8 týdnů (n=29) nebo 12 týdnů (n=54); GT3 bez cirhózy ze studie SURVEYOR-2 část 3 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=22) nebo 16 týdnů (n=22).

d. GT3 s cirhózou ze studie SURVEYOR-2 část 2 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=24) nebo 16 týdnů (n=4); GT3 s cirhózou ze studie SURVEYOR-2 část 3 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=40) nebo 16 týdnů (n=47).

e. GT1, 4 ze studie MAGELLAN-1 část 1 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=22); GT1, 4 ze studie MAGELLAN-1 část 2 – přípravek Maviret po dobu 12 týdnů (n=44) nebo 16 týdnů (n=47).

f. VOYAGE-1 a VOYAGE-2 byly asijské regionální studie.

g. Přípravek Maviret není doporučen k opakované léčbě pacientů s předchozí expozicí inhibitorům NS3/4A a/nebo NS5A (viz bod 4.4).

Hodnoty HCV RNA v séru byly měřeny během klinických studií s použitím testu Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verze 2.0) s dolním limitem kvantifikace (LLOQ) 15 IU/ml (kromě studií SURVEYOR-1 a SURVEYOR-2, ve kterých byl použit test Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) v. 2.0 s LLOQ 25 IU/ml). Trvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby byla primárním cílovým ukazatelem ve všech studiích pro stanovení četnosti vyléčení HCV.

Klinické studie u dosud neléčených pacientů nebo u dříve léčených pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy

U 2 409 léčených dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez cirhózy), kteří dosud nebyli léčeni nebo kteří byli dříve léčeni kombinacemi peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru, byl medián věku 53 let (rozmezí: 19 až 88); 73,3 % dosud nebylo léčeno, 26,7 % bylo dříve léčeno kombinacemi zahrnujícími buď sofosbuvir, ribavirin a/nebo peginterferon; 40,3 % mělo HCV genotypu 1; 19,8 % mělo HCV genotypu 2; 27,8 % mělo HCV genotypu 3; 8,1 % mělo HCV genotypu 4; 3,4 % mělo HCV genotypu 5–6; 13,1 % bylo ve věku ≥ 65 let; 56,6 % byli muži; 6,2 % byli černoši; 12,3 % mělo cirhózu; 4,3 % mělo těžkou poruchu funkce ledvin nebo terminální stadium onemocnění ledvin; 20,0 % mělo index tělesné hmotnosti nejméně 30 kg na m^2 ; 7,7 % bylo koinfikováno HIV-1 a medián výchozí hladiny HCV RNA byl 6,2 \log_{10} IU/ml.

Tabulka 9: SVR12 u dosud neléčených dospělých pacientů a dospělých pacientů dříve léčených^a peginterferonem, ribavirinem a/nebo sofosbuvirem s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 a 6, kteří byli léčeni po doporučenou dobu (souhrnné údaje ze studií ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 a EXPEDITION-1, -2^b, -4 a -8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 u pacientů bez cirhózy					
8 týdnů	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2% (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Výsledek u pacientů bez SVR12					
Virologické selhání během léčby	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relaps ^c	0 % (0/471)	1,0% (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Jiné ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 u pacientů s cirhózou					
8 týdnů	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 týdnů	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Výsledek u pacientů bez SVR12					
Virologické selhání během léčby	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relaps ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Jiné ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = virologické selhání

a. Procento pacientů, kteří byli dříve léčeni pomocí PRS, je 26 %, 14 %, 24 %, 0 % a 13 % pro genotypy 1, 2, 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí. Žádný z pacientů s GT5 nebyl TE-PRS a 3 pacienti s GT6 byli TE-PRS.

b. Patří sem celkem 154 pacientů koinfikovaných HIV-1 ve studii ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2, kteří byli léčeni po doporučenou dobu.

c. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

d. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, ztráty z následného sledování nebo odvolání souhlasu.

Z pacientů s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6 s terminálním stadiem onemocnění ledvin zařazených do studie EXPEDITION-4 dosáhlo 97,8 % (91/93) SVR12 bez virologického selhání.

Klinická studie u pacientů s infekcí genotypu 5 nebo 6

ENDURANCE-5,6 byla otevřená studie u 84 dospělých pacientů s infekcí HCV GT5 (n=23) nebo 6 (n=61) TN nebo TE-PRS. Pacienti bez cirhózy dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů, pacienti s kompenzovanou cirhózou dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů. U 84 léčených pacientů byl medián věku 59 let (rozmezí 24–79); 27 % mělo HCV genotypu 5, 73 % mělo HCV genotypu 6; 54 % byly ženy, 30 % byli běloši, 68 % byli Asiaté; 90 % bylo dosud neléčených; 11 % mělo kompenzovanou cirhózu.

Celková SVR12 byla 97,6 % (82/84). SVR12 byla 95,7 % (22/23) u pacientů s infekcí genotypu 5 a 98,4 % (60/61) u pacientů s infekcí genotypu 6. U jednoho dosud neléčeného pacienta s infekcí genotypu 5 bez cirhózy došlo k relapsu a u jednoho dosud neléčeného pacienta s infekcí genotypu 6 s kompenzovanou cirhózou došlo k virologickému selhání během léčby.

Pacienti s infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 nebo 6 s cirhózou, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů

Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret, podávaného po 8 týdnů dosud neléčeným dospělým pacientům s genotypem 1, 2, 4, 5 nebo 6 s kompenzovanou cirhózou, byla hodnocena v otevřené jednoramenné studii (EXPEDITION-8).

U 280 léčených pacientů byl medián věku 60 let (rozmezí: 34 až 88); 81,8 % mělo HCV genotypu 1; 10 % mělo HCV genotypu 2; 4,6 % mělo HCV genotypu 4; 0,4 % mělo HCV genotypu 5; 3,2 % mělo HCV genotypu 6; 60 % byli muži; 9,6 % byli černoši.

Celková SVR12 byla 98,2 % (275/280). Nedošlo k žádnému virologickému selhání.

Pacienti s infekcí genotypu 3

Účinnost přípravku Maviret u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, nebo u pacientů dříve léčených kombinacemi peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru s chronickou infekcí hepatitidy C genotypu 3 byla prokázána v klinické studii ENDURANCE-3 (dosud neléčení dospělí bez cirhózy), EXPEDITION-8 (dosud neléčení dospělí s cirhózou), a v klinických studiích SURVEYOR-2 část 3 (dospělí pacienti s cirhózou a bez cirhózy a/nebo dříve léčeni pacienti).

ENDURANCE-3 byla částečně randomizovaná, otevřená studie s aktivní kontrolou u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu 3. Pacienti byli randomizováni (2:1) na podávání přípravku Maviret po dobu 12 týdnů nebo na kombinaci sofosbuviru a daklastaviru po dobu 12 týdnů; následně bylo do studie zařazeno třetí rameno (které nebylo randomizováno) s přípravkem Maviret po dobu 8 týdnů. EXPEDITION-8 byla jednoramenná, otevřená studie u dosud neléčených pacientů s kompenzovanou cirhózou a infekcí genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů. SURVEYOR-2 část 3 byla otevřená studie, která hodnotila účinnost přípravku Maviret u dříve léčených pacientů s infekcí genotypu 3 bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou po dobu 16 týdnů. Z pacientů, kteří byli již dříve léčeni, selhal předchozí režim zahrnující sofosbuvir u 46 % (42/91).

Tabulka 10: SVR12 u dosud neléčených dospělých pacientů s infekcí genotypu 3 bez cirhózy (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 týdnů n=157	Maviret 12 týdnů n=233	SOF+DCV 12 týdnů n=115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
		Léčebný rozdíl -1,2 %; 95% interval spolehlivosti (-5,6 % až 3,1 %)	
	Léčebný rozdíl -0,4 %; 97,5% interval spolehlivosti (-5,4 % až 4,6 %)		
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relaps ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Jiné ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

b. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, byli ztraceni z následného sledování nebo odvolali souhlas.

V souhrnné analýze dosud neléčených dospělých pacientů bez cirhózy (včetně údajů ze studií fáze 2 a 3), kde byla SVR12 hodnocena podle přítomnosti výchozí A30K, byla numericky nižší SVR12 dosažena u pacientů s A30K léčených po dobu 8 týdnů ve srovnání s pacienty léčenými po dobu 12 týdnů 78 % [(14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabulka 11: SVR12 u pacientů s infekcí genotypu 3 s cirhózou nebo bez cirhózy (SURVEYOR-2 část 3 a EXPEDITION-8)

	Dosud neléčení s cirhózou	Dosud neléčení s cirhózou	Dříve léčení s cirhózou nebo bez cirhózy
	Maviret 8 týdnů (n=63)	Maviret 12 týdnů (n=40)	Maviret 16 týdnů (n=69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relaps ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Jiné ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR podle stavu cirhózy			
Bez cirhózy	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	95,5 % (21/22)
Cirhóza	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relaps je definován jako HCV RNA \geq LLOQ po odpovědi na konci léčby z těch, kteří dokončili léčbu.

b. Patří sem pacienti, kteří ukončili účast v důsledku nežádoucího účinku, byli ztraceni z následného sledování nebo odvolali souhlas.

Z pacientů s infekcí genotypu 3 s terminálním stadiem onemocnění ledvin zařazených do studie EXPEDITION-4, dosáhlo 100 % (11/11) SVR12.

Pacienti s infekcí genotypu 3b

GT3b je subtyp hlášený u relativně malého počtu pacientů s infekcí HCV v Číně a několika zemích jižní a jihovýchodní Asie, ale zřídka mimo tento region. Studie VOYAGE-1 a VOYAGE-2 byly prováděny v Číně, Singapuru a v Jižní Koreji u dospělých pacientů s HCV genotypu 1–6 bez cirhózy (VOYAGE-1) nebo s kompenzovanou cirhózou (VOYAGE-2), kteří dosud nebyli léčeni (TN), nebo kteří byli léčeni kombinacemi interferonu, peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru (TE-PRS).

Všichni pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou dostávali přípravek Maviret po dobu 8 nebo 12 týdnů, vyjma GT3 TE-PRS pacientů, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 16 týdnů. SVR12 byly 97,2 % (352/362) ve studii VOYAGE-1 a 99,4 % (159/160) ve studii VOYAGE-2.

Mezi pacienty s GT3b bez cirhózy byla pozorována numericky nižší SVR12 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) u TN pacientů a 50 % (2/4) u TE-PRS pacientů] ve srovnání s GT3a pacienty bez cirhózy (92,9 % (13/14)). U tří GT3b TN pacientů došlo k relapsu a u dvou GT3b TE-PRS pacientů došlo k virologickému selhání během léčby. Mezi pacienty s kompenzovanou cirhózou byla SVR12 u GT3b pacientů 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) u TN pacientů a 100 % (1/1) u TE-PRS pacientů] a 100 % (6/6) u pacientů s GT3a. U jednoho GT3b TN pacienta došlo k relapsu.

Celková SVR12 z klinických studií u dosud neléčených nebo dříve léčených dospělých pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy

U dosud neléčených pacientů (TN) nebo u pacientů již dříve léčených kombinacemi zahrnujícími interferon, peginterferon, ribavirin a/nebo sofosbuvir (TE-PRS), kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo celkem 97,5 % (1 395/1 431) SVR12, zatímco u 0,2 % (3/1 431) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,9 % (12/1 407) k relapsu po léčbě.

Z TN nebo TE-PRS pacientů s kompenzovanou cirhózou, kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo 97,1 % (431/444) SVR12 (z nichž 97,7 % [335/343] z TN pacientů dosáhlo SVR12), zatímco u 0,2 % (1/444) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,9 % (4/434) k relapsu po léčbě.

Z TN pacientů bez cirhózy, kteří byli léčeni po doporučenou dobu 8 týdnů, dosáhlo 97,5 % (749/768) SVR12, zatímco u 0,1 % (1/768) došlo k virologickému selhání během léčby a u 0,7 % (5/755) k relapsu po léčbě.

Z TE-PRS pacientů bez cirhózy, kteří byli léčeni po doporučenou dobu, dosáhlo 98,2 % (215/219) SVR12, zatímco u 0,5 % (1/219) došlo k virologickému selhání během léčby a u 1,4 % (3/218) k relapsu po léčbě.

Přítomnost koinfekce HIV-1 neměla dopad na účinnost. SVR12 u TN nebo TE-PRS pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 léčených po dobu 8 nebo 12 týdnů (bez cirhózy, resp. s kompenzovanou cirhózou) bylo 98,2 % (165/168) ve studiích ENDURANCE-1 a EXPEDITION-2. U jednoho pacienta došlo k virologickému selhání během léčby (0,6 %, 1/168) a u žádného pacienta nedošlo k relapsu (0 %, 0/166).

Klinická studie u pacientů po transplantaci jater nebo ledvin

MAGELLAN-2 byla otevřená jednoramenná studie u 100 dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu GT1–6 po transplantaci jater nebo ledvin bez cirhózy, kteří dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů. Studie zahrnovala pacienty, kteří dosud nebyli léčeni pro infekci HCV nebo kteří byli léčeni kombinacemi (peg)interferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru, s výjimkou pacientů s infekcí genotypu GT3, kteří všichni dosud nebyli léčeni.

U 100 léčených pacientů byl medián věku 60 let (rozmezí: 39 až 78); 57 % mělo HCV genotypu 1, 13 % mělo HCV genotypu 2, 24 % mělo HCV genotypu 3, 4 % mělo HCV genotypu 4, 2 % mělo HCV genotypu 6; 75 % byli muži; 8 % byli černoši; 66 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; žádný pacient neměl cirhózu a 80 % mělo výchozí stav fibrózy F0 nebo F1; 80 % pacientů bylo po transplantaci jater a 20 % pacientů bylo po transplantaci ledvin. Imunosupresiva, která byla podávána současně, zahrnovala cyklosporin v dávce ≤ 100 mg/den, takrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, kyselinu mykofenolovou, prednison a prednisolon.

Celková SVR12 u pacientů po transplantaci byla 98,0 % (98/100). Došlo k jednomu relapsu a k žádnému virologickému selhání během léčby.

Klinická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin

EXPEDITION-5 byla otevřená studie u 101 dospělých pacientů s infekcí HCV genotypu GT1–6 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou a s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3b, 4 nebo 5. Pacienti buď dosud nebyli léčeni pro infekci HCV, nebo byli léčeni kombinacemi interferonu nebo peginterferonu, ribavirinu a/nebo sofosbuviru a dostávali přípravek Maviret po schválenou dobu léčby 8, 12 nebo 16 týdnů.

U 101 léčených pacientů byl medián věku 58 let (rozmezí 32–87); 53 % mělo HCV genotypu 1, 27 % mělo HCV genotypu 2, 15 % mělo HCV genotypu 3, 4 % mělo HCV genotypu 4; 59 % byli muži; 73 % byli běloši; 80 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; 13 % mělo cirhózu a 65 % mělo výchozí stav fibrózy F0 nebo F1; 7 % mělo CKD stadia 3b, 17 % mělo CKD stadia 4 a 76 % mělo CKD stadia 5 (všichni byli dialyzováni); 84 pacientů dostávalo léčbu po dobu 8 týdnů, 13 pacientů dostávalo léčbu po dobu 12 týdnů a 4 pacienti dostávali léčbu po dobu 16 týdnů.

Celková SVR12 byla 97 % (98/101). Nedošlo k žádnému virologickému selhání.

Stálost trvalé virologické odpovědi

V dlouhodobé následné studii (M13-576) udrželo 99,5 % (374/376) dospělých pacientů, kteří dosáhli SVR12 v předcházejících klinických studiích s přípravkem Maviret, SVR až do jejich poslední následné návštěvy (medián následného sledování: 35,5 měsíců): 100 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 8 týdnů, 99,6 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 12 týdnů, a 95,8 % pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Maviret po dobu 16 týdnů. Ze 2 pacientů, kteří neudrželi SVR, u jednoho došlo k pozdnímu relapsu 390 dnů po léčbě přípravkem Maviret a u druhého se objevila reinfekce jiným genotypem HCV

Starší osoby

Klinické studie s přípravkem Maviret zahrnovaly 328 pacientů ve věku 65 let a více (13,8 % z celkového počtu pacientů). Míry odpovědi pozorované u pacientů ve věku ≥ 65 let byly podobné jako u pacientů ve věku < 65 let napříč léčebnými skupinami

Pediatrická populace

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika přípravku Maviret u dětí a dospívajících ve věku od 3 do < 18 let byly prokázány v otevřené studii DORA sestávající ze dvou částí: části 1 a části 2.

Ve studii DORA – část 1 byly hodnoceny bezpečnost a účinnost přípravku Maviret 300 mg/120 mg (tři potahované tablety 100 mg/40 mg) po dobu 8 nebo 16 týdnů u 47 dospívajících ve věku od 12 do < 18 let. Medián věku byl 14 let (rozmezí: 12 až 17); 79 % mělo HCV genotypu 1, 6 % mělo HCV genotypu 2, 9 % mělo HCV genotypu 3, 6 % mělo HCV genotypu 4; 55 % byly ženy; 11 % byli černoši; 77 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; 23 % bylo léčeno interferonem; 4 % byla koinfikována HIV; žádný pacient neměl cirhózu; průměrná tělesná hmotnost byla 59 kg (rozmezí: 32 až 109).

Ve studii DORA – část 1 byla celková SVR12 100 % (47/47). U žádného pacienta nedošlo k virologickému selhání.

Ve studii DORA – část 2 byly hodnoceny bezpečnost a účinnost přípravku Maviret ve formě granulí v dávce stanovené podle tělesné hmotnosti a podávané po dobu 8, 12 nebo 16 týdnů u 80 dětí ve věku od 3 do < 12 let. Osmnáct pacientů dostávalo počáteční nižší dávku a 62 pacientů dostávalo finální doporučenou dávku. Medián věku byl 7 let (rozmezí: 3 až 11); 73 % mělo HCV genotypu 1; 3 % mělo HCV genotypu 2; 23 % mělo HCV genotypu 3; 3 % mělo HCV genotypu 4; 55 % byly ženy; 6 % byli černoši; 97,5 % dosud nebylo léčeno pro infekci HCV; 2,5 % bylo léčeno interferonem; 1 % bylo koinfikováno HIV; žádný pacient neměl cirhózu; průměrná tělesná hmotnost byla 26 kg (rozmezí: 13 až 44).

Ve studii DORA, část 2 byla celková SVR12 u pacientů, kteří dostávali finální doporučenou dávku, 98,4 % (61/62). U žádného pacienta, který dostal finální doporučenou dávku, nedošlo k virologickému selhání. U jednoho 9letého dítěte s infekcí HCV Gt3b, které dostávalo počáteční nižší dávku, došlo k virologickému selhání. Dítě mělo na začátku léčby K30R a V31M a při léčbě v době relapsu vzniklou Y93H v NS5A; u NS3 nebyly zjištěny substituce před léčbou ani vzniklé při léčbě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti komponent přípravku Maviret jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Farmakokinetické vlastnosti komponent přípravku Maviret u zdravých osob

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Absorpce		
T _{max} (h) ^a u tablet	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a u granulí	3,0–4,0	3,0–5,0
Účinek jídla (v porovnání se stavem nalačno) ^b u dospělých u tablet	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Účinek jídla (v porovnání se stavem nalačno) ^b u granulí	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
Distribuce		
% vazby na lidské plazmatické proteiny	97,5	> 99,9
Poměr krev-plazma	0,57	0,62
Biotransformace		
Biotransformace	sekundární	žádný
Eliminace		
Hlavní cesta eliminace	Biliární exkrece	Biliární exkrece
t _{1/2} (h) při ustáleném stavu	6–9	23–29
% dávky vyloučené v moči ^c	0,7	0
% dávky vyloučené ve stolici ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrát transportéru	P-gp, BCRP a OATP1B1/3	P-gp a včetně BCRP

a. Medián T_{max} po jednorázových dávkách glekapreviru a pibrentasviru u zdravých osob.

b. Průměrná systémová expozice při středně až vysoce tučném jídle.

c. Podání jednorázové dávky [¹⁴C]glekapreviru nebo [¹⁴C]pibrentasviru ve studiích rovnováhy.

d. Oxidativní metabolity nebo jejich produkty zodpovídaly za 26 % radioaktivní dávky. Žádné metabolity glekapreviru nebyly pozorovány v plazmě.

U pacientů s chronickou hepatitidou C bez cirhózy byly po 3 dnech monoterapie buď glekaprevirem 300 mg denně (n=6), nebo monoterapie pibrentasvirem 120 mg denně (n=8) hodnoty geometrického průměru AUC₂₄ 13 600 ng•h/ml pro glekaprevir a 459 ng•h/ml pro pibrentasvir. Odhad farmakokinetických parametrů za použití populačních farmakokinetických modelů vykazuje inherentní nejistotu kvůli nelinearitě dávky a zkřížené interakci mezi glekaprevirem a pibrentasvirem. Na základě populačních farmakokinetických modelů pro přípravek Maviret u pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoty AUC₂₄ při ustáleném stavu pro glekaprevir a pibrentasvir 4 800 a 1 430 ng•h/ml u pacientů bez cirhózy (n=1 804) a 10 500 a 1 530 ng•h/ml u pacientů s cirhózou (n=280), v uvedeném pořadí. V porovnání se zdravými jedinci (n=230) byly populační odhady pro AUC_{24, ss} podobné (10% rozdíl) pro glekaprevir a o 34 % nižší pro pibrentasvir u pacientů s HCV bez cirhózy.

Linearita/nelinearita

AUC glekapreviru se zvýšila více než v závislosti na dávce (dávka 1 200 mg jednou denně měla 516násobně vyšší expozici než dávka 200 mg jednou denně), což může souviset se saturací vychytávacích a efluxních transportérů.

AUC pibrentasviru se zvýšila více než v závislosti na dávce při dávkách až do 120 mg (více než 10násobné zvýšení expozice při dávce 120 mg jednou denně v porovnání s 30 mg jednou denně), ale vykazovala lineární farmakokinetiku při dávkách ≥ 120 mg. Zvýšení nelineární expozice < 120 mg může souviset se saturací efluxních transportérů.

Biologická dostupnost pibrentasviru při současném podávání s glekaprevirem je 3násobná v porovnání s pibrentasvirem v monoterapii. Glekaprevir je v nízkém rozsahu ovlivněn současným podáváním s pibrentasvirem.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Rasa/etnický původ

Není nutná žádná úprava dávkování přípravku Maviret v závislosti na rase nebo etnickém původu.

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování přípravku Maviret v závislosti na pohlaví.

Starší osoby

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Maviret upravovat. Populační farmakokinetická analýza u pacientů s infekcí HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (od 12 do 88 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici glekapreviru nebo pibrentasviru.

Pediatrická populace

V dávkách doporučených podle tělesné hmotnosti pacienta byla expozice glekapreviru a pibrentasviru u dětí ve věku od 3 do < 12 let v rozmezí expozice zjištěném ve studiích fáze 2/3 jako účinné u dospělých. Přípravek Maviret je k dispozici ve formě tablet pro dospívající ve věku od 12 do < 18 let nebo s tělesnou hmotností ≥ 45 kg. Granule nebyly posuzovány u dospívajících starších než 12 let. Tablety a granule nejsou vzájemně zaměnitelné. Farmakokinetika glekapreviru a pibrentasviru nebyla stanovena u dětí ve věku < 3 roky, ani u dětí s tělesnou hmotností < 12 kg.

Porucha funkce ledvin

AUC glekapreviru a pibrentasviru se zvýšily o ≤ 56 % u pacientů bez infekce HCV s lehkým, středně těžkým, těžkým nebo terminálním stadiem poruchy funkce ledvin, kteří nebyli na dialýze, v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. AUC glekapreviru a pibrentasviru byly podobné při dialýze a bez dialýzy (≤ 18 % rozdíl) u pacientů bez infekce HCV závislých na dialýze. V populační farmakokinetické analýze pacientů s infekcí HCV byla pozorována o 86 % vyšší AUC glekapreviru a o 54 % vyšší AUC pibrentasviru u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin s dialýzou nebo bez dialýzy v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Větší zvýšení lze očekávat při posouzení koncentrace nevázané frakce.

Celkem nebyly změny expozic přípravku Maviret u pacientů s infekcí HCV s poruchou funkce ledvin s dialýzou nebo bez dialýzy klinicky významné.

Porucha funkce jater

V klinické dávce byla v porovnání s pacienty bez infekce HCV s normální funkcí jater AUC glekapreviru o 33 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh A, o 100 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh B a 11krát vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh C. AUC pibrentasviru byla podobná u pacientů se skóre Child-Pugh A, o 26 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh B a o 114 % vyšší u pacientů se skóre Child-Pugh C. Větší zvýšení lze očekávat při posouzení koncentrace nevázané frakce.

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že po podání přípravku Maviret u pacientů s infekcí HCV s kompenzovanou cirhózou byla expozice glekapreviru přibližně 2násobná a expozice pibrentasviru byla podobná jako u pacientů s infekcí HCV bez cirhózy. Mechanismus rozdílu mezi expozicí glekapreviru u pacientů s chronickou hepatitidou C s cirhózou nebo bez cirhózy není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Glekaprevir a pibrentasvir nebyly genotoxické u řady analýz *in vitro* nebo *in vivo*, včetně bakteriální mutagenity, chromozomové aberace pomocí lidských periferních lymfocytů a v *in vivo* mikronukleárním testu u hlodavců. Studie karcinogenity s glekaprevirem a pibrentasvirem nebyly provedeny.

Nebyly pozorovány žádné účinky na páření, fertilitu samců nebo samic nebo na časný embryonální vývoj u hlodavců při až nejvyšších testovaných dávkách. Systémové expozice (AUC) glekapreviru a pibrentasviru byly přibližně 63-, resp. 102krát vyšší, než expozice u člověka v doporučené dávce.

V reprodukčních studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí vývojové účinky, pokud byly složky přípravku Maviret podávány samostatně během organogeneze při expozicích až 53krát (potkani; glekaprevir) nebo 51-, resp. 1,5krát (myši a králíci; pibrentasvir) vyšších než expozice u člověka v doporučené dávce přípravku Maviret. Maternální toxicita (anorexie, nižší tělesná hmotnost a nižší přírůstek tělesné hmotnosti) s určitou embryofetální toxicitou (zvýšení postimplantační ztráty a množství resorpcí a snížení fetální tělesné hmotnosti) zabránily schopnosti vyhodnotit glekaprevir při klinických expozicích u králíků. U potkanů se nevyšly žádné z látek žádné vývojové účinky v peri/postnatálních vývojových studiích, ve kterých byly maternální systémové expozice (AUC) glekapreviru a pibrentasviru přibližně 47-, resp. 74krát vyšší než expozice u člověka v doporučené dávce. Nezměněný glekaprevir byl hlavní složkou pozorovanou v mléce kojících potkanů bez účinku na kojená mláďata. Pibrentasvir byl hlavní složkou pozorovanou v mléce kojících potkanů bez účinku na kojená mláďata.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro granule

Kopovidon
Tokofersolan
Propylenglykol-monooktanoát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy (pouze v granulích glekapreviru)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva granule

Hypromelosa (E464)
Monohydrát laktosy
Oxid titaničitý
Makrogol
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Maviret ve formě obalených granulí je dodáván ve fóliových sáčcích z polyethylen tereftalátu (PET)/hliníku/polyethylenu v krabičkách. Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1213/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>