

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką powlekana (tabletką).

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do <18 lat (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 do <18 lat*

Zalecana dawka produktu Maviret to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg), przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

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

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

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 tygodni	8 tygodni
GT 3	8 tygodni	12 tygodni

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

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

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

#### *Pominięcie przyjęcia dawki*

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

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub nerki*

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

#### *Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Maviret u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Do podawania doustnego.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

### Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

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

### Laktoza

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Możliwy wpływ produktu Maviret na inne produkty lecznicze

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

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

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

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

### Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

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

## Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Maviret

### *Stosowanie z silnymi induktorami P-gp/CYP3A*

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

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

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

### Ustalone i inne potencjalne interakcje z produktami leczniczymi

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

**Tabela 3. Interakcje między produktem Maviret a innymi produktami leczniczymi**

Produkt leczniczy (obszar terapeutyczny)/możliwy mechanizm interakcji	Wpływ na stężenia produktów leczniczych	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Komentarz kliniczny
<b>ANTAGONISCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II</b>					
Losartan 50 mg pojedyncza dawka	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	$\uparrow$ losartan kwas karboksylowy	2,18 (1,88, 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Walsartan 80 mg pojedyncza dawka (Hamowanie OATP1B1/3)	$\uparrow$ walsartan	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>					
Digoksyna 0,5 mg pojedyncza dawka (Hamowanie P-gp)	$\uparrow$ digoksyna	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie terapeutycznego stężenia digoksyny.
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>					
Eteksylan dabigatranu 150 mg dawka pojedyncza	$\uparrow$ dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane

(Hamowanie P-gp)					(patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWDROGAWKOWE</b>					
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę  (Indukcja P-gp/CYP3A)	↓ glekaprewir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zmniejszenia leczniczego działania produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
	↓ pibrentaswir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fentytoina, fenobarbital, prymidon	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				
<b>LEKI PRZECIWMYKOBACTERIOM</b>					
Ryfampicyna 600 mg dawka pojedyncza  (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ glekaprewir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
	↔ pibrentaswir	↔	↔	--	
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę <sup>a</sup>  (Indukcja P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glekaprewir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentaswir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
<b>PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE ETYNYLOESTRADIOL</b>					
Etynyloestradiol (EE)/ norgestymat 35 µg/250 µg raz na dobę	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Jednoczesne podawanie produktu Maviret z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkt 4.3). Nie jest konieczne dostosowanie dawki, gdy lewonorgestrel, noretyndron lub norgestymat stosowane są jako progestagen o działaniu antykoncepcyjnym.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/lewonorgestrel 20 µg/100 µg raz na dobę	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>					
Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Indukcja P-gp/CYP3A)	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ glekaprewir i ↓ pibrentaswir				Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia działania leczniczego produktu Maviret i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE NA HIV</b>					
Atazanawir + rytonawir 300/100 mg raz na dobę <sup>b</sup>	↑ glekaprewir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Jednoczesne podawanie z atazanawirem jest przeciwwskazane ze
	↑ pibrentaswir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	

					względu na ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkt 4.3).
Darunawir + rytonawir 800/100 mg raz na dobę	↑ glekaprewir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem.
	↔ pibrentaswir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efawirenz/emtrycytabina/ fumarany dizoproksylu tenofowiru 600/200/300 mg raz na dobę	↑ tenofowir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Jednoczesne podawanie z efawirenzem może prowadzić do zmniejszenia działania leczniczego produktu Maviret i nie jest zalecane. Nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji z fumaranem dizoproksylu tenofowiru.
	W ramach tego badania bezpośrednio nie określono ilościowo działania efawirenzu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na glekaprewir i pibrentaswir, ale narażenie na glekaprewir i pibrentaswir było istotnie mniejsze niż w historycznych grupach kontrolnych.				
Elwitegrawir/kobicystat/ emtrycytabina/alafenamid tenofowiru  (Hamowanie P-gp, BCRP i OATP przez kobicystat, hamowanie OATP przez elwitegrawir)	↔ tenofowir	↔	↔	↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ glekaprewir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentaswir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	↑ glekaprewir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania.
	↑ pibrentaswir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę  (Hamowanie UGT1A1)	↑ raltegrawir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE PRZECIWHCV</b>					
Sofosbuwir 400 mg dawka pojedyncza  (Hamowanie P-gp/BCRP)	↑ sofosbuwir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA</b>					
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę  (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorwastatyna	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Jednoczesne podawanie z atorwastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Symwastatyna 5 mg raz na dobę	↑ symwastatyna	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
(Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ kwas symwastatyny	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lowastatyna	↑ lowastatyna	↔	1,70	--	Jednoczesne



10 mg raz na dobę  (Hamowanie OATP1B1/3, P-gp, BCRP)			(1,40, 2,06)		podawanie nie jest zalecane. W razie stosowania, dawka lowastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a pacjentów należy monitorować.
	↑ kwas lowastatyny	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Prawastatyna 10 mg raz na dobę  (Hamowanie OATP1B1/3)	↑ prawastatyna	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka prawastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, a dawka rozuwastatyny nie powinna przekraczać 5 mg na dobę.
Rozuwastatyna 5 mg raz na dobę  (Hamowanie OATP1B1/3, BCRP)	↑ rozuwastatyna	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluwastatyna, Pitawastatyna	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ fluwastatyna i ↑ pitawastatyna				Prawdopodobne są interakcje z fluwastatyną i pitawastatyną. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu. Zaleca się małą dawkę statyny w czasie rozpoczynania leczenia lekiem z grupy DAA.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>					
Cyklosporyna 100 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir <sup>c</sup>	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Nie zaleca się stosowania produktu Maviret u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie cyklosporyny w stałych dawkach > 100 mg na dobę. Jeśli nie można uniknąć takiego stosowania w skojarzeniu, można rozważyć stosowanie, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i prowadzone jest ścisłe monitorowanie kliniczne.
	↑ pibrentaswir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Cyklosporyna 400 mg dawka pojedyncza	↑ glekaprewir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Nie zaleca się stosowania produktu Maviret u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie cyklosporyny w stałych dawkach > 100 mg na dobę. Jeśli nie można uniknąć takiego stosowania w skojarzeniu, można rozważyć stosowanie, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i prowadzone jest ścisłe monitorowanie kliniczne.
	↑ pibrentaswir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg dawka pojedyncza	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Maviret w skojarzeniu z takrolimusem.
	↔ glekaprewir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaswir	↔	↔	↔	

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

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

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

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Maviret u leczonych przez 8, 12 lub 16 tygodni pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) dokonano na podstawie rejestracyjnych badań fazy II i III w przybliżeniu u 2 300 uczestników. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 10\%$ ) były bóle głowy i uczucie zmęczenia. Ciężkie działania niepożądane (przemijający napad niedokrwienności) wystąpiły u mniej niż 0,1% uczestników leczonych produktem Maviret. Odsetek uczestników leczonych produktem Maviret, którzy ostatecznie zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,1%. Ogólnie, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u uczestników z marskością wątroby były porównywalne do obserwowanych u uczestników bez marskości wątroby.

### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

Następujące działania niepożądane stwierdzono u pacjentów leczonych produktem Maviret. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Biegunka, nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Nieznana	Świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Często	Astenia

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

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

*Działania niepożądane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką*

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

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

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

*Dzieci i młodzież*

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

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP57 glekaprewir i pibrentaswir

#### Mechanizm działania

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

#### *Glekaprewir*

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

#### *Pibrentaswir*

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

#### Aktywność przeciw wirusowa

Wartości  $EC_{50}$  glekaprewiru i pibrentaswiru wobec pełnej długości lub chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w Tabeli 5.

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

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

NA (*ang.* not available)=niedostępne

Aktywność glekaprewiru *in vitro* badano również w teście biochemicznym uzyskując podobnie małe wartości IC<sub>50</sub> wobec różnych genotypów.

Wartości EC<sub>50</sub> glekaprewiru i pibrentaswiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS3 lub NS5A z izolatów klinicznych przedstawiono w Tabeli 6.

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

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

NA (*ang.* not available)=niedostępne

### Oporność

#### *W hodowli komórkowej*

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

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

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

#### *W badaniach klinicznych*

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

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

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

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

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

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

U 10 z 113 pacjentów leczonych produktem Maviret w badaniu MAGELLAN-1 przez 12 lub 16 tygodni wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

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

### Wpływ początkowego polimorfizmu aminokwasów HCV na odpowiedź na leczenie

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

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

*Genotyp 3.* U pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia (n=309) początkowe polimorfizmy w NS5A (w tym Y93H) lub NS3 nie miały istotnego wpływu na wyniki leczenia. Wszyscy (15/15) pacjenci z początkowo stwierdzonym polimorfizmem Y93H oraz 75% (15/20) pacjentów z A30K w NS5A osiągnęło SVR12. Ogółem w punkcie początkowym, odsetek występowania A30K i Y93H wynosił odpowiednio 6,5% i 4,9%. Ze względu na niewielką częstość występowania A30K (1,6%, 2/128) lub Y93H (3,9%, 5/128), możliwość oceny wpływu początkowych polimorfizmów w NS5A u uprzednio nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i pacjentów uprzednio leczonych była ograniczona.

### Oporność krzyżowa

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Genotyp (GT)	Badanie kliniczne	Schemat badania
<b>Pacjenci TN i PRS-TE bez marskości wątroby</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret przez 8 tygodni (n=351) lub 12 tygodni (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret przez 8 tygodni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) lub placebo (n=100) przez 12 tygodni
	SURVEYOR-2 <sup>p</sup>	Maviret przez 8 tygodni (n=199) lub 12 tygodni (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret przez 8 tygodni (n=157) lub 12 tygodni (n=233) Sofosbuwir + daklataswir przez 12 tygodni (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret przez 8 tygodni (wyłącznie TN, n=29) lub 12 tygodni (n=76) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret przez 12 tygodni (n=121)



	SURVEYOR-1	Maviret przez 12 tygodni (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret przez 8 tygodni (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret przez 8 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=356) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=6)
<b>Pacjenci TN i PRS-TE z marskością wątroby</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret przez 12 tygodni (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret przez 12 tygodni (wyłącznie TN, n=64) lub 16 tygodni (wyłącznie TE, n=51)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret przez 12 tygodni (GT1, 2, 4, 5 i 6 i GT3 TN) (n=157) lub 16 tygodni (GT3, wyłącznie TE) (n=3)
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	Maviret przez 8 tygodni (n=280) (wyłącznie TN)
<b>Pacjenci z PChN stadium 3b, 4 i 5 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret przez 12 tygodni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret przez 8 tygodni (n=84) lub 12 tygodni (n=13) lub 16 tygodni (n=4)
<b>Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorem NS5A i (lub) IP z marskością wątroby lub bez marskości wątroby</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret przez 12 tygodni (n=66) lub 16 tygodni (n=47)
<b>Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret przez 8 tygodni (n=137) lub 12 tygodni (n=16)
<b>Pacjenci z przeszczepioną wątrobą lub nerką</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret przez 12 tygodni (n=100)
<b>Młodzież (w wieku od 12 do &lt;18 lat)</b>		
GT1-6	DORA (część 1)	Maviret przez 8 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=3)

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

- W tym 33 pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1.
- GT2 z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=54) lub 12 tygodni (n=25); GT2 z części 4 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=145).
- GT3 bez marskości wątroby, z części 1 i 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 8 tygodni (n=29) lub 12 tygodni (n=54); GT3 bez marskości wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=22) lub 16 tygodni (n=22).
- GT3 z marskością wątroby, z części 2 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=24) lub 16 tygodni (n=4); GT3 z marskością wątroby, z części 3 SURVEYOR-2 - Maviret przez 12 tygodni (n=40) lub 16 tygodni (n=47).
- GT1, 4 z części 1 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=22); GT1, 4 z części 2 MAGELLAN-1 - Maviret przez 12 tygodni (n=44) lub 16 tygodni (n=47).
- VOYAGE-1 i VOYAGE-2 były azjatyckimi badaniami regionalnymi.

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

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

U 2 409 uczestników badań z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby), którzy byli uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, mediana wieku wynosiła 53 lata (zakres: 19 do 88); 73,3% nie było uprzednio leczonych; 26,7% było uprzednio leczonych skojarzeniem składającym się z sofosbuwiru, rybawiryny i (lub) peginterferonu; 40,3% miało zakażenie HCV o genotypie 1; 19,8% - HCV o genotypie 2; 27,8% - HCV o genotypie 3; 8,1% - HCV o genotypie 4; 3,4% - HCV o genotypie 5-6; 13,1% było w wieku  $\geq$  65 lat; mężczyźni stanowili 56,6%; 6,2% było rasy czarnej; 12,3% miało marskość wątroby; 4,3% miało ciężkie zaburzenie czynności nerek lub schyłkową chorobę nerek;

20,0% miało wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 7,7% było jednocześnie zakażonych wirusem HIV-1, a mediana początkowego miana RNA HCV wynosiła 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

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

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby</b>					
8 tygodni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>					
VF w czasie leczenia	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Nawrót <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Inne <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 u pacjentów z marskością wątroby</b>					
12 tygodni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
8 tygodni	97,4% (225/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
<b>Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>					
VF w czasie leczenia	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Nawrót <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Inne <sup>d</sup>	2,3% (6/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF (ang. virologic failure) = niepowodzenie wirusologiczne

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

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

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

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

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

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

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

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

Ogólny odsetek SVR12 wynosił 97,9% (274/280). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne.

### Pacjenci z zakażeniem wirusem o genotypie 3

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

ENDURANCE-3 było częściowo randomizowanym, otwartym, kontrolowanym substancją aktywną badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów. Uczestnikom badania przydzielono losowo (2:1) leczenie produktem Maviret przez 12 tygodni lub leczenie skojarzone sofosbuwirem i daklataswirem przez 12 tygodni. Następnie, badanie zawierało trzecie ramię (nierandomizowane), w którym stosowano produkt Maviret przez 8 tygodni. SURVEYOR-2, część 3 było otwartym badaniem, w którym uprzednio leczonym pacjentom bez marskości wątroby losowo przydzielano leczenie przez 12 tygodni lub przez 16 tygodni. Ponadto, badanie oceniało skuteczność produktu Maviret u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i zakażeniem wirusem o genotypie 3 w dwóch dedykowanych ramionach leczenia, w których stosowano leczenie przez 12 tygodni (wyłącznie uprzednio nieleczeni pacjenci) i przez 16 tygodni (wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci). Spośród uprzednio leczonych pacjentów, u 46% (42/91) nieskuteczne było leczenie stosowanym uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir.

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

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

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

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

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

**Tabela 10. SVR12 u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 3 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanej czasie trwania (SURVEYOR-2 część 3)**

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

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

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

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

#### *Pacjenci z zakażeniem genotypem 3b*

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

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

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

Wśród pacjentów, uprzednio nieleczonych (TN) lub leczonych stosowanymi w skojarzeniu interferonem, peginterferonem, rybawiryną oraz (lub) sofosbuwirem (TE-PRS), którzy otrzymali leczenie o zalecanej czasie trwania, ogółem 97,5% (1 252/1 284) osiągnęło SVR12, zaś

niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,3% (4/1 284), a do nawrotu po leczeniu doszło u 0,9% (11/1 262).

Spośród pacjentów z grupy TN lub TE-PRS z wyrównaną marskością wątroby, którzy otrzymali leczenie o zalecanej długości trwania, SVR12 osiągnęło 97,0% (288/297) (wśród nich, SVR12 osiągnęło 98,0% [192/196] pacjentów z grupy TN), zaś niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia wystąpiło u 0,7% (2/297), a do nawrotu po leczeniu doszło u 1,0% (3/289).

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

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

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

#### *Badanie kliniczne u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką*

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

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

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

#### *Badanie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Maviret zawierającego glekaprewir i pibrentaswir w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do poniżej 12 lat w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne składników produktu Maviret przedstawiono w Tabeli 11.

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

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

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

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

- c. Podanie dawki pojedynczej [<sup>14</sup>C]glekaprewiru lub [<sup>14</sup>C]pibrentaswiru w badaniach wyznaczania bilansu masy.
- d. Metabolity oksydacyjne lub ich produkty uboczne stanowiły 26% dawki radioaktywnej. W osoczu nie stwierdzono metabolitów glekaprewiru.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C bez marskości wątroby, po 3 dniach stosowania w monoterapii glekaprewiru w dawce 300 mg na dobę (N=6) lub pibrentaswiru w dawce 120 mg na dobę (N=8), wartości AUC<sub>24</sub> (średnia geometryczna) wynosiły 13 600 ng·h/ml dla glekaprewiru oraz 459 ng·h/ml dla pibrentaswiru.

Oszacowanie parametrów farmakokinetycznych przy użyciu farmakokinetycznych modeli populacyjnych zawiera wewnętrzną niepewność wynikającą z nieliniowości dawki i interakcji krzyżowej pomiędzy glekaprewirem i pibrentaswirem. Na podstawie farmakokinetycznych modeli populacyjnych dla produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, wartości AUC<sub>24</sub> w stanie stacjonarnym dla glekaprewiru i pibrentaswiru wynosiły odpowiednio 4 800 ng·h/ml i 1 430 ng·h/ml u osób bez marskości wątroby (N=1804) oraz odpowiednio 10 500 ng·h/ml i 1 530 ng·h/ml u osób z marskością wątroby (N=280). W porównaniu do zdrowych osób (N=230), estymacja wartości AUC<sub>24,ss</sub> była podobna (różnica 10%) dla glekaprewiru i 34% niższa dla pibrentaswiru, u pacjentów bez marskości zakażonych HCV.

### Liniowość lub nieliniowość

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

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

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

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### *Rasa lub pochodzenie etniczne*

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

#### *Płeć lub masa ciała*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Maviret u młodzieży w wieku 12 lat i starszej. Narażenie na glekaprewir i pibrentaswir u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat było porównywalne do narażenia u dorosłych z badań 2 i 3 fazy. Nie określono farmakokinetyki glekaprewiru i pibrentaswiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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



działania na karmione młode.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Kopowidon (typ K28)  
Witaminy E ( tokoferolu) makrogolobursztynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Glikolu propylenowego monokaprylan (typ II)  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu stearylofumaran

Otoczka:

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1213/001

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2019

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