

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg glecaprevir és 40 mg pibrentaszvir filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

7,48 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszínű, hosszúkás, domború 18,8 mm × 10,0 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „NXT” mélynyomású felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Maviret a krónikus hepatitis C vírus (HCV) fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Maviret-kezelést a hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és monitoroznia.

Adagolás

A Maviret ajánlott dózisa 300 mg/120 mg (három 100 mg/40 mg-os tablettát) *per os*, naponta egyszer, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

A Maviret terápia javasolt kezelési időtartama 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, kompenzált májbetegségben (cirrhosisal vagy anélkül) szenvedő betegeknél, az 1. és 2. táblázatban található.

1. táblázat: A Maviret-kezelés javasolt időtartama előzetesen HCV-kezelésben nem részesült betegeknél

Genotípus	A kezelés ajánlott időtartama	
	Cirrrosis nélkül	Cirrrosissal
Minden HCV genotípus	8 hét	12 hét

2. táblázat: A Maviret-kezelés javasolt időtartama olyan betegek részére, akiknél az előzetes peginterferon + ribavirin +/- szofoszbuvir vagy szofoszbuvir + ribavirin kezelés sikertelen volt

Genotípus	A kezelés ajánlott időtartama	
	Cirrrosis nélkül	Cirrosissal
GT 1, 2, 4-6	8 hét	12 hét
GT 3	16 hét	16 hét

Olyan betegeknél, akiknél az előzetes NS3/4A és/vagy az NS5A-inhibitor terápia sikertelen volt, lásd 4.4 pont.

Kimaradt adag

Amennyiben kimarad a Maviret egy adagja, az előírt dózist az eredeti bevétel idejét követő 18 órán belül be lehet venni. Ha több mint 18 óra eltelt a Maviret szokásos bevételi időpontjától számítva, a kimaradt dózist **nem** szabad bevenni, és a betegnek a következő dózist a szokásos adagolási rend szerint kell bevennie. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne vegyenek be dupla adagot.

Ha a bevételt követő három órán belül hányás lép fel, egy további adag Maviret-et kell bevenni. Ha a hányás a bevételtől számított több mint 3 órával később lépett fel, nem szükséges még egy dózis Maviret-et bevenni.

Idősek

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására idős betegeknél (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására bármilyen fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium). A Maviret nem ajánlott közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeknél és kontraindikált súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 és 5.2 pont).

Máj- vagy vesetranszplantált betegek

A máj- vagy vesetranszplantált, cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegeknél 12 hetes Maviret-kezelési időtartamot állapítottak meg és javasolnak (lásd 5.1 pont). Megfontolandó a 16 hetes kezelési időtartam olyan 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél, akik korábban peginterferon + ribavirin +/- szofoszbuvir, vagy szofoszbuvir + ribavirin kezelésben részesültek.

HIV-1 társfertőzött betegek

Kövesse az 1 és 2. táblázat adagolási javaslatait. A HIV-ellenes antivirális szerekre vonatkozó adagolási javaslatokat lásd a 4.5 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Maviret biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeket utasítani kell, hogy a tablettákat egészben nyeljék le étkezés közben, ne rágják el, ne zúzzák vagy törjék össze, mivel ezek befolyásolhatják a hatóanyagok biohasznosulását (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegek (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pontokat).

Egyidejű alkalmazás atazanavirt tartalmazó készítményekkel, illetve atorvasztatin-, szimvasztatin-, dagibatrántexilát-, etinilösztadiol-tartalmú készítményekkel, erős P-gp és CYP3A induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), fenobartbitál, fenitoin és primidon) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis B vírus reaktiválódás

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Májkárosodás

A Maviret nem ajánlott a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B stádium), és kontraindikált súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) alkalmazni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

NS5A és/vagy NS3/4A-inhibitort tartalmazó terápiával korábban sikertelenül kezelt betegek

A MAGELLAN-1 vizsgálatban értékelték olyan 1-es genotípusú (és nagyon korlátozott számú 4-es genotípusú) HCV fertőzött betegeket, akik kezelésének korábbi sikertelensége glecaprevir/pibrentaszvirral szembeni rezisztenciára utalhat (lásd 5.1 pont). A sikertelenség kockázata, a várakozásoknak megfelelően, a mindkét gyógyszer-csoportnak kitett betegeknél volt a legmagasabb. Nem igazoltak a sikertelenség kockázatára prediktív rezisztencia algoritmust a kezelés kezdetén fennálló rezisztencia értéknél. A MAGELLAN-1 vizsgálatban a glecaprevir/pibrentaszvirral való ismételt kezelés sikertelenségét mutató betegeknél az általános megállapítás a halmozódó, mindkét csoportra érvényes rezisztencia volt. A 2-, 3-, 5- és 6-os genotípussal fertőzött betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre ismételt kezelési adat. A Maviret nem ajánlott olyan betegek újbóli kezelésére, akiket korábban NS3/4A és/vagy NS5A inhibitorokkal kezeltek.

Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások

Az együttadás számos gyógyszerrel nem ajánlott, a 4.5 pontban található részletes leírás alapján.

Laktóz

A Maviret laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a készítményt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Maviret egyéb gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatása

A glecaprevir és a pibrentasvir a P-glikoprotein (P-gp), az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) és a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1/3 inhibitorai. A Maviret egyidejű alkalmazása növelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, melyek a P-gp szubsztrátjai (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin), a BCRP szubsztrátjai (pl. rozuvasztatin) vagy az OATP1B1/3 szubsztrátjai (pl. atorvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin). A specifikus ajánlást P-gp, a BCRP, és OATP1B1/3 szenzitív szubsztrátjaival való kölcsönhatásokra lásd a 3. táblázatban. Egyéb P-gp, a BCRP, vagy OATP1B1/3 szubsztrátokkal való együttadás esetén dózismódosításra lehet szükség.

A glecaprevir és a pibrentasvir a citokróm P450 (CYP) 3A és uridin glükuronoziltranszferáz (UGT) 1A1 enzimek gyenge gátlószerei *in vivo*. A Maviret-tel való egyidejű alkalmazás során nem figyelték meg a CYP3A (midazolám, felodipin) vagy UGT1A1 (raltegravir) szenzitív szubsztrátjainak klinikailag jelentős expozíció-növekedését.

A glecaprevir és a pibrentasvir egyaránt gátolja a epesó export pumpa (BSEP) működését *in vivo*.

Nem várható jelentős enzimgátlás a CYP1A2, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, az UGT1A6, az UGT1A9, az UGT1A4, az UGT2B7, az OCT1, az OCT2, az OAT1, az OAT3, a MATE1 vagy a MATE2K esetében.

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a Maviret-kezelés során változhat a májfunkció, az INR (International Normalized Ratio) érték szoros monitorozása javasolt.

Más gyógyszerek potenciális hatása a Maviret-re

Erős P-gp/ CYP3A induktorok

Azok a gyógyszerek, melyek erős P-gp és CYP3A induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, lyukaslevelű orbáncfű (*Hypreicum perforatum*), fenobarbitál, fenitoin és primidon), jelentős mértékben csökkenthetik a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációját, amely a Maviret terápiás hatásának csökkenéséhez, vagy a virológiai válasz elmaradásához vezethet. Ezeknek a gyógyszereknek a Maviret-tel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A Maviret együttadása közepesen erős P-gp/CYP3A induktorokkal (pl. oxkarbazepin, eszlikarbazepin, lumakaftor, krizotinib) csökkentheti a glecaprevir/pibrentasvir plazmakoncentrációját. Ezeknek a gyógyszereknek a Maviret-tel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A glecaprevir és a pibrentasvir a P-gp és/vagy BCRP efflux transzporterek szubsztrátjai. A glecaprevir az OATP1B1/3 hepatikus uptake transzporter szubsztrátja is. A Maviret egyidejű alkalmazása P-gp és BCRP gátló gyógyszerekkel (pl. ciklosporin, kobicisztát, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) lassíthatja a glecaprevir és a pibrentasvir eliminációját, ezáltal növeli a vírusellenes szerek plazmakoncentrációját. Az OATP1B1/3 gátlószerei (pl. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) növeli a glecaprevir szisztémás koncentrációját.

Igazolt és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások

A 3. táblázat bemutatja a legkisebb négyzetek átlaga arányának (90%-os konfidencia intervallum melletti) hatását a Maviret-re és néhány gyakori, egyidejűleg szedett gyógyszerre. A nyíl iránya

mutatja az expozíció változását (C_{max} , AUC-érték és C_{min}) a glecaprevir, a pibrentaszvir és az egyidejűleg szedett gyógyszer tekintetében (\uparrow = 25%-nál nagyobb növekedés, \downarrow = 20%-nál nagyobb csökkenés, \leftrightarrow = nincs változás (egyenlő vagy a változás kevesebb mint 20% csökkenés vagy kevesebb mint 25% növekedés)). A lista nem kizárólagos.

3. táblázat: A Maviret és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás

Gyógyszer terápiás területenként / kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintjére gyakorolt hatás	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
ANGIOTENZIN-II RECEPTOR BLOKKOLÓK					
lozartán 50 mg egyszeri dózis	\uparrow lozartán	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nincs szükség dózismódosításra.
	\uparrow lozartán-karboxilsav	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
valzartán 80 mg egyszeri dózis (OATP1B1/3 gátlás)	\uparrow valzartán	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nincs szükség dózismódosításra.
ANTIARRITMIÁS SZEREK					
digoxin 0,5 mg egyszeri dózis (P-gp gátlás)	\uparrow digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Óvatosság és a szérum digoxinszintek monitorozása javasolt.
ANTIKOAGULÁNS SZEREK					
dabigatrán-etexilát 150 mg egyszeri dózis (P-gp gátlás)	\uparrow dabigatrán	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTI-KONVULZÍV SZEREK					
karbamazepin 200 mg naponta kétszer (P-gp/CYP3A indukció)	\downarrow glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Az egyidejű alkalmazás a Maviret csökkent terápiás hatásához vezethet, és ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	\downarrow pibrentaszvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
fenitoin, fenobarbitál, primidon	Nem vizsgálták. Várhatóan: \downarrow glecaprevir és \downarrow pibrentaszvir				
MYCOBAKTÉRIUM ELLENI SZEREK					
rifampicin 600 mg egyszeri dózis (OATP1B1/3 gátlás)	\uparrow glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	\leftrightarrow pibrentaszvir	\leftrightarrow	\leftrightarrow	--	
rifampicin 600 mg egyszeri dózis ^a (P-gp/BCRP /CYP3A indukció)	\downarrow glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	\downarrow pibrentaszvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	

Gyógyszer terápiás területenként / kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintjére gyakorolt hatás	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
ETINILÖSZTRADIOL TARTALMÚ SZEREK					
etinilösztadiol/ norgesztimát 35 µg/250 µg naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Az ALT-szint emelkedésének kockázata miatt az etinilösztadiol-tartalmú gyógyszerek egyidejű alkalmazása Maviret-tel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ norelgesztromin	↔	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)	
etinilösztadiol/ levonorgesztrel 20 µg/100 µg naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	Nincs szükség dózismódosításra levonorgesztrellel, noretidronnal vagy a norgesztimáttal, mint progesztagén-típusú fogamzásgátlókkal való egyidejű alkalmazáskor.
	↑ norgesztrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK					
lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indukció)	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ glecaprevir és ↓ pibrentaszvir				Az egyidejű alkalmazás a Maviret csökkent terápiás hatásához vezethet, és ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK					
atazanavir + ritonavir 300/100 mg naponta egyszer ^b	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Az ALT-szint emelkedésének kockázata miatt az atazanavirral való együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ pibrentaszvir	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)	
darunavir + ritonavir 800/100 mg naponta egyszer	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	A darunavirral való együttadás nem javasolt.
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
efavirenz / emtricitabin / tenofovir- dizoproxil-fumarát 600/200/300 mg naponta egyszer	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	A efavirenzzel való együttadás a Maviret csökkent terápiás hatásához vezethet és nem javasolt. Tenofovir-disoproxil-fumaráttal nem várható jelentős klinikai interakció.
	Az efavirenz / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil-fumarát hatását a glecaprevirre és pibrentaszvirre nem számszerűsítették ebben a vizsgálatban, de a glecaprevir és a pibrentaszvir expozíciója jóval alacsonyabb volt, mint a korábbi kontroll értékek.				
elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nincs szükség dózismódosításra.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentaszvir	↔	1,57	1,89	

Gyógyszer terápiás területenként / kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintjére gyakorolt hatás	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
alafenamid (P-gp, BCRP, és OATP gátlás a kobicisztát által, OATP gátlás az elvitegravir által)			(1,39; 1,76)	(1,63; 2,19)	
lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Az egyidejű alkalmazás nem javasolt.
	↑ pibrentaszvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
raltegravir 400 mg naponta kétszer (UGT1A1 gátlás)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nincs szükség dózismódosításra.
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK					
szofoszbuvir 400 mg naponta egyszer (P-gp/BCRP gátlás)	↑ szofoszbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nincs szükség dózismódosításra.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	↔	
HMG CoA REDUKTÁZ INHIBITOROK					
atorvasztatin 10 mg naponta egyszer (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A gátlás)	↑ atorvasztatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Atorvasztatinnal és szimvasztatinnal való egyidejű alkalmazás kontraindikált (lásd 4.3 pont).
szimvasztatin 5 mg naponta egyszer (OATP1B1/3, P-gp, BCRP gátlás)	↑ szimvasztatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ szimvasztatin savi forma	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
lovasztatin 10 mg naponta egyszer (OATP1B1/3, P-gp, BCRP gátlás)	↑ lovasztatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Egyidejű alkalmazás nem javasolt. Egyidejű alkalmazás esetén a lovasztatin dózisa ne lépje túl a 20 mg/napi adagot, és a beteget monitorozni kell.
	↑ lovasztatin savi forma	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
pravasztatin 10 mg naponta egyszer (OATP1B1/3 gátlás)	↑ pravasztatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Elővigyázatosság ajánlott. A pravasztatin dózisanak nem szabad túllépnie a napi 20 mg-ot, és a rozuvasztatin dózisanak a napi 5 mg-ot.
rozuvasztatin 5 mg naponta egyszer (OATP1B1/3,	↑ rozuvasztatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	

Gyógyszer terápiás területenként / kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintjére gyakorolt hatás	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
BCRP gátlás)					
fluvasztatin, pitavasztatin	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fluvasztatin és ↑ pitavasztatin				A fluvasztatinnal és pitavasztatinnal történő egyidejű alkalmazás során várhatóan interakciók lépnek fel, és elővigyázatosság szükséges a kombinációk alkalmazása során. A DAA kezelés elkezdésekor a sztatin alacsony dózisa ajánlott.
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK					
ciklosporin 100 mg egyszeri dózis	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	A Maviret alkalmazása nem javasolt stabil ciklosporin-szintet (napi több mint 100 mg) igénylő betegek esetén. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, értékelni kell, hogy az előnyök meghaladják-e a kockázatokat, és szoros monitorozás szükséges.
	↑ pibrentaszvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
ciklosporin 400 mg egyszeri dózis	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentaszvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	

Gyógyszer terápiás területenként / kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintjére gyakorolt hatás	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinikai megjegyzések
takrolimusz 1 mg egyszeri dózis (CYP3A4 and P-gp gátlás)	↑ takrolimusz	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Elővigyázatosság szükséges a takrolimusz és a Maviret kombinációjában történő alkalmazása során. A takrolimusz expozíciójának növekedése várható. Emiatt a takrolimusz terápiás gyógyszer szintjének monitorozása és a takrolimusz adagjának szükség szerinti módosítása javasolt.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTONPUMPA-GÁTLÓK					
omeprazol 20 mg naponta egyszer (gyomor pH érték emelkedés)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nincs szükség dózismódosításra.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (1 órával reggeli előtt)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (este, étkezés nélkül)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
K-VITAMIN ANTAGONISTÁK					
K-vitamin antagonisták	Nem vizsgálták.				Az INR szoros monitorozása szükséges minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre a Maviret-kezelés során előforduló májfunkciós változások miatt van szükség.

DAA= direkt ható antivirális szer

a. A rifampicin glecaprevirre és pibrentasvirra gyakorolt hatása 24 órával az utolsó rifampicin dózis beadását követően.

b. Az atazanavir és ritonavir hatása az első dózis glecaprevirre és pibrentasvirra került jelentésre.

c. Azoknál a HCV-fertőzött, transzplantált betegeknél, akik napi 100 mg (medián) ciklosporint kaptak, a glecaprevir-expozíció a 2,4-szeresére növekedett, azokhoz képest, akik nem kaptak ciklosporint.

További gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat végeztek a következő gyógyszerekkel, melyek nem mutattak klinikailag jelentős kölcsönhatást a Maviret-tel: abakavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, dextrometorfán, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolám,

naloxon, noretindron és egyéb csak progesztogén-tartalmú fogamzásgátló, rilpivirin, tenofovir alafenamid és tolbutamid.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A glecaprevir vagy pibrentaszvir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs, vagy nagyon korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Glecaprevirrel vagy pibrentaszvirral végzett patkány-/egérkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatást reprodukív toxicitás tekintetében. Glecaprevir esetében nyulaknál figyeltek meg anyai toxicitással összefüggő embrio-főtális mortalitást, amely meggátolta a glecaprevir klinikai expozíciójának kiértékelését ebben a fajban (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a Maviret terhesség ideje alatt történő alkalmazása nem javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a glecaprevir és a pibrentaszvir kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinamiai adatok a glecaprevir és a pibrentaszvir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Maviret alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembé véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a glecaprevir és/vagy pibrentaszvir termékenységre gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek nem igazolták a glecaprevir vagy a pibrentaszvir káros hatását a termékenységre tekintetében az ajánlott humán dózisonál nagyobb dózis esetén (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Maviret nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Maviret biztonságosságának értékelése 8, 12 vagy 16 hétig kezelt, kompenzált májbetegségben szenvedő (cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül) betegeknél, fázis II. és fázis III. klinikai vizsgálatokon alapult, melyekben összesen 2300 beteget értékelték. A leggyakrabban jelentett mellékhatások (incidencia $\geq 10\%$) a fejfájás és a fáradtság volt. A Maviret-tel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő súlyos mellékhatás (tranzis ischaemiás attack). Azoknak a Maviret-tel kezelt betegeknek az aránya, akik mellékhatások miatt véglegesen abbahagyták a kezelést, 0,1% volt. A mellékhatások típusa és súlyossága összességében hasonló volt a cirrhosisos és nem cirrhosisos betegeknél.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat a Maviret-tel kezelt betegek esetében észlelt mellékhatásokat tartalmazza. A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban. A gyakoriságok az alábbiak szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: A Maviret-kezelés során azonosított mellékhatások

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hasmenés, hányinger
<i>Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	asthenia

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Mellékhatások súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is
A Maviret biztonságosságát 104, krónikus vesebetegségben szenvedő (4 vagy 5. stádium, beleértve a dializált betegeket is) és a HCV-fertőzés 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6. genotípusába tartozó, kompenzált májkárosodásban (cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül) szenvedő beteg eredményei alapján értékelték (EXPEDITION-4). A leggyakoribb mellékhatás a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek között a viszketés (17%) és a fáradtság (12%) volt.

Mellékhatások a máj- vagy vesetranszplantált betegeknél

A Maviret biztonságosságát 100, máj- vagy vesetranszplantált, a krónikus HCV-fertőzés 1-es, 2-es, 3-as, 4-es vagy 6-os genotípusával fertőzött, nem cirrhotikus recipiens eredményei alapján értékelték (MAGELLAN-2). Az összesített biztonságossági profil a transzplantált recipienseknél hasonló volt a fázis II és fázis III vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyelttel. A Maviret-tel 12 hétig kezelt betegek legalább 5%-ánál megfigyelt mellékhatások a fejfájás (17%), fáradtság (16%) hányinger (8%) és bőrviszketés (7%) voltak.

Biztonságosság HCV/HIV-1 társfertőzött betegeknél

A HCV/HIV-1 társfertőzött betegek összesített biztonságossági profilja (ENDURANCE-1 és ENDURANCE -2 vizsgálatok) hasonló volt a csak HCV fertőzésben szenvedő betegeknél megfigyelthez.

A szérumbilirubinszint emelkedése

Az összbilirubinszint normál érték felső határához (ULN) képest legalább kétszeresére történő emelkedését figyelték meg a Maviret-et szedő betegek 1,3%-ánál, a bilirubintranszporterek és metabolizmus glecaprevir-mediált gátlása miatt. A bilirubinszint tünetmentes és átmeneti emelkedése jellemzően a kezelés korai szakaszában fordult elő. A bilirubinszint emelkedése többnyire indirekt volt, és nem állt összefüggésben az ALT-szint emelkedéssel. Direkt hiperbilirubinaemiát az esetek 0,3%-ában jelentettek.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket megkérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legmagasabb dokumentált, egészséges önkéntesnél alkalmazott dózis glecaprevirből 1200 mg volt naponta egyszer 7 napig, pibrentaszvirból 600 mg naponta egyszer 10 napig. Tünettelen nem járó szérumbilirubinszint emelkedést ($>5 \times \text{ULN}$) figyeltek meg a 70 egészséges önkéntes közül egyénél, többszöri dózis glecaprevir (700 vagy 800 mg) napi egyszeri, hét napig történő adagolása során. Túlادagolás esetén ajánlott a betegnél a toxicitásra utaló jelek és tünetek monitorozása (lásd 4.8 pont). A megfelelő

tüneti kezelést azonnal meg kell kezdeni. A glecaprevir és a pibrentaszvir nem távolítható el jelentős mértékben hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Direkt hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AP57 glecaprevir és pibrentaszvir

Hatásmechanizmus

A Maviret két pángenotípusos direkt ható antivirális hatóanyag, a glecaprevir (NS3/4A inhibitor) és a pibrentaszvir (NS5A inhibitor) fix dózisu kombinációja, mely több ponton támadja a HCV vírus életciklusát.

Glecaprevir

A glecaprevir a HCV NS3/4A proteáz pángenotípusos inhibitora, amely a HCV által kódolt poliprotein (NS3, NS4A, NS4B, NS5A és NS5B fehérjék érett formájává történő) proteolitikus hasításához szükséges, és elengedhetetlen a vírusreplikációhoz.

Pibrentaszvir

A pibrentaszvir a HCV NS5A pángenotípusos inhibitora, amely elengedhetetlen a virális RNS replikációhoz és a virionok összeépüléséhez. A pibrentaszvir hatásmechanizmusát sejtkultúra antivirális aktivitás és gyógyszer-rezisztencia vizsgálatok alapján jellemezték.

Antivirális aktivitás

A laboratóriumi törzsekből származó, NS3 vagy NS5A szekvenciákat kódoló, teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a glecaprevir és a pibrentaszvir EC_{50} (50%-ban hatásos koncentráció) értékei az 5. táblázatban szerepelnek.

5. táblázat: A glecaprevir és pibrentaszvir HCV 1-6 genotípusú replikon sejtvonalak elleni aktivitása

HCV altípus	Glecaprevir EC_{50} , nM	Pibrentaszvir 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: nincs adat

A glecaprevir *in vitro* aktivitását biokémiai vizsgálattal is vizsgálták, az egyes genotípusoknál hasonlóan alacsony IC_{50} -értéket mutatott.

A glecaprevirnek és a pibrentaszvirnak a klinikai izolátumokból származó, NS3 vagy NS5A szekvenciákat kódoló kiméra replikonok elleni EC_{50} -értékeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: A glecaprevir és pibrentaszvir aktivitása 1-6 genotípusú HCV-vel fertőzött klinikai izolátumokból származó NS3-t vagy NS5A-t hordozó tranziens replikonok elleni aktivitása

HCV altípus	Glecaprevir		Pibrentaszvir	
	Klinikai izolátumok száma	Átlagos glecaprevir EC ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Átlagos pibrentaszvir EC ₅₀ , nM (tartomány)
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: nincs adat

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A sejtkultúrában szelektált vagy az inhibitor-család szemponjából fontos NS3 vagy NS5A aminosav-szubsztitúciókat fenotípusosan jellemezték a replikonokban.

A HCV protáz inhibitor családnál fontos, az NS3-ban a 36-os, 43-as, 54-es, 55-ös, 56-os, 155-ös, 166-os vagy 170-es pozícióban bekövetkezett szubsztitúciók nincsenek hatással a glecaprevir aktivitásra. Az NS3-ban a 168-as pozícióban történő aminosav-szubsztitúciónak nincs hatása a 2-es genotípusban, míg egyes szubsztitúciók a 168-as pozícióban a glecaprevir-érzékenység legfeljebb 55-szörös csökkenését eredményezték (1, 3 és 4 genotípusnál), vagy > 100-szoros mértékben csökkentették az érzékenységet (6-os genotípusnál). Egyes szubsztitúciók a 156-as pozícióban > 100-szoros mértékben csökkentették a glecaprevir-érzékenységet (1-4 genotípusnál). A 80-as aminosav pozícióban bekövetkezett szubsztitúció nem csökkentette a glecaprevir-érzékenységet, kivéve a Q80R a 3a genotípusnál, ami 21—szoros mértékben csökkentette a glecaprevirrel szembeni érzékenységet.

Az NSA inhibitor családnál fontos, az NS5A-ban a 24-es, 28-as, 30-as, 31-es, 58-as, 92-es vagy 93-as pozícióban bekövetkező egyszeres aminosav-szubsztitúció nem befolyásolta a pibrentaszvir aktivitást az 1-6 genotípusnál. Kifejezetten a 3a genotípusban az A30K vagy Y93H nem volt hatással a pibrentaszvir aktivitására. Az 1a és 3a genotípusok esetén a szubsztitúciók bizonyos kombinációja (pl. A30K+Y93H a 3a genotípusnál) csökkentette a pibrentaszvirral szembeni érzékenységet.

Klinikai vizsgálatok

Korábban nem kezelt, és korábban peginterferonnal (pegIFN), ribavirinnel (RBV), és/vagy szofosbuvirral kezelt, cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegeknel végzett vizsgálatok

Fázis II. és fázis III. klinikai vizsgálatokban 8, 12 vagy 16 héten át Maviret-tel kezelt, hozzávetőlegesen 2300 beteg közül 22 betegnél tapasztaltak virológiai sikertelenséget (ketten 1-es genotípussal, ketten 2-es genotípussal és tizennyolcan 3-as genotípussal fertőzöttek).

A két 1-es genotípussal fertőzött beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, az egyik betegben a kezelés hatására az NS3-ban A156V és az NS5A-ban Q30R/L31M/H58D szubsztitúció, a másik betegben az NS5A-ban Q30R/H58D alakult ki (míg az Y93N jelen volt a kezelés kezdetén és a kezelést követően).

A két 2-es genotípussal fertőzött betegnél nem figyeltek meg a kezelés hatására kialakuló szubsztitúciót az NS3-ban vagy NS5A-ban (M31 polimorfizmus az NS5A-ban mindkét betegben jelen volt a kezelés kezdetén és a kezelést követően).

A tizenhét, 8, 12 vagy 16 hétig Maviret-tel kezelt, 3-as genotípussal fertőzött beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, tizenegynél a kezelés hatására az NS3-ban kialakult Y56H/N, Q80K/R, A156G vagy Q168L/R szubsztitúciót figyeltek meg. Öt betegnél az A166S vagy Q168R jelen volt a kezelés kezdetén és a kezelést követően. A kezelés hatására az NS5A-ban kialakult M28G, A30G/K, L31F, P58T vagy Y93H szubsztitúciót figyeltek meg 16 betegnél, és 13 betegnél volt jelen az A30K (n = 9) vagy Y93H (n = 5) a kezelés kezdetén és a kezelést követően.

Korábban NS3/4A proteáz és/vagy NS5A inhibitor kezelésben részesült, kompenzált cirrrosisban szenvedő vagy anélküli betegeknek végzett vizsgálatok

A MAGELLAN-1 klinikai vizsgálatban 12 vagy 16 hétig Maviret-tel kezelt 113 beteg közül 10-nél tapasztaltak virológiai sikertelenséget.

A tíz, 1-es genotípussal fertőzött beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, hétnél figyeltek meg a kezelés hatására az NS3-ban kialakult V36A/M, R155K/T, A156G/T/V vagy D168A/T szubsztitúciót. A tízből 5 betegnél az NS3-ban V36M, Y56H, R155K/T vagy D168A/E kombinációs szubsztitúciót figyeltek meg a kezelés kezdetén és a kezelés követően. Minden 1-es genotípussal fertőzött betegnél, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, egy vagy több NS3A szubsztitúció (L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deléció, H58C/D vagy Y93H) megfigyelhető volt a kezelés kezdetén, és további, a kezelés hatására kialakult NS5A szubsztitúciók (M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, vagy Y93H) voltak megfigyelhetőek a kezelést követően a betegek közül hétnél a sikertelenség idején.

A kezelés kezdetén fennálló HCV aminosav-polimorfizmus hatása a terápiás válaszra

Fázis II. és fázis III. klinikai vizsgálatokban Maviret terápiában részesült, korábban nem kezelt, és korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofosbuvir-terápiával kezelt betegek részvételével folytatott vizsgálatok összesített analizisét végezték el a kezelés kezdetén fennálló polimorfizmus és a kezelés kimenetele közötti összefüggés feltárására, illetve a virológiai sikertelenség esetén megfigyelt szubsztitúciók leírására. A kezelés kezdetén fennálló polimorfizmust az altípus-specifikus referencia-szekvenciához képest (NS3 155-ös, 156-os, 168-as, és NS5A 24-es, 28-as, 30-as, 31-es, 58-as, 92-es és 93-as aminosav pozíció) értékelték következő generációs szekvenálással, 15%-os kimutatási küszöbérték mellett. A kezelés kezdetén polimorfizmust észleltek az NS3-ban a HCV 1, 2, 3, 4, 5, és 6-os genotípusával fertőzött betegek sorrendben 1,1%-ánál (9/845), 0,8%-ánál (3/398), 1,6%-ánál (10/613), 1,2%-ánál (2/164), 41,9%-ánál (13/31) és 2,9%-ánál (1/34). A kezelés kezdetén polimorfizmust észleltek az NS5A-ban a HCV 1, 2, 3, 4, 5, és 6-os genotípusával fertőzött betegek sorrendben 26,8%-ánál (225/841), 79,8%-ánál (331/415), 22,1%-ánál (136/615), 49,7%-ánál (80/161), 12,9%-ánál (4/31), és 54,1%-ánál (20/37).

1, 2, 4, 5 és 6-os genotípus: A kezelés kezdetén fennálló polimorfizmus az 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípus esetén nem befolyásolta a kezelés kimenetelét.

3-as genotípus: Az ajánlott adagolási séma szerint kezelt betegek (n = 309) esetén a kezelés kezdetén fennálló polimorfizmusok az NS5A-ban (beleértve az Y93H-t) nem voltak releváns hatással a kezelés kimenetelére. Mindegyik (15/15), a kezelés kezdetén NS5A-ban Y93H szubsztitúciót hordozó beteg és 75% (15/20) a kezelés kezdetén A30K szubsztitúciót hordozó betegek elérte az SVR12-t. Az összesített prevalencia a kezelés kezdetén 6,5% volt A30K és 4,9% volt Y93H esetén. A korábban nem kezelt, cirrrosisban szenvedő betegek és a már kezelt betegeknek korlátozta a kezelés kezdetén

fennálló NS5A polimorfizmusok hatásának felmérését az A30K (1,6%, 2/128) vagy Y93H (3,9%, 5/128) alacsony előfordulása.

Keresztrezisztencia

In vitro adatok alapján a rezisztenciával összefüggő NS5A szubsztitúciók legnagyobb része a 24-es, 28-as, 30-as, 31-es, 58-as, 92-es vagy 93-as aminosav-pozícióban, ami rezisztenciát biztosít az ombitaszvirral, a daklataszvirral, a ledipaszvirral, az elbaszvirral vagy a velpataszvirral szemben, továbbra is fogékony maradt a pibrentaszvirra. Az NSA5 ezekben a pozíciókban bekövetkező szubsztitúcióinak bizonyos kombinációja csökkentette a pibrentaszvir-érzékenységet. A glecaprevir teljes mértékben ellenálló a rezisztenciával összefüggő NSA5-szubsztitúciókkal szemben, míg a pibrentaszvir teljes mértékben ellenálló a rezisztenciával összefüggő NS3 szubsztitúciókkal szemben. A glecaprevir és a pibrentaszvir is teljes mértékben ellenálló az NS5B nukleotid és nem nukleotid típusú inhibitorok rezisztenciával összefüggő szubsztitúcióival szemben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A HCV 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6-os genotípusával fertőzött betegeknél Maviret alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok összefoglalóját a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: A HCV 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6-os genotípusával fertőzött betegeknél Maviret alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatok

Genotípus (GT)	Klinikai vizsgálat	A vizsgálati terv összefoglalása
Korábban nem kezelt (TN) és korábban már kezelt (TE) betegek cirrhosis nélkül		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 hétig (n = 351) vagy 12 hétig (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 hétig (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) vagy placebo (n = 100) 12 hétig
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 hétig (n = 199) vagy 12 hétig (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 hétig (n = 157) vagy 12 hétig (n = 233) Szofoszbuvir + daklataszvir 12 hétig (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 hétig (csak TN, n = 29), 12 hétig (n = 76) vagy 16 hétig (csak TN, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 hétig (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 hétig (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 hétig (n = 58)
Korábban nem kezelt és korábban már kezelt betegek cirrhosisal		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 hétig (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 hétig (csak TN, n = 64) vagy 16 hétig (csak TE, n = 51)
CKD 4-es és 5-ös stádiumú betegek cirrhosisal vagy anélkül		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 hétig (n = 104)
NS5A inhibitorral és/vagy proteáz inhibitorral (PI) kezelt betegek, cirrhosisal vagy anélkül		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 hétig (n = 66) vagy 16 hétig (n = 47)
HCV/HIV-1 társfertőzött betegek cirrhosisal vagy anélkül		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 hétig (n = 137) vagy 12 hétig (n = 16)
Máj-vagy vesetranszplantált betegek		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 hétig (n = 100)

TN = korábban nem kezelt betegek, TE = korábban már kezelt betegek (beleértve azokat is, akik korábban peginterferont (vagy interferont) és/vagy ribavirint és/vagy szofoszbuvirt tartalmazó kezelést kaptak.

PI = proteáz-inhibitor, CKD = krónikus vesebetegség

a. 33, HIV-1 társfertőzött beteg részvételével.

b. GT2 a SURVEYOR-2 vizsgálat 1; és 2. részéből – Maviret 8 hétig (n = 54) vagy 12 hétig (n = 25); GT2 a SURVEYOR-2 vizsgálat 4. részéből - Maviret 8 hétig (n = 145),

c. GT3 cirrhosis nélkül a SURVEYOR-2 vizsgálat 1; és 2. részéből – Maviret 8 hétig (n = 29) vagy 12 hétig (n = 54); GT3 cirrhosis nélkül a SURVEYOR-2 vizsgálat 3. részéből - Maviret 12 hétig (n = 22) vagy 16 hétig (n = 22).

d. GT3 cirrhosisal a SURVEYOR-2 vizsgálat 3. részéből – Maviret 12 hétig (n = 24) vagy 16 hétig (n = 4); GT3 cirrhosisal a SURVEYOR-2 vizsgálat 3. részéből - Maviret 12 hétig (n = 40) vagy 16 hétig (n = 47).

e. GT1, 4 a MAGELLAN-1 vizsgálat 1. részéből – Maviret 12 hétig (n = 22), GT1, 4 a MAGELLAN-1 vizsgálat 2. részéből Maviret 12 hétig (n = 44) vagy 16 hétig (n = 47).

A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS értékeit a Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV teszt (2.0 verzió) segítségével mérték, melyben az alsó méréshatár (lower limit of quantification, LLOQ) 15 NE/ml volt, (kivéve a SURVEYOR-1 és SURVEYOR-2 vizsgálatok, ahol a Roche COBAS TaqMan valós idejű reverz transzkriptáz-PCR (RT-PCR) tesztet (2.0 verzió) használták, 25 NE/ml-es alsó méréshatárral). A tartós virológiai válasz (Sustained virologic response-SVR12), amely meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelenti a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva, a HCV gyógyulási arány meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont.

Klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt, vagy korábban már kezelt (cirrhotikus vagy cirrhotikus nélküli) betegeknel

A 2409, kompenzált (cirrhotikus vagy cirrhotikus nélküli) májbetegségben szenvedő kezelt beteg esetén, akiket korábban nem, vagy a peginterferon, a ribavirin és/vagy a szofosbuvir kombinációjával kezelték, a medián életkor 53 év (tartomány 19-88) volt; 73,3%-ukat korábban még nem kezelték; 26,7% korábban szofosbuvir, ribavirin és/vagy peginterferon tartalmú kombinációs kezelést kapott; 40,3%-nak HCV 1-es, 19,8%-nak HCV 2-es, 27,8%-nak HCV 3-as; 8,1%-nak HCV 4-es; 3,4%-nak HCV 5-6-os genotípusú fertőzése volt; 13,1%-uk legalább 65 éves volt; 56,6% volt férfi; 6,2% fekete bőrű; 12,3% cirrhotikus; 4,3%-nak súlyos vesekárosodása vagy végstádiumú vesebetegsége volt; 20%-uk testtömeg indexe meghaladta a 30 kg/m² értéket; 7,7%-uknak volt HIV-1 társfertőzése és az átlagos, a kezelés kezdetén fennálló HCV RNS-szint 6,2 log₁₀ NE/ml volt.

8. táblázat: SVR12 az 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt és korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofosbuvir terápiát kapó betegeknel^a, akik az ajánlott időtartamig kapták a kezelést (összesített adatok az ENDURANCE-1^b, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, és az EXPEDITION-1, 2^b és -4 vizsgálatokból).

	1-es genotípus	2-es genotípus	4-es genotípus	5-ös genotípus	6-os genotípus
SVR12 cirrhotikus nélküli betegeknel					
8 hetes kezelés	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknel					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Relapszus ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Egyéb ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 cirrhotikusban szenvedő betegeknel					
12 hetes kezelés	97,3% (108/111)	97,2% (35/36)	100% (21/21)	100% (2/2)	100% (7/7)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknel					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/111)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/2)	0% (0/7)
Relapszus ^c	0,9% (1/108)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Egyéb ^d	1,8% (2/111)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/2)	0% (0/7)

- a. A korábban peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofosbuvirral kezelt betegek aránya 35% (1-es genotípus), 14% (2-es genotípus), 23% (4-es genotípus), 0% (5-es genotípus), és 18% (6-os genotípus) volt. Egyetlen 5-ös genotípussal fertőzött beteg sem kapott korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofosbuvir terápiát és 3, 6-os genotípussal fertőzött beteg kapott korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofosbuvir terápiát.
- b. Ideértve az összesen 142 HIV-1 társfertőzött beteget az ENDURANCE-1 és EXPEDITION-2 vizsgálatból, akik az ajánlott időtartamig kapták a kezelést.
- c. A relapszust definíció szerint azoknak a terápiát befejező betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelést követően a HCV RNS-szint \geq LLOQ volt.

- d. Beleértve azokat a betegeket is, akik abbahagyták a kezelést mellékhatás miatt, megszakadt a követésük vagy visszavonták a részvételt.

Az EXPEDITION-4 vizsgálatban résztvevő, 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek 97,8%-a (91/93)-a elérte az SVR12-t virológiai sikertelenség nélkül.

3-as genotípussal fertőzött betegek

A Maviret hatásosságát korábban nem kezelt, vagy peginterferon, ribavirin és/vagy szofoszbuvir kombinációval kezelt, 3-as genotípusú krónikus hepatitis C vírusfertőzött betegeknél az ENDURANCE-3 (korábban nem kezelt betegek cirrhosis nélkül) és a SURVEYOR-2 harmadik részében (cirrhosisal vagy anélkül és/vagy korábban már kezelt betegek) klinikai vizsgálatokban igazolták.

Az ENDURANCE-3 egy részben randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos klinikai vizsgálat volt korábban nem kezelt betegeknél. A betegeket 2:1 arányban randomizálták 12 hetes Maviret- vagy 12 hetes szofoszbuvir és daklasztavir kombinációs kezelésre. Később a vizsgálatban indítottak egy harmadik (nem randomizált) kart is 8 hetes Maviret-kezeléssel. A SURVEYOR-2 klinikai vizsgálat harmadik része egy nyílt elrendezésű, nem cirrhoticus, korábban már kezelt betegeket randomizáltak 12 vagy 16 hetes kezelési csoportba; továbbá, a vizsgálat értékelte a Maviret hatásosságát kompenzált cirrhosisban szenvedő és 3-as genotípussal fertőzött betegeknél, két külön kezelési karon, 12 hetes (csak a korábban még nem kezelt betegek részére) és 16 hetes (csak a korábban már kezelt betegek részére) időtartamig. A korábban már kezelt betegek közül 46% (42/91) korábban sikertelen szofoszbuvir kezelésben részesült.

9. táblázat: SVR12 a korábban nem kezelt, 3-as genotípussal fertőzött betegeknél cirrhosis nélküli (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 hét N = 157	Maviret 12 hét N = 233	SOF+DCV 12 hét N = 115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Kezelési különbség -1,2%; 95%-os konfidencia intervallum (-5,6% - 3,1%)		
	Kezelési különbség: -0,4%; 97,5%-os konfidencia intervallum (-5,4% - 4,6 %)		
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Relapszus ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Egyéb ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. A relapszust definíció szerint azoknak a terápiát befejező betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelést követően a HCV RNS-szint \geq LLOQ volt.

b. Beletartoznak azok a betegek is, akik abbahagyták a kezelést mellékhatás miatt, megszakadt a követésük vagy visszavonták a részvételt.

Kezelésben még nem részesült, nem cirrhotikus betegek adatainak összesített elemzésekor (beleértve fázis II és fázis III adatokat), melyben az SVR12-t a kezelés kezdetén jelen lévő A30K szerint értékelték, számszerűen alacsonyabb SVR12 arányt értek el a 8 hétig kezelt, A30K-t hordozó betegek a 12 hétig kezeltékhez képest [78% (14/18) szemben a 93%-kal (13/14)].

10. táblázat: SVR12 értékek 3-as genotípussal fertőzött, cirrhotikus vagy cirrhosis nélküli betegeknek, akik a javasolt kezelési időtartamig kapták a terápiát (SURVEYOR-2 vizsgálat, 3. rész)

	Korábban nem kezelt, cirrhosis nélküli betegek	Korábban már kezelt betegek cirrhosisal vagy anélkül
	Maviret 12 hét (N = 40)	Maviret 16 hét (N = 69)
SVR	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknek		
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Relapszus ^a	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Egyéb ^b	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR cirrhosis státusz szerint		
Cirrhosisal	NA	95,5% (21/22)
Cirrhosis nélküli	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. A relapszust definíció szerint azoknak a terápiát befejező betegeknek a száma képezi, akikben a kezelést követően a HCV RNS-szint \geq LLOQ volt.

b. Beleértve azokat a beteget is, akik abbahagyták a kezelést mellékhatás miatt, megszakadt a követésük, vagy visszavonták a részvételt.

Az EXPEDITION-4 klinikai vizsgálatban résztvevő, 3-as genotípussal fertőzött, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek 100%-a (11/11) elérte az SVR12-t.

Klinikai vizsgálatokból származó összesített SVR12 arányok korábban nem kezelt vagy kezelt, cirrhotikus vagy cirrhosis nélküli betegeknek

A korábban még nem kezelt (treatment-naïve; TN) vagy korábban interferonnal, peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofosbuvirral (TE-PRS) kezelt betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97,5% (1252/1284) érte el az összesített SVR12-t, míg 0,3%-nál (4/1284) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,9%-nál (11/1262) tapasztaltak kezelést követően relapszust.

Az olyan TN vagy TE-PRS, kompenzált cirrhotikus betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97% (288/297) érte el az SVR12-t (közülük 98% [192/196] TN beteg érte el az SVR12-t), míg 0,7%-nál (2/297) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 1%-nál (3/289) tapasztaltak kezelést követően relapszust.

A TN, cirrhosis nélküli betegek közül, akik a javasolt 8 hétig kapták a terápiát, 97,5% (749/768) érte el az SVR12-t, míg 0,1%-nál (1/768) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,7%-nál (5/755) tapasztaltak a kezelést követően relapszust.

A TE-PRS, cirrhosis nélküli betegek közül, akik a javasolt 8 hétig kapták a terápiát, 98,2% (215/219) érte el az SVR12-t, míg 0,5%-nál (1/219) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 1,4%-nál (3/218) tapasztaltak a kezelést követően relapszust.

A HIV-1 társfertőzés jelenléte a hatásosságot nem befolyásolta. A TN vagy TE-PRS, HCV/HIV-1 társfertőzött betegeknek, akiket 8 vagy 12 hétig kezeltek (cirrhosis nélkül, illetve kompenzált cirrhosisal), az SVR12 arány 98,2% (165/168) volt az ENDURANCE-1 és EXPEDITION-2 vizsgálatban. 1 betegnél tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget (0,6%, 1/168), és senkinél nem tapasztaltak kezelést követően relapszust (0%, 0/166).

Máj- vagy vesetranszplantált betegekkel végzett klinikai vizsgálat

A MAGELLAN-2 egy egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt 100, máj- vagy vesetranszplantált, nem cirrhotikus, 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél, akik 12 hetes Maviret-kezelést kaptak. A vizsgálatban részt vettek korábban még nem kezelt, vagy korábban

(peg)interferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvir kombinációval kezelt betegek is, kivéve a 3-as genotípussal fertőzött betegeket, akik mindannyian korábban még nem kezelték voltak.

A 100 kezelt beteg medián életkora 60 év volt (tartomány 39-78 év), 57%-nak HCV 1-es, 13%-nak HCV 2-es, 24%-nak HCV 3-as, 4%-nak HCV 4-es, 2%-nak HCV 6-os genotípusú fertőzése volt, 75% volt férfi, 8% volt fekete bőrű, 66%-ukat korábban még nem kezelték, egyikőjük sem volt cirrhotikus, és 80%-nak volt F0 vagy F1 a kiindulási fibrosis állapota, 80%-uk volt máj-, és 20%-uk volt vesetranszplantált. A megengedett együttadható immunszuppresszánsok a napi ≤ 100 mg ciklosporin, a takrolimusz, a szirolimusz, az everolimusz, az azatioprin, a mikofenolsav, a prednizon és a prednizolon voltak.

A transzplantált betegeknél az összesített SVR12 arány 98,0% (98/100) volt. Egy betegnél tapasztaltak relapszust, és senkinél nem tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget.

Idősek

A Maviret alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatokban 328, 65 éves vagy idősebb beteg vett részt (a teljes beteglétszám 13,8%-a). A legalább 65 éves betegeknél megfigyelt terápiás válasz hasonló volt a 65 év alatti korosztályhoz az egyes kezelési csoportokban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a glecaprevir/pibrentaszvir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Maviret hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat A Maviret hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait

	Glecaprevir	Pibrentaszvir
Felszívódás		
T_{max} (óra) ^a	5,0	5,0
Az étkezés hatása (éhgyomri állapothoz képest) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Eloszlás		
Humán plazmafehérjéhez való kötődés %	97,5	>99,9
Vér-plazma arány	0,57	0,62
Biotranszformáció		
Metabolizmus	másodlagos	nincs
Elimináció		
Az elimináció fő útja	epe általi kiválasztás	epe általi kiválasztás
$t_{1/2}$ (óra) dinamikus egyensúlyi állapotban	6 - 9	23 - 29
A vizelettel ürült dózis, % ^c	0,7	0
A széklettel ürült dózis, % ^c	92,1 ^d	96,6
Transzport		
A transzporter szubsztrátja	P-gp, BCRP, és OATP1B1/3	P-gp és nincs kizárva a BCRP

a. Medián T_{max} -érték, egyszeri dózis glecaprevir és pibrentaszvir beadását követően egészséges önkénteseknél.

b. Átlagos szisztémás expozíció közepesen zsíros, zsíros étel hatására

c. Egyszeri dózis [¹⁴C]glecaprevir vagy [¹⁴C]pibrentaszvir beadásra tömegegyensúly-vizsgálatokban

d. Oxidatív metabolitok vagy melléktermékek a radioaktív dózis 26%-át tették ki. A glecaprevir metabolitjait nem figyelték meg a plazmában.

Krónikus hepatitis C vírusban szenvedő, nem cirrhotikus betegeknél, akiknek három egymást követő nap monoterápiában napi 300 mg glecaprevirt (N = 6) vagy 120 mg pibrentaszvirt (N = 6) adtak önmagában, a 24 órás AUC-értékek geometriai átlaga glecaprevir esetében 13 600 ng•h/ml, míg

pibrentaszvir esetében 459 ng•h/ml volt. A farmakokinetikai paraméterek populációs farmakokinetikai modellek alkalmazásával történő becslése velejárá bizonytalanságát a nem lineáris adagolás és a glecaprevir és a pibrentaszvir közötti kereszt kölcsönhatás okozza. Maviret-tel kezelt krónikus hepatitisz C vírusfertőzésben szenvedő betegeknek vizsgált populációs farmakokinetikai modellek alapján a glecaprevirre és pibrentaszvirre vonatkozó 24 órás dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értékek a cirrhosis nélküli betegek esetében (N = 1804) 4800 ng•h/ml (glecaprevir) és 1430 ng•h/ml (pibrentaszvir) volt, míg a cirrhosis nélküli betegek esetében rendre 10 500 ng•h/ml (glecaprevir) és 1530 ng•h/ml (pibrentaszvir) volt. Az egészséges önkéntesekhez (N = 230) viszonyítva a népesség becsült 24 órás dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értéke a glecaprevir esetén hasonló (10% eltérés) volt és 34%-kal alacsonyabb a pibrentaszvir esetén cirrhosis nélküli, HIV-fertőzött betegeknek.

Linearitás / nem linearitás

A glecaprevir AUC-értékének növekedése a dózis-aránynál magasabb volt (az 1200 mg-os napi adag 516-szor akkora expozíciót idézett elő, mint a 200 mg-os napi dózis), amely az uptake és az efflux transzporterek telítettségéhez köthető.

A pibrentaszvir AUC-értékének növekedése 120 mg-os adagig a dózis-aránynál magasabb volt (több mint tízszeres expozíció-növekedés a 120 mg-os napi adag esetén a 30 mg-os napi adaghoz viszonyítva), de lineáris farmakokinetikát mutatott 120 mg és nagyobb dózisok esetén. A nem-lineáris expozíció-növekedés 120 mg-nál kisebb dózisoknál az efflux transzporterek telítettségéhez köthető.

A pibrentaszvir biohasznosulása glecaprevirrel együtt alkalmazva háromszoros az önmagában adott pibrentaszvirhoz képest. A glecaprevirt kevésbé befolyásolja a pibrentaszvirral való együttadás.

Farmakokinetika speciális betegcsoportok esetén

Rassz vagy etnikum

Nincs szükség dózismódosításra rassz vagy etnikai hovatartozás alapján.

Nem vagy testtömeg

Nincs szükség dózismódosításra nem vagy testtömeg alapján.

Idősek

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására időskorú betegek esetében. HCV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a vizsgált tartományban (18-88 éves kor) az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a glecaprevir/pibrentaszvir-expozícióra.

Vesekárosodás

A glecaprevir és a pibrentaszvir AUC-értékei \leq 56%-kal növekedtek HCV-vel nem fertőzött, enyhe, közepesen súlyos, súlyos vagy végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegek esetében normál vesefunkciójú betegekhez képest. A glecaprevir és a pibrentaszvir AUC-értékei hasonlóak voltak dializált és nem dializált betegeknek (\leq 18% különbség) dialízisre szoruló HCV-vel nem fertőzött betegek esetén. A HCV-vel fertőzött betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatában a glecaprevir AUC-értékei 86%-kal, a pibrentaszvir AUC-értékei 54%-kal magasabbak voltak végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált vagy nem dializált betegeknek, a normál vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. Nagyobb növekedés várható a nem kötött koncentrációk figyelembe vételével.

Általánosságban, a Maviret expozíció változása nem volt klinikailag jelentős a HCV-vel fertőzött, vesekárosodásban szenvedő, dializált vagy nem dializált betegeknek.

Májkárosodás

Klinikai dózisban, a HCV-vel nem fertőzött, normál májfunkciójú betegekhez viszonyítva a glecaprevir AUC-értéke Child-Pugh A stádiumú betegeknek 33%-kal, Child-Pugh B stádiumú betegeknek 100%-kal volt magasabb, és 11-szeresére nőtt Child-Pugh C stádiumú betegeknek. A pibrentaszvir AUC-értékei hasonlóak voltak a Child-Pugh A stádiumú betegeknek, 26%-kal

magasabbak a Child-Pugh B stádiumú betegeknél, és 114%-kal magasabbak a Child-Pugh C stádiumú betegeknél. Nagyobb növekedés várható a nem kötött koncentrációk figyelembe vételével.

Populációs farmakokinetikai elemzés igazolta, hogy HCV-vel fertőzött, kompenzált cirrhotikus betegeknél a Maviret alkalmazását követően a glecaprevir expozíciója körülbelül kétszeres, és a pibrentaszvir expozíciója hasonló volt a nem-cirrhotikus HCV-vel fertőzött betegeknél mérthez képest. Nem ismert a glecaprevir expozíciójának különbségét okozó mechanizmus cirrhotikus és nem cirrhotikus krónikus hepatitis C-vel fertőzött betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A glecaprevir és a pibrentaszvir nem mutatott genotoxicitást *in vitro* vagy *in vivo* teszt sorozatokban, beleértve a bakteriális mutagenitási, a humán perifériás lymphocytákkal végzett kromoszóma aberrációs és *in vivo* patkány micronucleus tesztekét is. Karcinogenitás vizsgálatokat még nem végeztek a glecaprevirrel és a pibrentaszvirral.

Rágcsálókön végzett vizsgálatban a legmagasabb vizsgált dóziséig nem mutattak ki párzási, hím vagy nőstény termékenységi vagy korai embrionális fejlődésre vonatkozó hatást. A szisztémás expozíció (AUC) glecaprevirre és pibrentaszvirre körülbelül rendre 63-szor, illetve 102-szer volt magasabb, mint az emberekben az ajánlott dózis esetén.

Állatokon végzett reprodukív vizsgálatok során nem tapasztaltak káros, fejlődésre gyakorolt hatást, amikor a Maviret komponenseit külön adták be az organogenezis során az ajánlott humán dóziséból eredő expozíció legfeljebb 53-szorosát (patkányokban, glecaprevir esetén), vagy 51-szeresét és 1,5-szeresét (egerekben ill. és nyulakban, pibrentaszvir esetén). Az anyai eredetű toxicitás (anorexia, alacsony testtömeg és mérsékelt testsúlygyarapodás) és az embrio-fötális toxicitás (a poszt-implantációs veszteség és a felszívódások számának növekedése, és az átlagos magzati testsúly csökkenése) meggátolta a glecaprevir kiértékelését nyulakban klinikai expozíciónál. Egyik hatóanyaggal sem figyeltek meg fejlődésre gyakorolt hatást rágcsálókön végzett születés kori és születést követő fejlődési vizsgálatban amelyben az anyai eredetű szisztémás expozíció (AUC) glecaprevirre és pibrentaszvirra körülbelül 47-szer illetve 74-szer volt magasabb, mint az emberekben az ajánlott dózis esetén. A laktáló patkányok tejében megfigyelt fő komponens a változatlan glecaprevir volt, ami nem volt hatással a szoptatott utódokra. A pibrentaszvir volt az egyedüli észlelt komponens laktáló patkányok tejében, melynek nem volt hatása a szoptatott utódokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kopovidon (K 28 típus)
E-vitamin (tokoferol) polietilén-glikol-szukcinát
Kolloid, vízmentes szilícium-dioxid
Propilén-glikol-monokaprilát (II-es típus)
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hipromellóz 2910 (E464)
Laktóz-monohidrát
Titán-dioxid
Makrogol 3350
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE alumíniumfólia buborékcsomagolásban.
84 tabletta (4x21 filmtabletta).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1213/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe>

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- ### **• Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
<p><u>Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS):</u> A hepatocellularis carcinoma Maviret alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak – elfogadott protokoll alapján – prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést be kell nyújtani.</p>	<p>2021. második negyedév</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta
glecaprevir/pibrentaszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg glecaprevir és 40 mg pibrentaszvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

84 (4x21) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1213/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

maviret

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta
glecaprevir/pibrentaszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg glecaprevir és 40 mg pibrentaszvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra

Az egy buborékfóliában lévő mindhárom tablettát vegye be naponta egyszer étkezés közben.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1213/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

maviret

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 100 mg/40 mg tableta
glecaprevir/pibrentaszvir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta glecaprevir/pibrentaszvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Maviret és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Maviret szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Maviret-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Maviret-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Maviret és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Maviret egy vírusellenes gyógyszer, melyet felnőtteknek adnak a krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére (ez egy fertőző betegség, ami a májat támadja meg, és a hepatitisz C nevű vírus okozza). A gyógyszer hatóanyagai a glecaprevir és a pibrentaszvir.

A Maviret megakadályozza a hepatitisz C vírus szaporodását és új sejtek megfertőzését. Ez lehetővé teszi, hogy a fertőzés megszűnjön a szervezetben.

2. Tudnivalók a Maviret szedése előtt

Ne szedje a Maviret-et, ha:

- allergiás a glecaprevirre, pibrentaszvirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a hepatitisz C fertőzésen kívül más, súlyos májbetegsége is van.
- Ön az alábbi felsorolásban szereplő hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - atazanavir (HIV-fertőzésre)
 - atorvasztatin vagy szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
 - karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, primidon (rendszerint epilepszia kezelésére alkalmazzák)
 - dabigatrán-etexilát (vérrögzépződés megakadályozására)
 - etinilösztradiol tartalmú gyógyszerek (mint például fogamzásgátló gyógyszerek, beleértve hüvelygyűrűt és a tablettákat)
 - rifampicin (fertőzésekre)

- o lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (enyhe depresszióra alkalmazott gyógynövény)

Ne szedje a Maviret-et, ha a fent felsoroltak bármelyike fennáll Önnél. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné a Maviret-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Maviret szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel kezelőorvosa ezekben az esetekben alaposabban ellenőrizheti az Ön állapotát:

- ha a hepatitisz C fertőzésen kívül más májbetegsége is van;
- ha jelenleg fennálló vagy korábbi hepatitisz B vírus okozta fertőzése van.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatot végez a Maviret-kezelés előtt, alatt és után. Ez azért történik, mert a kezelőorvos így eldöntheti, hogy

- szükséges-e szednie a Maviret-et és mennyi ideig,
- a kezelés használt-e, és Ön mentes a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülőkorúak

Ne adjon Maviret-et 18 évesnél fiatalabb gyermeknek vagy serdülőknek. A Maviret alkalmazását gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Maviret

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét, mielőtt bevenné a Maviret-et, ha az alábbi táblázatban felsorolt hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi. Előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagolását.

Gyógyszerek, amelyekről feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát, mielőtt elkezdni a Maviret-et szedni	
Gyógyszer vagy hatóanyag	A gyógyszer rendeltetése
ciklosporin, takrolimusz	az immunrendszer működésének gátlására
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	HIV-fertőzésre
digoxin	szívbetegségre
fluvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin	a vér koleszterinszintjének csökkentésére
warfarin és egyéb hasonló gyógyszerek*	véröngképződés megakadályozására

* Kezelőorvosa gyakrabban rendelhet vérvételt, hogy ellenőrizze a véralvadásának mértékét.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni a Maviret-et.

Terhesség és fogamzásgátlás

A Maviret terhesség alatti hatásai nem ismertek. Amennyiben Ön terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy tervezi a terhességet, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, mivel a Maviret terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott. Etinilösztadiolt tartalmazó fogamzásgátló gyógyszereket nem szabad a Maviret-tel kombinációban alkalmazni.

Szoptatás

Amennyiben Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdené szedni a Maviret-et. Nem ismert, hogy a Maviret két hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe.

A Maviret hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Maviret várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Maviret laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Maviret-et?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa fogja meghatározni, milyen hosszú ideig kell szednie a Maviret-et.

Mennyit kell bevenni?

Az ajánlott adag három Maviret 100 mg/40 mg tablettá, egyszerre bevéve, naponta egyszer. Az egy buborékfóliában található három tablettá az egy napi adag.

Hogyan kell bevenni?

- A tablettákat étkezés közben kell bevenni.
- A tablettákat egészben kell lenyelni.
- A tablettákat ne rágja össze, ne porítsa vagy ne törje szét, mert ez befolyásolhatja a Maviret mennyiségét a vérben.

Amennyiben a Maviret bevitelét követően hányt, az befolyásolhatja a Maviret mennyiségét a vérben. Ez a Maviret csökkent hatékonyságát okozhatja.

- Amennyiben **kevesebb mint 3 órával** a Maviret bevitelét követő hányt, vegyen be még egy adagot.
- Amennyiben **több mint 3 órával** a Maviret bevitelét követően hányt, nem szükséges még egy adagot bevennie a soron következő adag előtt.

Ha az előírtnál több Maviret-et vett be

Ha véletlenül többet vett be az ajánlott adagnál, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy azonnal menjen be a legközelebbi kórházba. Tartsa magával a gyógyszer csomagolását, így meg tudja mutatni az orvosnak, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Maviret-et

Fontos, hogy ne maradjon ki a gyógyszer egyetlen adagja sem.

Ha kimarad egy adag, számolja ki, mennyi idő telt el a legutolsó adag bevétele óta:

- Ha **18 óránál kevesebb** telt el a Maviret szokásos bevételi idejétől, vegye be az adagot amilyen hamar csak lehet. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha **18 óránál több** telt el a Maviret szokásos bevételi idejétől, várjon és vegye be a következő adagot a szokásos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot (a két adag túl közel lenne egymáshoz).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-et érinthet

- fáradtságérzés
- fejfájás

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger
- hasmenés
- gyengeségérzés, energiahány (elgyengülés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Maviret-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Maviret?

- A hatóanyagok a glecaprevir és a pibrentaszvir. Minden tablettát 100 mg glecaprevirt és 40 mg pibrentaszvirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: kopovidon (K 28 típus), E-vitamin polietilén-glikol-szukcinát, koloid, vízmentes szilícium-dioxid, propilén-glikol-monokaprilát (II-es típus), kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát.
 - A tablettát filmbevonata: hipromellóz (E464), laktóz-monohidrát, polivinil alkohol (E1203), titán-dioxid, makrogol 3350, vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Maviret külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Maviret tablettát rózsaszínű, hosszúkás, mindkét oldalán domború, 18,8 mm x 10,0 mm méretű filmtablettát, „NXT” mélynyomással az egyik oldalon.

A Maviret tablettát egyenként 3 db tablettát tartalmazó buborékfóliában kerül kiszerezésre. A Maviret csomagonként 84 tablettát tartalmaz, melyek négy, egyenként 21 db tablettát tartalmazó belső dobozban találhatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.