

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg glecaprevirt és 40 mg pibrentaszvirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

7,48 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszínű, hosszúkás, mindkét oldalán 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 és legalább 3 éves gyermekeknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Felnőttek és legalább 12 éves gyermekek serdülők, vagy legalább 45 kg testtömegű gyermekek
A Maviret ajánlott dózisa 300 mg/120 mg (három 100 mg/40 mg-os tablettát) *per os*, naponta egyszer, étkezés közben, egyszerre 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 (GT)	A kezelés ajánlott időtartama	
	Cirrhosis nélkül	Cirrhosisal
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 hét	8 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	
	Cirrhosis nélkül	Cirrhosisal
GT 1, 2, 4-6	8 hét	12 hét
GT 3	16 hét	16 hét

Olyan betegeknek, 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 beteget utasítani kell arra, hogy ne vegyenek be dupla adagot.

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

Idősek

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Máj- vagy vesetranszplantált betegek

A máj- vagy vesetranszplantált, cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegeknek 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 betegeknek, 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 3 évesnél fiatalabb, vagy kevesebb mint 12 kg testtömegű gyermekeknek még nem igazolták, és nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A 3 – <12 éves, 12 kg – < 45 kg testtömegű gyermekek számára készült a Maviret granulátum. A testtömeg-alapú adagolásra vonatkozó utasítások a Maviret bevont granulátum tasakban alkalmazási előírásában található. Mivel a különböző gyógyszerformák farmakokinetikai profilja eltérő, a tabletták és a bevont granulátum nem felcserélhető. A teljes kezelést ugyanazzal a gyógyszerformával kell végezni (lásd 5.2 pont).

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-, dagibatránetexilát-, etinilösztadiol-tartalmú készítményekkel, erős P-gp és CYP3A induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), fenobarbitál, fenitoin és primidon) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis B-vírus reaktiválódása

A Hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódását, 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-inhibitorot tartalmazó terápiával korábban sikertelenül kezelt betegek

A MAGELLAN-1 és a B16–439 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 betegek vonatkozásban 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.

Alkalmazás cukorbetegeknél

A cukorbetegek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek

glükózsztintjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Laktóz

A Maviret laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Maviret egyéb gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatása

A glecaprevir és a pibrentaszvir a P-glikoprotein (P-gp), az emlő carcinomarezisztencia-fehérje (BCRP) és a szerves aniontranszporter 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 pibrentaszvir a citokróm P450 (CYP) 3A és uridin glükuronoziltranszferáz (UGT) 1A1 enzimek gyenge gátlószerei *in vivo*. A Mavirettel való egyidejű alkalmazás során nem figyelték meg a CYP3A (midazolám, felodipin) vagy az UGT1A1 (raltegravir) szenzitív szubsztrátjainak klinikailag jelentős expozíciónövekedését.

A glecaprevir és a pibrentaszvir egyaránt gátolja az epesó-exportpumpa (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 Maviretre

Erős P-gp/ CYP3A-induktorok

Azok a gyógyszerek, melyek erős P-gp- és CYP3A-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), fenobarbitál, fenitoin és primidon), jelentős mértékben csökkenthetik a glecaprevir és a pibrentaszvir plazmakoncentrációját, amely a Maviret terápiás hatásának csökkenéséhez vagy a virológiai válasz elmaradásához vezethet. Ezeknek a gyógyszereknek a Mavirettel 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/pibrentaszvir plazmakoncentrációját. Ezeknek a gyógyszereknek a Mavirettel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A glecaprevir és a pibrentaszvir 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, itraconazol, ketokonazol, ritonavir) lassíthatja a glecaprevir és a pibrentaszvir eliminációját, ezáltal növeli a vírusellenes szerek plazmakoncentrációját. Az OATP1B1/3 gátlószerei (pl. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) növelik 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 Maviretre 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. Az összes interakciós vizsgálatot felnőttek bevonásával végezték.

3. táblázat: A Maviret és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás

Gyógyszerterápiás 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 szérumban 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)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
rifampicin 600 mg egyszeri dózis ^a (P-gp/BCRP /CYP3A-indukció)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentaszvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETINILÖSZTRADIOL-TARTALMÚ SZEREK					
etinilösztadiol/ norgesztimát 35 mikrogramm /250 mikrogramm naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	A GPT (ALAT)-szint emelkedésének kockázata miatt az etinilösztadiol-tartal- mú gyógyszerek egyidejű alkalmazása Mavirettel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Nincs szükség dózis módosításra levonorgesztrellel, noretidronnal vagy a norgesztimáttal, mint progesztagen-típusú fogamzásgátlókkal való egyidejű alkalmazáskor.
	↑ norelgesztro- min	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
etinilösztadiol/ levonorgesztrel 20 mikrogramm /100 mikrogramm naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgesztrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK					
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A-indu- kció)	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)	A GPT (ALAT) 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)	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
	↑ tenofovir	↔	1,29	1,38	

efavirenz / emtricitabin / tenofovir-dizoproxi l-fumarát 600/200/300 mg naponta egyszer			(1,23; 1,35)	(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.
elvitegravir/ kobicisztát/emtricitabin/ tenofovir alafenamid (P-gp-, BCRP- és OATP-gátlás a kobicisztát által, OATP-gátlás az elvitegravir által)	↔ 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 (1,39; 1,76)	1,89 (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	↑ lovasztatin	↔	1,70	--	

10 mg naponta egyszer (OATP1B1/3-, P-gp-, BCRP-gátlás)			(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-dózisnak nem szabad túllépnie a napi 20 mg-ot, és a rozuvasztatin dózisának a napi 5 mg-ot.
rozuvasztatin 5 mg naponta egyszer (OATP1B1/3-, BCRP-gátlás)	↑ rozuvasztatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
fluvasztatin, pitavasztatin	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fluvasztatin és ↑ pitavasztatin				A fluvasztatinnal és pitavasztatinnal történő egyidejű alkalmazás során várhatóan interakciók lépnek fel, és elővigyázatosság szükséges a kombináció 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.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
ciklosporin 400 mg egyszeri dózis	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, értékelni kell, hogy az előnyök meghaladják-e a kockázatokat, és szoros monitorozás szükséges.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
takrolimusz 1 mg egyszeri dózis	↑ takrolimusz	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Elővigyázatosság szükséges a takrolimusz és a Maviret
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	

(CYP3A4- és P-gp-gátlás)	↔ pibrentaszvir	↔	↔	↔	kombinációban történő alkalmazása során. A takrolimusz expozíciójának növekedése várható. Emiatt a takrolimusz terápiás gyógyszer-szintjének monitorozása és a takrolimusz adagjának szükség szerinti módosítása javasolt.
PROTONPUMPAGÁTLÓK					
omeprazol 20 mg naponta egyszer	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nincs szükség dózismódosításra.
(gyomor pH-érték emelkedése)	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (1 órával reggeli előtt)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (este, étkezés nélkül)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK					
K-vitamin-antagonisták	Nem vizsgálták.				Az INR szoros monitorozása szükséges minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Maviret-kezelés során előforduló májfunkciós változások miatt van szükség.

DAA= direkt ható antivirális szer

- A rifampicin glecaprevirre és pibrentaszvirra gyakorolt hatása 24 órával az utolsó rifampicin dózis beadását követően.
- Az atazanavir és ritonavir hatása az első dózis glecaprevirre és pibrentaszvirre került jelentésre.
- 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 gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat végeztek a következő gyógyszerekkel, melyek nem mutattak klinikailag jelentős kölcsönhatást a Mavirettel: 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-fötális 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 farmakodinámiai 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-figyelemben véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára 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 termékenység 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 Mavirettel kezelt, a HCV 1-es, 2-es, 3-as, 4-es 5-ös vagy 6-os genotípusával fertőzött felnőttek bevonásával végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban összesítve a leggyakrabban jelentett mellékhatások (incidencia $\geq 10\%$) a fejfájás és a fáradtság volt. A Mavirettel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő súlyos mellékhatás (tranzienis ischaemiás attack). Azoknak a Mavirettel kezelt betegeknek az aránya, akik mellékhatások miatt véglegesen abbahagyták a kezelést, 0,1% volt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

8, 12 vagy 16 héten keresztül Mavirettel kezelt, cirrhosis-os vagy nem cirrhosis-os HCV-fertőzött felnőttek körében végzett, forgalomba hozatali engedélyhez szükséges II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal követően a következő mellékhatásokat azonosították. 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 $< 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: A Maviret-kezelés során azonosított mellékhatások

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	angiooedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hasmenés, hányinger
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem ismert	bőrviszketés
<i>Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori	összbilirubinszint emelkedése

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Mellékhatások súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is
A Maviret biztonságosságát (EXPEDITION-4) (n=104), és (EXPEDITION-5) (n=101) krónikus vesebetegségben szenvedő (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 felnőtt beteg eredményei alapján értékelték. A leggyakoribb mellékhatás a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek között a viszketés (17%) és a fáradtság (12%) volt az EXPEDITION-4 vizsgálatban és a viszketés (14,9%) az EXPEDITION-5 vizsgálatban.

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 felnőtt recipiens eredményei alapján értékelték (MAGELLAN-2). Az összesített biztonságossági profil a transzplantált recipienséknél hasonló volt a II. fázisú és III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyeltekkel. A Mavirettel 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 felnőtt betegek összesített biztonságossági profilja (ENDURANCE-1 és ENDURANCE -2 vizsgálatok) hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez.

Gyermekek és serdülők

A Maviret biztonságossága a HCV1-6-os genotípusával fertőzött serdülőknél egy nyílt elrendezésű, II. és III. fázisú vizsgálat 47, 12 – < 18 éves vizsgálati alanyának adatain alapszik, akiket 8-16 hétig kezelték Mavirettel (DORA 1. rész). A megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőttek körében Mavirettel végzett vizsgálatokban tapasztaltakkal.

A szérumbilirubin-szint emelkedése

Az összbilirubinszint normál érték felső határához (ULN) képest legalább kétszeresére történő emelkedését figyelték meg a Maviret 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 GPT (ALAT)-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 Túladagolás

A legmagasabb dokumentált, egészséges önkéntesnél alkalmazott dózis glecaprevirből 1200 mg volt naponta egyszer 7 napig, pibrentaszvirből 600 mg naponta egyszer 10 napig. Tünettelen nem járó szérumszint emelkedést ($>5 \times \text{ULN}$) figyeltek meg a 70 egészséges önkéntes közül egynél, többszöri dózis glecaprevir (700 vagy 800 mg) napi egyszeri, hét napig történő adagolása során. Túladagolás 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: Szisztémás vírusellenes szerek, Közvetlen hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AP57

Hatásmechanizmus

A Maviret két pángenotípusos direkt ható antivirális hatóanyag, a glecaprevir (NS3/4A inhibitor) és a pibrentaszvir (NS5A inhibitor) fix dózisú 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 a 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 IC₅₀-értéket mutatott.

A glecaprevirnek és a pibrentaszvirnak a klinikai izolátumokból származó, NS3 vagy NS5A szekvenciákat kódoló kiméra replikonok elleni EC₅₀-értékeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: A glecaprevir és a 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 inhibitorcsalád szempontjából fontos NS3 vagy NS5A aminosav-szubsztitúciókat fenotípusosan jellemezték a replikonokban.

A HCV-protázinhibitor-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-szeres mértékben csökkentette a glecaprevirrel szembeni érzékenységet.

Az NS5A-inhibitorcsaládnál 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. A 3b genotípusú replikon esetében az NS5A-ban természetesen előforduló K30 és M31 polimorfizmusok 24-szeres mértékben csökkentették a pibrentaszvirral szembeni érzékenységet a 3a genotípusú replikonban lévő pibrentaszvir aktivitásához képest.

Klinikai vizsgálatok

Korábban nem kezelt, és korábban peginterferonnal (pegIFN), ribavirinnel (RBV), és/vagy szofoszbuvirral kezelt, cirrhotikus vagy nem cirrhotikus felnőtt betegeknél végzett vizsgálatok

A forgalomba hozatali engedélyhez szükséges II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban 8, 12 vagy 16 héten át Mavirettel kezelt, hozzávetőlegesen 2300 beteg közül 22 betegnél tapasztaltak virológiai sikertelenséget (ketten 1-es genotípussal, ketten 2-es genotípussal és tizenhét 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 szubsztitúciókat 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 Mavirettel 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 szubsztitúciókat 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 szubsztitúciókat 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 cirrhotikusban szenvedő vagy anélküli felnőtt betegeknél végzett vizsgálatok

A MAGELLAN-1 klinikai vizsgálatban 12 vagy 16 hétig Mavirettel 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 szubsztitúciókat. A tízből 5 betegnél az NS3-ban V36M, Y56H, R155K/T vagy D168A/E kombinációs szubsztitúciókat figyeltek meg a kezelés kezdetén és a kezelést 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 deléción, 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.

177, krónikus, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alany közül (minden beteg, akinél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, GT1a-fertőzésben szenvedett), akik korábban NS5A inhibitor + szofoszbuvir-kezelésben részesültek, majd a B16-439 vizsgálatban Mavirettel kaptak 12 hétig (13-ból 9) vagy 16 hétig (13-ból 4), 13 betegnél tapasztaltak virológiai sikertelenséget. A 13 beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, 4-nél figyeltek meg a kezelés hatására kialakult NS3-szubsztitúciókat: A156V (n = 2) vagy R155W + A156G (n = 2) a sikertelenség időpontjában; a 4-ből 3 betegnél Q80K volt jelen a kiinduláskor és a sikertelenség időpontjában. A 13 beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, 12 betegnél mutattak ki egy vagy több NS5A polimorfizmust a

jellegzetes aminosav-pozíciókban (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q vagy Y93H/N) a kiinduláskor, és a 13-ból 10 betegnél alakult ki további NS5A szubsztitúció (M28A/S/T [n = 3], Q30N [n = 1], L31M/V [n = 2], P32del [n = 1], H58D [n = 4], E62D [n = 1]) a kezelés sikertelenségének időpontjában.

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

II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban Maviret terápiában részesült, korábban nem kezelt, és korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofoszbuvir-terápiával kezelt felnőtt betegek részvételével folytatott vizsgálatok összesített analízisét 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 = 313) 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 77% (17/22) a kezelés kezdetén A30K szubsztitúciót hordozó beteg elérte az SVR12-t. Az összesített prevalencia a kezelés kezdetén 7,0% volt az A30K és 4,8% volt az Y93H esetén. A korábban nem kezelt, cirrhosisban szenvedő betegeknél és a már kezelt betegeknél korlátozta a kezelés kezdetén fennálló NS5A polimorfizmusok hatásának felmérését az A30K (3,0%, 4/132) vagy az Y93H (3,8%, 5/132) 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 ledipasvirral, az elbasvirral 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 felnőtt és serdülő 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-PRS) 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)
	ENDURANCE-5, 6	Maviret 8 hétig (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 hétig (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 hétig (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 hétig (GT1, 2, 4, 5, és 6, és GT3 TN) (n = 356) vagy 16 hétig (GT3, csak TE) (n = 6)
Korábban nem kezelt és korábban már kezelt betegek cirrhosissal		
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)
GT5, 6	ENDURANCE-5, 6	Maviret 12 hétig (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 hétig (GT1, 2, 4, 5, és 6 és GT3 TN) (n = 157) vagy 16 hétig (GT3, csak TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 hétig (n = 343) (csak TN)
CKD 3b-s, 4-es és 5-ös stádiumú betegek cirrhosissal vagy anélkül		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 hétig (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 hétig (n = 84) vagy 12 hétig (n = 13) vagy 16 hétig (n = 4)
NS5A inhibitorral és/vagy proteáz inhibitorral (PI) kezelt betegek, cirrhosissal vagy anélkül		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 hétig (n = 66) vagy 16 hétig (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret 12 hétig (n = 78) vagy 16 hétig (n = 78) vagy Maviret + ribavirin 12 hétig (n = 21) ^g
HCV/HIV-1-társfertőzött betegek cirrhosissal 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)
Serdülők (12- <18 év)		
GT1-6	DORA (1. rész)	Maviret 8 hétig (n = 44) vagy 16 hétig (n = 3)

TN = korábban nem kezelt betegek, TE-PRS = 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. ENDURANCE-1 vizsgálat, 33, HIV-1-társfertőzött beteg részvételével. DORA vizsgálat 2 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).
- f. A VOYAGE-1 és VOYAGE-2 ázsiai regionális vizsgálatok voltak.
- g. A Maviret nem ajánlott olyan betegek ismételt kezelésére, akiket korábban NS3/4A- és/vagy NS5A-inhibitorokkal kezeltek (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során a szérum-HCV RNS-értékeit a Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV teszt (2.0 verzió) segítségével mérték, melyben a mennyiségi kimutathatóság alsó határértéke (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 (cirrhosisos vagy cirrhosis nélküli) betegeknél

A 2409, kompenzált (cirrhosisos vagy cirrhosis nélküli) májbetegségben szenvedő kezelt felnőtt beteg esetén, akiket korábban nem, vagy a peginterferon, a ribavirin és/vagy a szofosbuvir kombinációjával kezeltek, 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% cirrhosisos; 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 felnőtt betegeknél^a, akik az ajánlott időtartamig kapták a kezelést (összesített adatok az ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, és az EXPEDITION-1, -2^b, -4 és -8 vizsgálatokból).

	1-es genotípus	2-es genotípus	4-es genotípus	5-ös genotípus	6-os genotípus
SVR12 cirrhosis nélküli betegeknél					
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 betegeknél					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	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 cirrhosisban szenvedő betegeknél					
8 hetes kezelés	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 hetes kezelés	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

Relapszus ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Egyéb ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

- A korábban peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvirral kezelt betegek aránya 26% (1-es genotípus), 14% (2-es genotípus), 24% (4-as genotípus), 0% (5-ös genotípus), és 13% (6-os genotípus) volt. Egyetlen 5-ös genotípussal fertőzött beteg sem kapott korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofoszbuvir terápiát és 3, 6-os genotípussal fertőzött beteg kapott korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofoszbuvir terápiát.
- Ideértve az összesen 154 HIV-1-társfertőzött beteget az ENDURANCE-1 és EXPEDITION-2 vizsgálatból, akik az ajánlott időtartamig kapták a kezelést.
- A relapszust definíció szerint azoknak a terápiát befejező betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelést követően a HCV-RNS-szint \geq LLOQ volt.
- 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.

Klinikai vizsgálat 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegeknél

Az ENDURANCE-5,6 egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt 84 HCV 5-ös (N = 23) vagy 6-os genotípussal (N = 61) fertőzött, korábban nem kezelt (TN) vagy korábban már kezelt (TE-PRS) felnőtt betegnél. A nem cirrhotikus betegek 8 hétig, a kompenzált cirrhotikus betegek 12 hétig kaptak Maviretet. A 84 kezelt beteg medián életkora 59 év volt (tartomány 24–79 év), 27%-uknak HCV 5-ös, 73%-uknak HCV 6-os genotípusú fertőzése volt; 54%-uk volt nő, 30%-uk fehér bőrű, 68%-uk ázsiai; 90%-ot korábban nem kezeltek HCV miatt, 11%-nak volt kompenzált cirrhoticusa.

Az összesített SVR12-arány 97,6% volt (82/84). Az 5-ös genotípussal fertőzötteknél 95,7% (22/23), a 6-os genotípussal fertőzötteknél 98,4% (60/61) SVR12 arányt figyeltek meg. Egy korábban nem kezelt, 5-ös genotípussal fertőzött, nem cirrhotikus felnőtt betegnél tapasztaltak relapszust, és egy korábban nem kezelt, 6-os genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhotikus betegnél tapasztaltak a kezelés alatt virológiai sikertelenséget.

8 hétig Mavirettel kezelt, 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, cirrhotikus betegek

A 8 hétig adott Maviret hatásosságát és biztonságosságát 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, korábban még nem kezelt, kompenzált cirrhotikus felnőtt betegnél egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálatban (EXPEDITION-8) értékelték. A 280 kezelt beteg medián életkora 60 év volt (tartomány 34-88 év), 81,8%-nak HCV 1-es, 10%-nak HCV 2-es, 4,6%-nak HCV 4-es, 0,4%-nak HCV 5-ös, 3,2%-nak HCV 6-os genotípusú fertőzése volt, 60% volt férfi; 9,6% fekete bőrű.

Az összesített SVR12-arány 98,2% volt (275/280). Senkinél nem tapasztaltak virológiai sikertelenséget.

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-vírusfertőzésben szenvedő betegeknél az ENDURANCE-3 (korábban nem kezelt felnőtt betegek cirrhosis nélkül), az EXPEDITION-8 (korábban nem kezelt felnőtt betegek cirrhosisal) és a SURVEYOR-2 harmadik részében (cirrhosisal vagy anélkül és/vagy korábban már kezelt felnőtt betegek) klinikai vizsgálatokban igazolták.

Az ENDURANCE-3 egy részben randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollós klinikai vizsgálat volt korábban nem kezelt, 3-as genotípussal fertőzött 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.

Az EXPEDITION-8 egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt olyan, kompenzált cirrhosisban szenvedő és 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegek részvételével, akiket korábban még nem kezeltek, és akik a vizsgálat során 8 hetes Maviret-kezelést kaptak. A SURVEYOR-2 klinikai vizsgálat harmadik része egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely a Maviret hatásosságát értékelte korábban már kezelt, 3-as genotípussal fertőzött, cirrhosis nélküli, valamint kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, 16 héten át. A korábban már kezelt betegek közül 46% (42/91) korábban sikertelen szofosbuvir kezelésben részesült.

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

A kezelésben még nem részesült, nem cirrhosisos felnőtt betegek adatainak összesített elemzésekor (beleértve II. és III. fázisú vizsgálati adatokat), melynek során 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 betegeknel (SURVEYOR-2 vizsgálat, 3. rész, valamint EXPEDITION-8 vizsgálat)

	Korábban nem kezelt, cirrhotikus betegek	Korábban nem kezelt, cirrhotikus betegek	Korábban már kezelt betegek cirrhotissal vagy anélkül
	Maviret 8 hét (N = 63)	Maviret 12 hét (N = 40)	Maviret 16 hét (N = 69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknel			
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Relapszus ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Egyéb ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR cirrhosis státusz szerint			
Cirrhosisal	NA	NA	95,5% (21/22)
Cirrhosis nélküli	95,2% (60/63)	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 részt vevő, 3-as genotípussal fertőzött, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek 100%-a (11/11) elérte az SVR12-t.

3b genotípussal fertőzött betegek

A GT3b altípus előfordulását a HCV-vel fertőzött betegek egy viszonylag kis számú csoportjában jelentették Kínában és néhány dél-, délkelet-ázsiai országban, de ezeken a régiókon kívül ritka. A VOYAGE-1 és VOYAGE-2 vizsgálatokat Kínában, Szingapúrban és Dél-Koreában végezték HCV 1-6 genotípusú, nem cirrhotikus (VOYAGE-1) vagy kompenzált cirrhotikus (VOYAGE-2) felnőtt betegeknel, akiket korábban még nem (TN), vagy korábban kombinációban interferonnal, peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvirral (TE-PRS) kezelték. Minden nem cirrhotikus vagy kompenzált cirrhotikus beteg 8, illetve 12 hétig kapta a Maviretet, kivéve a GT3 TE-PRS betegeket, akik 16 hétig kapták a Maviretet. Az összesített SVR12-arány 97,2% (352/362), illetve 99,4% (159/160) volt a VOYAGE-1 és VOYAGE-2 vizsgálatokban.

A nem cirrhotikus GT3b-fertőzött betegeknel számszerűen alacsonyabb, 58,3%-os (7/12) [62,5% (5/8) a TN betegeknel és 50% (2/4) a TE-PRS betegeknel] SVR12-arányt figyeltek meg, mint a nem cirrhotikus GTa betegeknel (92,9% (13/14)). Három GT3b TN betegnel tapasztaltak relapszust és két GT3b TE-PRS betegnel tapasztaltak virológiai sikertelenséget a kezelés alatt. A kompenzált cirrhotikus betegek között az összesített SVR12 arány 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) a TN betegeknel és 100% (1/1) a TE-PRS betegeknel] volt a GT3b-fertőzött betegeknel és 100% (6/6) a GT3a-fertőzött betegeknel. Egy GT3b-fertőzött betegnel tapasztaltak relapszust.

Klinikai vizsgálatokból származó összesített SVR12-arányok korábban nem kezelt vagy kezelt, cirrhotikus vagy cirrhosis nélküli felnőtt betegeknel

A korábban még nem kezelt (treatment-naïve; TN) vagy korábban interferonnal, peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvirral (TE-PRS) kezelt betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97,5% (1395/1431) érte el az összesített SVR12-t, míg 0,2%-nál (3/1431) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,9%-nál (12/1407) tapasztaltak kezelést követően relapszust.

Az olyan TN vagy TE-PRS, kompenzált cirrhotikus betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97,1% (431/444) érte el az SVR12-t (közülük 97,7% [335/343] TN-beteg érte el az SVR12-t), míg 0,2%-nál (1/444) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,9%-nál (4/434) 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 betegeknél, 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 felnőtt 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 szirrolimusz, 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.

Vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálat

Az EXPEDITION-5 egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, nem cirrhotikus vagy kompenzált cirrhotikus, 3b, 4 vagy 5. stádiumú krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő, összesen 101 felnőtt beteg bevonásával. A vizsgálatba bevont személyek korábban még nem kezelt, vagy korábban (peg)interferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvir kombinációval kezelt betegek, akik a jóváhagyott kezelési időnek megfelelően 8, 12 vagy 16 hétig kaptak Maviretet.

A 101 kezelt beteg medián életkora 58 év volt (tartomány 32-87 év). 53%-nak volt HCV 1-es, 27%-nak HCV 2-es, 15%-nak HCV 3-as, és 4%-nak HCV 4-es genotípusú fertőzése. A 101 beteg 59%-a volt férfi, 73% volt fehér bőrű, és 80%-ukat korábban még nem kezelték. A betegek 13%-a cirrhosisban szenvedett, 65%-nak volt F0 vagy F1 stádiumú kiindulási fibrosisa, 7% nak volt 3b stádiumú krónikus vesebetegsége, 17%-nak 4-es stádiumú krónikus vesebetegsége és 76%-nak 5-ös stádiumú krónikus vesebetegsége (mindannyian dialízis kezelésben részesültek). 84 beteg 8 hetes kezelést, 13 beteg 12 hetes kezelést és 4 beteg 16 hetes kezelést kapott.

Az összesített SVR12-arány 97,0% (98/101) volt. Virológiai sikertelenséget nem tapasztaltak.

A tartós virológiai válasz fennmaradása

Egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálat (M13-576) eredményei alapján a korábbi, Mavirettel végzett klinikai vizsgálatokban az SVR12-t elérő felnőtt betegek 99,5%-ánál (374/376) fennmaradt az SVR az utolsó utánkövető vizitig (az utánkövetés időtartamának mediánja 35,5 hónap): a Maviret-kezelést 8 hétig kapó betegek 100%-ánál, a Maviret-kezelést 12 hétig kapó betegek 99,6%-ánál, és a Maviret-

kezelést 16 hétig kapó betegek 95,8%-ánál. A 2 beteg közül, akiknél nem maradt fenn az SVR, 1-nél a Maviret-kezelés után 390 nappal késői relapszus következett be, a másik beteg pedig újr fertőződött egy eltérő HCV genotípussal.

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

A DORA (1. rész) klinikai vizsgálat egy, a biztonságosság és hatásosság értékelésére irányuló, olyan 12 - <18 éves serdülőkkel végzett, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, akik 300 mg/120 mg Maviretet kaptak (3 db 100 mg/40 mg filmtabletta) 8 vagy 16 hétig. A DORA vizsgálat 1. részébe 47 beteget vontak be. A medián életkor 14 év volt (tartomány 12-17), 79%-uknak 1-es, 6%-uknak 2-es, 9%-uknak 3-as, 6%-uknak 4-es genotípusú HCV-fertőzése volt; 55% volt nő, 11% volt fekete bőrű, 77% korábban még nem kezelt, 23%-ukat korábban interferonnal kezelték, 4%-uknak volt HIV-társfertőzése, senkinek nem volt cirrhosisa, a testsúly átlaga 59 kg volt (tartomány 32-109 kg).

Az összesített SVR12-arány 100% volt (47/47). Senkinél nem tapasztaltak virológiai sikertelenséget.

A DORA klinikai vizsgálat 2. részéből származó adatokért lásd a Maviret granulátum alkalmazási előírását. A DORA vizsgálat 2. részében a Maviret granulátum testtömeg-alapú adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték 8, 12 vagy 16 hétig 80, 3 év - < 12 éves korú gyermek bevonásával.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

11. táblázat A Maviret hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságai egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál

	Glecaprevir	Pibrentaszvir
Felszívódás		
T _{max} (óra) ^a	5,0	5,0
Az étkezés hatása (éhségi állapothoz képest) ^b	↑ 83–163%	↑ 40–53%
Eloszlás		
Humán plazmafehérjéhez való kötődés %	97,5	>99,9
Vér-plazma arány	0,57	0,62
Biotranszformáció		
Biotranszformáció	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-fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus betegeknél, akiknek három egymást követő nap monoterápiában napi 300 mg glecaprevirt (N = 6) vagy 120 mg pibrentaszvirit (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 velejáró bizonytalanságát a nem lineáris adagolás és a glecaprevir és a pibrentaszvir közötti kereszt kölcsönhatás okozza. Mavirettel kezelt krónikus hepatitis C-vírusfertőzésben szenvedő betegeknél 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 betegeknél.

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 különleges betegcsoportok esetén

Rassz vagy etnikum

Nincs szükség dózismódosításra rassz vagy etnikai hovatartozás alapján.

Nem vagy testtömeg

Nincs szükség dózismódosításra nem vagy testtömeg (≥ 45 kg) alapján.

Idősek

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására időskorú betegek esetében. HCV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a vizsgált tartományban (12-88 éves kor) az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a glecaprevir/pibrentaszvir-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

Nincs szükség a Maviret dózisának módosítására legalább 12 éves vagy legalább 45 kg testtömegű gyermekeknél. A II. és III. fázisú vizsgálatokban a glecaprevir és pibrentaszvir expozíciója a 12 – < 18 éves gyermekeknél és serdülőknél a felnőttekéhez hasonló volt.

A Maviret granulátum formában elérhető 3 – <12 éves, 12 kg – <45 kg testtömegű gyermekeknek, testtömeg alapján adagolva. A legalább 45 kg-os gyermekeknél a tableta gyógyszerformát kell alkalmazni. Mivel a különböző gyógyszerformák farmakokinetikai profilja eltérő, a tableta és a bevont granulátum nem felcserélhető.

A glecaprevir és pibrentaszvir farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél nem vizsgálták.

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 betegeknél ($\leq 18\%$ 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 betegeknél, 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 betegeknél.

Májkárosodás

Klinikai dózisban, a HCV-vel nem fertőzött, normál májfunkciójú betegekhez viszonyítva a glecaprevir AUC-értéke Child–Pugh A stádiumú betegeknél 33% -kal, Child–Pugh B stádiumú betegeknél 100% -kal volt magasabb, és 11-szeresére nőtt Child–Pugh C stádiumú betegeknél. A pibrentaszvir AUC-értékei hasonlóak voltak a Child–Pugh A stádiumú betegeknél, 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 teszteket is. Karcinogenitás vizsgálatokat még nem végeztek a glecaprevirrel és a pibrentaszvirral.

Rágcsálókön végzett vizsgálatban a legmagasabb vizsgált dózsig nem mutattak ki párási, 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 reprodukciós vizsgálatok során nem tapasztaltak káros, fejlődésre gyakorolt hatást, amikor a Maviret komponenseit az organogenezis során külön adták be, az ajánlott humán dóziséból eredő expozíció legfeljebb 53-szoros (patkányokban, glecaprevir esetén), vagy 51-szeres, illetve 1,5-szeres (egerekben, illetve és nyulakban, pibrentaszvir esetén) dózisában. 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 születési és születést követő fejlődési vizsgálatban, amelyekben az anyai eredetű szisztémás glecaprevir- és pibrentaszvir-expozíció (AUC) a humán ajánlott dózis körülbelül 47-szerese, illetve 74-szerese volt. 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

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE alumíniumfólia buboréksomagolásban.
A csomagolás 84 filmtablettát (21 filmtabletta 4 belső dobozban) tartalmaz.

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.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 50 mg/20 mg bevont granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg glecaprevirt és 20 mg pibrentaszvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

Minden tasak bevont granulátum 26 mg laktózt (monohidrát formájában) és 4 mg propilén-glikolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont granulátum
Rózsaszín és sárga granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Maviret bevont granulátum a krónikus hepatitis C-vírus- (HCV) fertőzés kezelésére javallott 3 éves és idősebb gyermekeknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Legalább 3 éves, 12 év alatti, illetve legalább 12 kg-os és 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek
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. A gyermekek testtömegén alapuló adag és a tasakok száma a 3. táblázatban található. A tasakok tartalmát naponta egyszer, étellel együtt kell bevenni.

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

Genotípus (GT)	A kezelés ajánlott időtartama	
	Cirrhosis nélkül	Cirrhosisal
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 hét	8 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	
	Cirrhosis nélkül	Cirrhosisal
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.

3. táblázat: Javasolt adag legalább 3 éves, 12 év alatti gyermekek részére

Gyermek testtömege (kg)	Tasakok száma naponta egyszer (glecaprevir + pibrentaszvir)
≥12 – < 20 kg	3 tasak (150 mg + 60 mg)
≥20 – < 30 kg	4 tasak (200 mg + 80 mg)
≥30 – < 45 kg	5 tasak (250 mg + 100 mg)

A 45 kg és annál nagyobb testtömegű gyermekeknél a Maviret tablettá felnőtt adagolását kell alkalmazni. Adagolási útmutatásért tanulmányozza át a Maviret filmtabletta alkalmazási előírását.

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 Maviretet kell bevenni. Ha a hányás a bevételtől számított több mint 3 órával később lépett fel, nem szükséges még egy dózis Maviretet bevenni.

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 3 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták, nincsenek rendelkezésre álló adatok. A 45 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknek a tablettá gyógyszerformát kell használniuk. Mivel a különböző gyógyszerformák farmakokinetikai profilja eltérő, a tablettá és a bevont granulátum nem felcserélhető. A teljes kezelést ugyanazzal a gyógyszerformával kell végezni (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

- A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Maviret javasolt adagját naponta egyszer, étellel együtt kell bevenni.
- A teljes napi adagnak megfelelő granulátumot (a szükséges számú tasakok teljes tartalmát, a bennük lévő összes rózsaszín és sárga granulátumot) rá kell szórni kis mennyiségű, lágy állagú, kis víztartalmú, a kanálhoz hozzátapadó élelmiszerre, amit rágás nélkül le lehet nyelni (pl. mogyoróvaj, csokoládés mogyorókrém, lágy krémsajt, sűrű lekvár vagy görög joghurt).
- Folyadékot vagy olyan élelmiszert, amely lecseppenhet vagy lecsúszhat a kanálról, nem szabad használni, mert a gyógyszer gyorsan feloldódhat, és veszíthet a hatékonyságából.
- Az étel és a granulátum keverékét azonnal le kell nyelni. A granulátumot nem szabad sem összezúzni, sem megrágni.
- A Maviret granulátumot nem szabad enterális tápláló tubuson keresztül beadni.

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-, dagibatrán etexilát-, etinilösztadiol-tartalmú készítményekkel, erős P-gp és CYP3A induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin, közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), fenobartbitál, fenitoin és primidon) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis B-vírus reaktiválódása

A Hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódását, 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-inhibitorot tartalmazó terápiával korábban sikertelenül kezelt betegek

A MAGELLAN-1 és a B16-439 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 gyógyszercsoportnak 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 betegek 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.

Alkalmazás cukorbetegknél

A cukorbeteg javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózsztíkjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Laktóz

A Maviret granulátum laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Propilén-glikol

A készítmény 4 mg propilén-glikolt tartalmaz tasakonként.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Maviret egyéb gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatása

A glecaprevir és a pibrentaszvir a P-glikoprotein (P-gp), az emlő carcinomarezisztencia-fehérje (BCRP) és a szerves aniontranszporter 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 4. táblázatban. Egyéb P-gp, a BCRP, vagy OATP1B1/3 szubsztrátokkal való együttadás esetén dózismódosításra lehet szükség.

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

A glecaprevir és a pibrentaszvir egyaránt gátolja az epesó-exportpumpa (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 Maviretre

Erős P-gp/ CYP3A-induktorok

Azok a gyógyszerek, melyek erős P-gp- és CYP3A-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), fenobarbitál, fenitoin és primidon), jelentős mértékben csökkenthetik a glecaprevir és a pibrentaszvir plazmakoncentrációját, amely a Maviret terápiás hatásának csökkenéséhez vagy a virológiai válasz elmaradásához vezethet. Ezeknek a gyógyszereknek a Mavirettel 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/pibrentaszvir plazmakoncentrációját. Ezeknek a gyógyszereknek a Mavirettel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A glecaprevir és a pibrentaszvir 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 pibrentaszvir eliminációját, ezáltal növeli a vírusellenes szerek plazmakoncentrációját. Az OATP1B1/3 gátlószerei (pl. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) növelik a glecaprevir szisztémás koncentrációját.

Igazolt és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások

A 4. táblázat bemutatja a legkisebb négyzetek átlaga arányának (90%-os konfidencia intervallum melletti) hatását a Maviretre 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. Minden gyógyszerinterakciós vizsgálatot felnőtteken hajtottak végre.

4. táblázat: A Maviret és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás

Gyógyszerterápiás 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)	↑ 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)	↑ dabigatrán	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTIKNVULZÍV SZEREK					
karbamazepin 200 mg naponta kétszer (P-gp/CYP3A- indukció)	↓ 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).
	↓ pibrentaszvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
fenitoin, fenobarbitál, primidon	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ glecaprevir és ↓ pibrentaszvir				
MYCOBAKTÉRIUM ELLENI SZEREK					
rifampicin 600 mg egyszeri dózis (OATP1B1/3-gátlás)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
rifampicin 600 mg egyszeri dózis ^a (P-gp/BCRP /CYP3A-indukció)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentaszvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETINILÖSZTRADIOL-TARTALMÚ SZEREK					
etinilösztadiol/ norgesztimát 35 mikrogramm /250 mikrogramm naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	A GPT (ALAT)-szint emelkedésének kockázata miatt az etinilösztadiol-tartal- mú gyógyszerek egyidejű alkalmazása Mavirettel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Nincs szükség dózismódosításra levonorgesztrellel, noretidronnal vagy a norgesztimáttal, mint progesztagen-típusú fogamzásgátlókkal
	↑ norelgesztro- min	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
etinilösztadiol/ levonorgesztrel 20 mikrogramm /100 mikrogramm naponta egyszer	↑ etinilösztadiol	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgesztrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	

					való egyidejű alkalmazáskor.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK					
közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A-indukció)	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ glecaprevir és ↓ pibrentasvir				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)	A GPT (ALAT) szint emelkedésének kockázata miatt az atazanavirral való együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
	↑ pibrentasvir	≥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.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	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 pibrentasvirre nem számszerűsítették ebben a vizsgálatban, de a glecaprevir és a pibrentasvir expozíciója jóval alacsonyabb volt, mint a korábbi kontroll értékek.				
elvitegravir/ kobicisztát/emtricitabin/ tenofovir alafenamid (P-gp-, BCRP- és OATP-gátlás a kobicisztát által, OATP-gátlás az elvitegravir által)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nincs szükség dózismódosításra.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
lopinavir/ritonavir 400/100 mg 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.
	↑ pibrentasvir	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	↑ szofoszbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nincs szükség dózismódosításra.

400 mg naponta egyszer (P-gp/BCRP-gátlás)	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
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 ↑ szimvasztatin savi forma	1,99 (1,60; 2,48) 10,7 (7,88; 14,6)	2,32 (1,93; 2,79) 4,48 (3,11; 6,46)	-- --	
lovasztatin 10 mg naponta egyszer (OATP1B1/3-, P-gp-, BCRP-gátlás)	↑ lovasztatin ↑ lovasztatin savi forma	↔ 5,73 (4,65; 7,07)	1,70 (1,40; 2,06) 4,10 (3,45; 4,87)	-- --	Egyidejű alkalmazás nem javasolt. Egyidejű alkalmazás esetén a lovasztatin dózisa ne lépje túl a 20 mg/napi adagot, és a beteget monitorozni kell.
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-dózisnak nem szabad túllépnie a napi 20 mg-ot, és a rozuvasztatin dózisának a napi 5 mg-ot.
rozuvasztatin 5 mg naponta egyszer (OATP1B1/3-, BCRP-gátlás)	↑ rozuvasztatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	

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)	--	
takrolimusz 1 mg egyszeri dózis (CYP3A4- és 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	↔	↔	↔	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	↔	
PROTONPUMPAGÁTLÓK					
omeprazol 20 mg naponta egyszer	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nincs szükség dózismódosításra.

(gyomor pH-érték emelkedése)	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (1 órával reggeli előtt)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
omeprazol 40 mg naponta egyszer (este, étkezés nélkül)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentaszvir	↔	↔	--	
K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK					
K-vitamin-antagonisták	Nem vizsgálták.			Az INR szoros monitorozása szükséges minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Maviret-kezelés során előforduló májfunkciós változások miatt van szükség.	

DAA= direkt ható antivirális szer

- A rifampicin glecaprevirre és pibrentaszvirra gyakorolt hatása 24 órával az utolsó rifampicin dózis beadását követően.
- Az atazanavir és ritonavir hatása az első dózis glecaprevirre és pibrentaszvirre került jelentésre.
- 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 gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat végeztek a következő gyógyszerekkel, melyek nem mutattak klinikailag jelentős kölcsönhatást a Mavirettel: 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 farmakodinámiás 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, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára 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 termékenység 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

Mavirettel kezelt, a HCV 1-es, 2-es, 3-as, 4-es 5-ös vagy 6-os genotípusával fertőzött felnőttek bevonásával végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban összesítve a leggyakrabban jelentett mellékhatások (előfordulás $\geq 10\%$) a fejfájás és a fáradtság volt. A Mavirettel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő súlyos mellékhatás (transziens ischaemiás attack). Azoknak a Mavirettel kezelt betegeknek az aránya, akik mellékhatások miatt véglegesen abbahagyták a kezelést, 0,1% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

8, 12 vagy 16 héten keresztül Mavirettel kezelt, cirrhosis-os vagy nem cirrhosis-os HCV-fertőzött felnőttek körében végzett, forgalomba hozatali engedélyhez szükséges II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal követően a következő mellékhatásokat azonosították. 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 $< 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

5. táblázat: A Maviret-kezelés során azonosított mellékhatások

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	angiooedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hasmenés, hányinger
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem ismert	bőrviszketés
<i>Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori	összbilirubinszint emelkedése

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Mellékhatások súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is
A Maviret biztonságosságát (EXPEDITION-4) (n=104), és (EXPEDITION-5) (n=101) krónikus vesebetegségben szenvedő (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 felnőtt beteg eredményei alapján értékelték. A leggyakoribb mellékhatás a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek között a viszketés (17%) és a fáradtság (12%) volt az EXPEDITION-4 vizsgálatban és a viszketés (14,9%) az EXPEDITION-5 vizsgálatban.

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 felnőtt recipiens eredményei alapján értékelték (MAGELLAN-2). Az összesített biztonságossági profil a transzplantált recipienséknél hasonló volt a II. fázisú és III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél megfigyeltekkel. A Mavirettel 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 felnőtt betegek összesített biztonságossági profilja (ENDURANCE-1 és ENDURANCE-2 vizsgálatok) hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél megfigyeltekhez.

Gyermekek és serdülők

A Maviret biztonságossága a HCV1-6-os genotípusával fertőzött serdülőknél egy nyílt elrendezésű, II. és III. fázisú vizsgálat 47, 12 – < 18 éves vizsgálati alanyának adatain alapszik, akiket 8–16 hétig kezeltek Maviret tablettával (DORA 1. rész). A megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőttek körében Mavirettel végzett vizsgálatokban tapasztaltakkal.

A Maviret biztonságossága a HCV 16-os genotípusával fertőzött, legalább 3 éves, 12 év alatti gyermekeknél egy nyílt elrendezésű, II./III. fázisú vizsgálat 80, 3 – < 12 éves vizsgálati alanyainak adatain alapszik, akiket 8, 12 vagy 16 hétig kezeltek testtömeg alapú adagolás szerint Maviret bevont granulátummal (DORA 2. rész). A megfigyelt mellékhatások mintázata összevethető volt a Maviret filmtablettával serdülők és felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatokéval. Hasmenés, hányinger és hányás kissé nagyobb gyakorisággal fordult elő gyermekeknél a serdülőkhöz képest (mellékhatások: sorrendben 3,8% vs. 0%, 3,8% vs. 0% és 7,5% vs. 2,1%).

A szérumbilirubin-szint emelkedése

Az összbilirubinszint normál érték felső határához (ULN) képest legalább kétszeresére történő emelkedését figyelték meg a Maviret szedő betegek 1,3%-ánál, a bilirubintranszporterek és metabolizmus glicaprevir-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 ALAT-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 glicaprevirből 1200 mg volt naponta egyszer 7 napig, pibrentasvirből 600 mg naponta egyszer 10 napig. Tünettelen nem járó szérumban ALAT-szint emelkedést (>5×ULN) figyelték meg a 70 egészséges önkéntes közül egyénél, többszöri

dózis glecaprevir (700 vagy 800 mg) napi egyszeri, hét napig történő adagolása során. Túladagolás 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: Szisztémás vírusellenes szerek, Közvetlen hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AP57

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 a 6. táblázatban szerepelnek.

6. táblázat: A glecaprevir és a 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 kimérareplikonok elleni EC_{50} -értékeit a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A glecaprevir és a 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 inhibitorcsalád szempontjából fontos NS3 vagy NS5A aminosav-szubsztitúciókat fenotípusosan jellemezték a replikonokban.

A HCV-protázinhibitor-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-szeres mértékben csökkentette a glecaprevirrel szembeni érzékenységet.

Az NS5A inhibitorcsaládnál 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. A 3b genotípusú replikon esetében az NS5A-ban természetesen előforduló K30 és M31 polimorfizmusok 24-szeres mértékben csökkentették a pibrentaszvirral szembeni érzékenységet a 3a genotípusú replikonban lévő pibrentaszvir aktivitásához képest.

Klinikai vizsgálatok

Korábban nem kezelt, és korábban peginterferonnal (pegIFN), ribavirinnel (RBV), és/vagy szofoszbuvirral kezelt, cirrhotikus vagy nem cirrhotikus felnőtt betegeknél végzett vizsgálatok

A forgalomba hozatali engedélyhez szükséges II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban 8, 12 vagy 16 héten át Mavirettel kezelt, hozzávetőlegesen 2300 felnőtt 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 tizennyolc, 8, 12 vagy 16 hétig Mavirettel 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 cirrhotikusban szenvedő vagy anélküli felnőtt betegnél végzett vizsgálatok

A MAGELLAN-1 klinikai vizsgálatban 12 vagy 16 hétig Mavirettel 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 kezelést 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.

177, krónikus, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alany közül (minden beteg, akinél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, GT1a-fertőzésben szenvedett), akik korábban NS5A inhibitor + szofoszbuvir-kezelésben részesültek, majd a B16-439 vizsgálatban Maviretet kaptak 12 hétig (13-ból 9) vagy 16 hétig (13-ból 4), 13 betegnél tapasztaltak virológiai sikertelenséget. A 13 beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, 4-nél figyeltek meg a kezelés hatására kialakult NS3-szubsztitúciót: A156V (n = 2) vagy R155W + A156G (n = 2) a sikertelenség időpontjában; a 4-ből 3 betegnél Q80K volt jelen a kiinduláskor és a sikertelenség időpontjában. A 13 beteg közül, akiknél virológiai sikertelenséget tapasztaltak, 12 betegnél mutattak ki egy vagy több NS5A polimorfizmust a jellegzetes aminosav-pozíciókban (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q vagy Y93H/N) a kiinduláskor, és a 13-ból 10 betegnél alakult ki további NS5A szubsztitúció (M28A/S/T [n = 3], Q30N [n = 1], L31M/V [n = 2], P32del [n = 1], H58D [n = 4], E62D [n = 1]) a kezelés sikertelenségének időpontjában.

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

II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban Maviret-terápiában részesült, korábban nem kezelt, és korábban peginterferon, ribavirin és/vagy szofoszbuvir-terápiával kezelt felnőtt 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 = 313) 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 77% (17/22) a kezelés kezdetén A30K-szubsztitúciót hordozó beteg elérte az SVR12-t. Az összesített prevalencia a kezelés kezdetén 7,0% volt az A30K és 4,8% volt az Y93H esetén. A korábban nem kezelt, cirrhosisban szenvedő betegeknél és a már kezelt betegeknél korlátozta a kezelés kezdetén fennálló NS5A polimorfizmusok hatásának felmérését az A30K (3,0%, 4/132) vagy az Y93H (3,8%, 5/132) 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 8. táblázat tartalmazza.

8. 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-PRS) 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)

	ENDURANCE-5, 6	Maviret 8 hétig (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 hétig (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 hétig (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 hétig (GT1, 2, 4, 5, és 6, és GT3 TN) (n = 356) vagy 16 hétig (GT3, csak TE) (n = 6)
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)
GT5, 6	ENDURANCE-5, 6	Maviret 12 hétig (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 hétig (GT1, 2, 4, 5, és 6 és GT3 TN) (n = 157) vagy 16 hétig (GT3, csak TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 hétig (n = 343) (csak TN)
CKD 3b-s, 4-es és 5-ös stádiumú betegek cirrhosisal vagy anélkül		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 hétig (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 hétig (n = 84) vagy 12 hétig (n = 13) vagy 16 hétig (n = 4)
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)
GT1	B16-439	Maviret 12 hétig (n = 78) vagy 16 hétig (n = 78) vagy Maviret + ribavirin 12 hétig (n = 21) ^g
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)
Serdülők (12 <18 év)		
GT1-6	DORA (1. rész) ^a	Maviret 8 hétig (n = 44) vagy 16 hétig (n = 3)
Gyermekek (3 – <12 évesek)		
GT1-6	DORA (2. rész) ^a	Maviret 8 (n = 78), 12 (n = 1) vagy 16 hétig (n = 1)

TN = korábban nem kezelt betegek, TE-PRS = 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. ENDURANCE-1 33, HIV-1-társfertőzött beteg részvételével. DORA 3, 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).

f. A VOYAGE-1 és VOYAGE-2 ázsiai regionális vizsgálatok voltak.

g. A Maviret nem ajánlott olyan betegek ismételt kezelésére, akiket korábban NS3/4A- és/vagy NS5A-inhibitorokkal kezelték. (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok során a szérum-HCV RNS-értékeit a Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV-teszt (2.0 verzió) segítségével mérték, melyben a mennyiségi kimutathatóság alsó határértéke (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) betegekénél

A 2409, kompenzált (cirrhotikus vagy cirrhotikus nélküli) májbetegségben szenvedő kezelt felnőtt 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 testtömegindexe 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.

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

	1-es genotípus	2-es genotípus	4-es genotípus	5-ös genotípus	6-os genotípus
SVR12 cirrhotikus nélküli betegekénél					
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 betegekénél					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	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 betegekénél					
8 hetes kezelés	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 hetes kezelés	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Kimenetel SVR12 nélküli betegekénél					
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0%(0/1)	0% (0/10)
Relapszus ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0%(0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Egyéb ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

a. A korábban peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofosbuvirral kezelt betegek aránya 26% (1-es genotípus), 14% (2-es genotípus), 24% (4-as genotípus), 0% (5-es genotípus), és 13% (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 154 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.

Klinikai vizsgálat 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegeknél

Az ENDURANCE-5,6 egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt 84 HCV 5-ös (N = 23) vagy 6-os genotípussal (N = 61) fertőzött, korábban nem kezelt (TN) vagy korábban már kezelt (TE-PRS) felnőtt betegnél. A nem cirrhotikus betegek 8 hétig, a kompenzált cirrhotikus betegek 12 hétig kaptak Maviretet. A 84 kezelt beteg medián életkora 59 év volt (tartomány 24–79 év), 27%-uknak HCV 5-ös, 73%-uknak HCV 6-os genotípusú fertőzése volt; 54%-uk volt nő, 30%-uk fehér bőrű, 68%-uk ázsiai; 90%-ot korábban nem kezelték HCV miatt, 11%-nak volt kompenzált cirrhosisa.

Az összesített SVR12-arány 97,6% volt (82/84). Az 5-ös genotípussal fertőzötteknél 95,7% (22/23), a 6-os genotípussal fertőzötteknél 98,4% (60/61) SVR12 arányt figyeltek meg. Egy korábban nem kezelt, 5-ös genotípussal fertőzött, nem cirrhotikus betegnél tapasztaltak relapszust, és egy korábban nem kezelt, 6-os genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhotikus betegnél tapasztaltak a kezelés alatt virológiai sikertelenséget.

8 hétig Mavirettel kezelt, 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, cirrhotikus betegek

A 8 hétig adott Maviret hatásosságát és biztonságosságát 1, 2, 4, 5 és 6-os genotípussal fertőzött, korábban még nem kezelt, kompenzált cirrhotikus felnőtt betegnél egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálatban (EXPEDITION-8) értékelték.

A 280 kezelt beteg medián életkora 60 év volt (tartomány 34-88 év), 81,8 %-nak HCV 1-es, 10%-nak HCV 2-es, 4,6%-nak HCV 4-es, 0,4%-nak HCV 5-ös, 3,2%-nak HCV 6-os genotípusú fertőzése volt, 60% volt férfi; 9,6% fekete bőrű.

Az összesített SVR12-arány 98,2% volt (275/280). Senkinél nem tapasztaltak virológiai sikertelenséget.

3-as genotípussal fertőzött betegek

A Maviret hatásosságát korábban nem kezelt, vagy peginterferon, ribavirin és/vagy szofosbuvir kombinációval kezelt, 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-vírusfertőzésben szenvedő betegeknél az ENDURANCE-3 (korábban nem kezelt felnőtt betegek cirrhosis nélkül), az EXPEDITION-8 (korábban nem kezelt felnőtt betegek cirrhosisal) és a SURVEYOR-2 harmadik részében (cirrhosisal vagy anélkül és/vagy korábban már kezelt felnőtt betegek) klinikai vizsgálatokban igazolták.

Az ENDURANCE-3 egy részben randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos klinikai vizsgálat volt korábban nem kezelt, 3-as genotípussal fertőzött betegeknél. A betegeket 2:1 arányban randomizálták 12 hetes Maviret- vagy 12 hetes szofosbuvir és daklasztavir kombinációs kezelésre. Később a vizsgálatban indítottak egy harmadik (nem randomizált) kart is 8 hetes Maviret-kezeléssel. Az EXPEDITION-8 egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt olyan, kompenzált cirrhosisban szenvedő és 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegek részvételével, akiket korábban még nem kezelték, és akik a vizsgálat során 8 hetes Maviret-kezelést kaptak. A SURVEYOR-2 klinikai vizsgálat harmadik része egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely a Maviret hatásosságát értékelte korábban már kezelt, 3-as genotípussal fertőzött, cirrhosis nélküli, valamint kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél, 16 héten át. A korábban már kezelt betegek közül 46% (42/91) korábban sikertelen szofosbuvir-kezelésben részesült.

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

A kezelésben még nem részesült, nem cirrhotikus felnőtt betegek adatainak összesített elemzésekor (beleértve II. és III. fázisú vizsgálati adatokat), melynek során 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 kezelt betegekhez képest [78% (14/18) szemben a 93%-kal (13/14)].

11. táblázat: SVR12-értékek 3-as genotípussal fertőzött, cirrhotikus vagy cirrhotikus nélküli betegeknél (SURVEYOR-2 vizsgálat, 3. rész, valamint EXPEDITION-8 vizsgálat)

	Korábban nem kezelt, cirrhotikus betegek	Korábban nem kezelt, cirrhotikus betegek	Korábban már kezelt betegek cirrhotissal vagy anélkül
	Maviret 8 hét (N = 63)	Maviret 12 hét (N = 40)	Maviret 16 hét (N = 69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Kimenetel SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Relapszus ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Egyéb ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR cirrhotikus-státusz szerint			
Cirrhotissal	NA	NA	95,5% (21/22)
Cirrhotikus nélkül	95,2% (60/63)	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.

3b genotípussal fertőzött betegek

A GT3b altípus előfordulását a HCV-vel fertőzött betegek egy viszonylag kis számú csoportjában jelentették Kínában és néhány dél-, délkelet-ázsiai országban, de ezeken a régiókon kívül ritka. A VOYAGE-1 és VOYAGE-2 vizsgálatokat Kínában, Szingapúrban és Dél-Koreában végezték HCV 1-6 genotípusú, nem cirrhotikus (VOYAGE-1) vagy kompenzált cirrhotikus (VOYAGE-2) felnőtt

betegeknél, akiket korábban még nem (TN), vagy korábban kombinációban interferonnal, peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvirral (TE-PRS) kezeltek. Minden nem cirrhotikus vagy kompenzált cirrhotikus beteg 8, illetve 12 hétig kapta a Maviretet, kivéve a GT3 TE-PRS betegeket, akik 16 hétig kapták a Maviretet. Az összesített SVR12-arány 97,2% (352/362), illetve 99,4% (159/160) volt a VOYAGE-1 és VOYAGE-2 vizsgálatokban.

A nem cirrhotikus GT3b-fertőzött betegeknél számszerűen alacsonyabb, 58,3%-os (7/12) [62,5% (5/8) a TN betegeknél és 50% (2/4) a TE-PRS betegeknél] SVR12-arányt figyeltek meg, mint a nem cirrhotikus GTa-betegeknél (92,9% (13/14)). Három GT3b TN betegnél tapasztaltak relapszust és két GT3b TE-PRS betegnél tapasztaltak virológiai sikertelenséget a kezelés alatt. A kompenzált cirrhotikus betegek között az összesített SVR12 arány 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) a TN betegeknél és 100% (1/1) a TE-PRS betegeknél] volt a GT3b-fertőzött betegeknél és 100% (6/6) a GT3a-fertőzött betegeknél. Egy GT3b-fertőzött betegnél tapasztaltak relapszust.

Klinikai vizsgálatokból származó összesített SVR12-arányok korábban nem kezelt vagy kezelt, cirrhotikus vagy cirrhotis nélküli felnőtt betegeknél

A korábban még nem kezelt (treatment-naïve; TN) vagy korábban interferonnal, peginterferonnal, ribavirinnel és/vagy szofoszbuvirral (TE-PRS) kezelt betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97,5% (1395/1431) érte el az összesített SVR12-t, míg 0,2%-nál (3/1431) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,9%-nál (12/1407) tapasztaltak kezelést követően relapszust.

Az olyan TN vagy TE-PRS, kompenzált cirrhotikus betegek közül, akik a javasolt ideig kapták a terápiát, 97,1% (431/444) érte el az SVR12-t (közülük 97,7% [335/343] TN-beteg érte el az SVR12-t), míg 0,2%-nál (1/444) tapasztaltak kezelés közbeni virológiai sikertelenséget és 0,9%-nál (4/434) tapasztaltak kezelést követően relapszust.

A TN, cirrhotis 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, cirrhotis 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 betegeknél, akiket 8 vagy 12 hétig kezeltek (cirrhotis nélkül, illetve kompenzált cirrhotissal), 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 felnőtt 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 kezeltek 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 \leq 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.

Vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálat

Az EXPEDITION-5 egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, 1-6-os genotípusú HCV-vel fertőzött, nem cirrhotikus vagy kompenzált cirrhotikus, 3b, 4 vagy 5. stádiumú krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő, összesen 101 felnőtt beteg bevonásával. A vizsgálatba bevont személyek korábban még nem kezelt, vagy korábban (peg)interferonnal, ribavirinnel és/vagy szofosbuvir kombinációval kezelt betegek, akik a jóváhagyott kezelési időnek megfelelően 8, 12 vagy 16 hétig kaptak Maviretet.

A 101 kezelt beteg medián életkora 58 év volt (tartomány 32-87 év). 53%-nak volt HCV 1-es, 27%-nak HCV 2-es, 15%-nak HCV 3-as, és 4%-nak HCV 4-es genotípusú fertőzése. A 101 beteg 59%-a volt férfi, 73% volt fehér bőrű, és 80%-ukat korábban még nem kezelték. A betegek 13%-a cirrhotikusban szenvedett, 65%-nak volt F0 vagy F1 stádiumú kiindulási fibrosisa, 7%-nak volt 3b stádiumú krónikus vesebetegsége, 17%-nak 4-es stádiumú krónikus vesebetegsége és 76%-nak 5-ös stádiumú krónikus vesebetegsége (mindannyian dialízis kezelésben részesültek). 84 beteg 8 hetes kezelést, 13 beteg 12 hetes kezelést és 4 beteg 16 hetes kezelést kapott.

Az összesített SVR12-arány 97,0% (98/101) volt.). Virologiai sikertelenséget nem tapasztaltak.

A tartós virológiai válasz fennmaradása

Egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálat (M13-576) eredményei alapján a korábbi, Mavirettel végzett klinikai vizsgálatokban az SVR12-t elérő felnőttek 99,5%-ánál (374/376) fennmaradt az SVR az utolsó utánkövető vizitig (az utánkövetés időtartamának mediánja 35,5 hónap): a Maviret-kezelést 8 hétig kapó betegek 100%-ánál, a Maviret-kezelést 12 hétig kapó betegek 99,6%-ánál, és a Maviret-kezelést 16 hétig kapó betegek 95,8%-ánál. A 2 beteg közül, akiknél nem maradt fenn az SVR, 1-nél a Maviret-kezelés után 390 nappal késői relapszus következett be, a másik beteg pedig újr fertőződött egy eltérő HCV genotípussal.

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

A Maviret hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját egy két részből álló (DORA 1. rész és 2. rész)), nyílt elrendezésű vizsgálatban igazolták legalább 3 éves, 18 év alatti gyermekek és serdülők bevonásával.

A DORA 1. rész a 8 vagy 16 héten keresztül szedett Maviret 300 mg/120 mg (három Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta) biztonságosságát és hatásosságát értékelte 47, legalább 12 éves, 18 évnél fiatalabb serdülőnél. A medián életkor 14 év volt (tartomány: 12-17), a betegek 79%-ánál 1-es, 6%-ánál 2-es, 9%-ánál 3-as, 6%-ánál 4-es genotípusú HCV-fertőzést állapítottak meg; 55% volt nő, 11% volt fekete bőrű, 77% korábban még nem kezelt, 23% korábban interferon-kezelést kapott, 4%-nál volt jelen HIV-társfertőzés, egyik betegnek sem volt cirrhotosis, a testtömegük átlaga 59 kg volt (tartomány: 32–109).

A DORA 1. részben az összesített SVR12-arány 100% volt (47/47). Senkinél nem tapasztaltak virológiai sikertelenséget.

A DORA 2. rész a 8, 12 vagy 16 héten keresztül szedett, testtömeg alapján meghatározott dózisú Maviret granulátum biztonságosságát és hatásosságát értékelte 80, legalább 3 éves, 12 évnél fiatalabb gyermeknél. 18 beteg kapta a kezdeti alacsonyabb dózist és 62 beteg kapta a végleges ajánlott dózist. A medián életkor 7 év volt (tartomány: 3-11), a betegek 73%-ánál 1-es, 3%-ánál 2-es, 23%-ánál 3-as, 3%-ánál 4-es genotípusú HCV-fertőzés volt jelen; 55% volt nő, 6% volt fekete bőrű, 97,5% korábban még nem kapott HCV-kezelést, 2,5% korábban interferon-kezelést kapott, 1%-nál volt jelen HIV-társfertőzés, egyik betegnek sem volt cirrhotosis, a testtömegük átlaga 26 kg volt (tartomány: 13–44).

A DORA 2. részben az összesített SVR12-arány azok körében, akik a végleges ajánlott dózist kapták, 98,4% (61/62) volt. A végleges ajánlott dózist kapó betegek között nem tapasztaltak virológiai sikertelenséget. Egy 9 éves, HCV GT3b-fertőzésben szenvedő gyermeknél tapasztaltak virológiai sikertelenséget, aki a kezdeti, alacsonyabb dózist kapta. A gyermeknél az NS5-ben a kiinduláskor K30R és V31M volt jelen és a kezelés hatására Y93H alakult ki relapszusban. Az NS3-ban nem észleltek kiindulási vagy a kezelés hatására kialakult szubsztitúciókat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Maviret hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait a 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: A Maviret hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságai egészséges vizsgálati alanyoknál

	Glecaprevir	Pibrentaszvir
Felszívódás		
T _{max} (óra) ^a a tablettánál	5,0	5,0
T _{max} (óra) ^a a granulátumnál	3,0–4,0	3,0–5,0
Az étkezés hatása a felnőtt tablettára (éhmi állapothoz képest) ^b	↑ 83–163%	↑ 40–53%
Az étkezés hatása a granulátumra (éhmi állapothoz képest) ^b	↑ 131–168%	↑ 56–115%
Eloszlás		
Humán plazmafehérjéhez való kötődés %	97,5	>99,9
Vér-plazma arány	0,57	0,62
Biotranszformáció		
Biotranszformáció	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-fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus betegeknél, akiknek három egymást követő nap monoterápiában napi 300 mg glecaprevirt (N = 6) vagy 120 mg pibrentaszvart (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. Mavirettel kezelt krónikus hepatitis C-vírusfertőzésben szenvedő betegeknél 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 betegeknél.

Linearitás / nem linearitás

A glecaprevir AUC-értékének növekedése a dózis-arányosnál 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-arányosnál 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 különleges betegcsoportok esetén

Rassz vagy etnikum

Nincs szükség dózismódosításra rassz vagy etnikai hovatartozás alapján.

Nem

Nincs szükség dózismódosításra nem alapján.

Idősek

Nincs szükség a Maviret dózismódosítására időskorú betegek esetében. HCV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a vizsgált tartományban (12–88 éves kor) az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a glecaprevir/pibrentaszvir-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A beteg testtömege szerinti, ajánlott dózisonál a glecaprevir és a pibrentaszvir expozíciója a legalább 3 éves, 12 év alatti gyerekeknél a II./III. fázisú vizsgálatokból származó, felnőtteknél tapasztalt hatásos expozíció tartományába esett. A Maviret tablettáformában érhető el a legalább 12 éves, 18 évesnél fiatalabb vagy 45 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára. A granulátumot nem vizsgálták 12 évesnél idősebb gyerekeknél. A tablettát és a granulátumot nem cserélhető fel. A glecaprevir és pibrentaszvir farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb súlyú gyerekeknél nem vizsgálták.

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 betegeknél ($\leq 18\%$ 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 betegeknél, 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 betegeknél.

Májkárosodás

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

pibrentaszvir AUC-értékei hasonlóak voltak a Child–Pugh A stádiumú betegeknek, 26%-kal magasabbak a Child–Pugh B stádiumú betegeknek, és 114%-kal magasabbak a Child–Pugh C stádiumú betegeknek. Nagyobb növekedés várható a nem kötött koncentrációk figyelembe vételével.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Rágcsálókön végzett vizsgálatban a legmagasabb vizsgált dóziséig nem mutattak ki párzasi, 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 az organogenezis során külön adták be, az ajánlott humán dóziséból eredő expozíció legfeljebb 53-szoros (patkányokban, glecaprevir esetén), vagy 51-szeres és 1,5-szeres (egerekben ill. és nyulakban, pibrentaszvir esetén) dóziséban. 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 figyelték meg fejlődésre gyakorolt hatást rágcsálókön végzett születés kori és születést követő fejlődési vizsgálatban, amelyekben az anyai eredetű szisztémás glecaprevir- és pibrentaszvir-expozíció (AUC) a humán ajánlott dózis körülbelül 47-szerese, illetve 74-szerese volt. 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

Granulátum mag

Kopovidon

Tokoferszolán

Propilén-glikol-monokaprilát

Kolloid szilícium-dioxid

Kroszkarmellóz-nátrium (csak a glecaprevir granulátumban)

Nátrium-sztearil-fumarát

Granulátum bevonat

Hipromellóz (E464)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid

Makrogol

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Maviret bevont granulátum polietilén-tereftalát (PET) /alumínium/polietilén-fólia tasakokba van töltve és kartondobozokba csomagolva. Minden kartondoboz 28 tasakot tartalmaz.

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/1/17/1213/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. március 22.

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- filmtabletta

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NÉMETORSZÁG

vagy

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
HOLLANDIA

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

A gyártási tételeinek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe - bevont granulátum tasakban

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

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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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.

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

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 glecaprevirt és 40 mg pibrentaszvirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

84 (4×21) 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 100 mg/40 mg

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 glecaprevirt és 40 mg pibrentaszvirt tartalmaz 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 100 mg/40 mg

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Maviret 50 mg/20 mg bevont granulátum tasakban
glecaprevir/pibrentaszvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg glecaprevirt és 20 mg pibrentaszvirt tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és propilénglikolt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

bevont granulátum

28 tasak

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

EU/1/17/1213/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

maviret 50 mg/20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Maviret 50 mg/20 mg bevont granulátum tasakban
glecaprevir/pibrentaszvir
szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. 5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AbbVie (logo)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Maviret 100 mg/40 mg filmtabletta glecaprevir/pibrentasvir

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 Önél 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 Maviretet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Maviretet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Maviret egy vírusellenes gyógyszer, felnőttek és legalább 3 éves gyermekek számára 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 Maviret hatóanyagai a glecaprevir és a pibrentasvir.

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 Maviretet, ha:

- allergiás a glecaprevirre, pibrentasvirra 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 (vérrögződés megakadályozására)
 - etinilösztadiol tartalmú gyógyszerek (mint például fogamzásgátló gyógyszerek, beleértve hüvelygyűrűt, transzdermális tapasz és a tablettákat)
 - rifampicin (fertőzésekre)
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (enyhe depresszióra alkalmazott gyógynövény)

Ne szedje a Maviretet, ha a fent felsoroltak bármelyike fennáll Önél. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné a Maviretet.

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.
- ha cukorbeteg. A Maviret szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének fokozott ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége kezelésének módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Maviret.

Vérvizsgálatok

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

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

Gyermekek

Ne adjon Maviretet 3 évesnél fiatalabb, vagy 12 kg-nál kisebb testtömegű gyermeknek. A Maviret alkalmazását 3 évesnél fiatalabb, vagy 12 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél 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 Maviretet, 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 elkezdi a Maviretet 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*	vérrögképződés 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 Maviretet.

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. Etinilösztradiolt tartalmazó fogamzásgátló gyógyszereket nem szabad a Mavirettel kombinációban alkalmazni.

Szoptatás

Amennyiben Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdené szedni a Maviretet. 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.

A Maviret nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Maviretet?

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 Maviretet.

A Maviret tablettát felnőtteknek és 12 évnél idősebb vagy legalább 45 kg-os gyermekeknek készült. A Maviret bevont granulátum legalább 3 éves, de 12 évnél fiatalabb és legalább 12 kg-os, de kevesebb mint 45 kg-os gyermekeknek készült.

Mennyit kell bevenni?

Az ajánlott adag felnőtteknek és legalább 12 éves vagy legalább 45 kg-os gyermekeknek három Maviret 100 mg/40 mg tablettát, egyszerre bevéve, naponta egyszer.

Az egy buborékfóliában található három tablettát 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 Maviretet 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 Maviretet

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 kihagyott tablettát pótlására.

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 betegből több mint 1-et érinthet

- fáradtságérzés
- fejfájás

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger
- hasmenés
- gyengeségérzés, energiahiány (elgyengülés)
- a laboratóriumi leletben a májfunkciós értékek (bilirubin) növekedése

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- az arc, az ajkak, a nyelv, a torok, a has, a karok vagy a lábszárak duzzanata

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- bőrviszketés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 tárolási körülményeket.

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 tabletták filmbevonata: hipromellóz (E464), laktóz-monohidrát, polivinil alkohol (E1203), titán-dioxid, makrogol 3350, vörös vas-oxid (E172).

A Maviret laktózt és nátriumot tartalmaz. Lásd 2. pont.

Milyen a Maviret külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Maviret tabletták rózsaszínű, hosszúkás, mindkét oldalán domború, 18,8 mm × 10,0 mm méretű filmtabletták (tabletták), „NXT” mélynyomással az egyik oldalon.

A Maviret tabletták 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

vagy

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

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

Betegtájékoztató Információk a beteg számára

Maviret 50 mg/20 mg bevont granulátum tasakban glecaprevir/pibrentasvir

Mielőtt a gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az a gyermeke 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 az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekénél jelentkezőkhöz hasonlóak.
- Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 Maviretnek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Maviretet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Maviretet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Alkalmazási útmutató

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

A Maviret egy vírusellenes gyógyszer, melyet 3 éves és idősebb gyermekeknek 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 Maviret hatóanyagai a glecaprevir és a pibrentasvir.

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

2. Tudnivalók a Maviretnek az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne szedje a Maviretet:

- ha gyermeke allergiás a glecaprevirre, pibrentasvirra vagy a gyógyszer (a 6. pontban felsorolt) bármelyik egyéb összetevőjére.
- ha gyermekének a hepatitisz C-fertőzésen kívül más, súlyos májbetegsége is van.
- ha gyermeke a következő gyógyszereket szedi:
 - atazanavir (HIV-fertőzésre)
 - atorvasztatin vagy szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
 - karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, primidon (rendszerint epilepszia kezelésére alkalmazzák)
 - dabigatrán-etexilát (vérrögzépződés megakadályozására)
 - etinilösztadiol tartalmú gyógyszerek (mint például fogamzásgátló gyógyszerek, beleértve hüvelygyűrűt, transzdermális tapaszt és a tablettákat)
 - rifampicin (fertőzésekre)
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (enyhe depresszióra alkalmazott gyógynövény)

Ne adjon Maviret a gyermekének, ha a fentiek bármelyike vonatkozik rá. Ha nem biztos benne, beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt Maviret adna neki.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha a gyermekénél fennállnak a következők, mivel a kezelőorvos ezekben az esetekben alaposabb vizsgálat alá vetheti az Ön gyermekét:

- a hepatitisz C-fertőzésen kívül más májbetegség
- jelenleg fennálló vagy korábbi hepatitisz B-vírus okozta fertőzés
- cukorbetegség. A Maviret szedésének elkezdését követően szükség lehet gyermeke vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége kezelésének módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia) olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Maviret.

Vérvizsgálatok

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

- szükséges-e szednie a gyermeknek a Maviret és mennyi ideig tartson a kezelés,
- a kezelés használt-e, és a gyermek mentes-e a hepatitisz C-vírustól.

3 évnél fiatalabb gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek. A Maviret alkalmazását 3 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Maviret

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy esetleg szedni fog bármilyen egyéb gyógyszert.

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt beadná neki a Maviret, ha a gyermek az alábbi táblázatban felsorolt hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi. Előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagolását.

Gyógyszerek, amelyekről feltétlenül tájékoztatnia kell gyermeke kezelőorvosát, mielőtt elkezdi adni neki a Maviret	
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*	vérrögképződés megakadályozására

*A gyermek kezelőorvosa gyakrabban rendelhet vérvételt, hogy ellenőrizze gyermeke véralvadásának mértékét.

Ha a fentiek bármelyike érvényes a gyermekére (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené adni neki a Maviret.

A Maviret laktózt tartalmaz

Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt elkezdené adni ezt a gyógyszert a gyermeknek.

A Maviret propilén-glikolt tartalmaz

Ez a gyógyszer 4 mg propilén-glikolt tartalmaz tasakonként.

A Maviret nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Maviretet?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően kell a gyermeknek adni. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Maviret bevont granulátum legalább 3 éves, 12 évnél fiatalabb, legalább 12 kg-os és 45 kg-nál kisebb súlyú gyermekek számára szolgál. A Maviret tablettá felnöttek, 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők vagy 45 kg-nál nagyobb súlyú gyermekek számára szolgál.

Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni, milyen hosszú ideig kell szednie a gyermeknek a Maviretet.

Mennyit kell bevenni?

A készítmény ajánlott adagja a legalább 3 éves, 12 évnél fiatalabb gyermekeknek a testsúlytól függ, amint azt az alábbi táblázat mutatja.

Gyermek testsúlya (kg)	Tasakok száma naponta egyszer
12 kg-tól 20 kg alattig	3 tasak
20 kg-tól 30 kg alattig	4 tasak
30 kg-tól 45 kg alattig	5 tasak

45 kg-os vagy annál nagyobb testsúlyú gyermek esetén beszéljen a gyermek kezelőorvosával Maviret tablettá adásáról.

Hogyan kell szedni a Maviretet?

- A Maviretet naponta egyszer, közvetlenül étkezés vagy uzsonna előtt vagy után kell beadni.
- A tasak teljes tartalmát keverje egy kis adag javasolt ételmszerbe, és a gyermek nyelje le, a granulátumokat nem szabad összetörni vagy összerágni (a javasolt ételmszerek listája az Alkalmazási útmutatóban található).
- A Maviret granulátumot nem szabad tápláló tubuson keresztül beadni.

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

- Amennyiben a gyermek **kevesebb mint 3 órával** a Maviret bevitelét követő hányt, adjon neki még egy adagot.
- Amennyiben a gyermek **több mint 3 órával** a Maviret bevitelét követően hányt, nem szükséges még egy adagot beadni a soron következő adag előtt.

Ha gyermeke az előírtnál több Maviretet vett be

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

Ha elfelejtette beadni a Maviretet

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

Ha a gyermeknél 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, adja be az adagot a lehető leghamarabb. A következő adagot a szokásos időben adja be.
- Ha **18 óránál több** telt el a Maviret szokásos bevételi idejétől, várjon és a következő adagot a szokásos időben adja be. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- fáradtságérzés
- fejfájás

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger
- hasmenés
- gyengeségérzés, energiahiány (elgyengülés)
- a laboratóriumi leletben a májfunkciós értékek (bilirubin) növekedése

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- az arc, az ajkak, a nyelv, a torok, a has, a karok vagy a lábszárak duzzanata

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- bőrviszketés

Mellékhatások bejelentése

Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke 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 Maviretet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon 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 tárolási körülményeket.

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 készítmény hatóanyagai a glecaprevir és a pibrentaszvir. Minden tasak 50 mg glecaprevirt és 20 mg pibrentaszvirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
- Kopovidon, tokoferszolan, propilén-glikol-monokaprilát, koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium (csak a glecaprevir granulátumban), nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz (E464), laktóz-monohidrát, titán-dioxid, makrogol, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

A Maviret laktózt, propilénglikolt és nátriumot tartalmaz. Lásd 2. pont.

Milyen a Maviret külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Maviret bevont granulátum poliészter/alumínium/polietilén-fólia tasakokba van töltve és kartondobozokba csomagolva. Minden kartondoboz 28 tasakot tartalmaz. Minden tasak rózsaszín és sárga granulátumot tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

Gyártó

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina, km 52 SNC

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

Olaszország

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

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: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

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

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 (67) 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille-írással>, <nagy méretű betűvel> készült vagy <audio>változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

7. Alkalmazási útmutató

Kérjük, olvassa végig a 7. pontot, mielőtt alkalmazni kezdi a Maviret granulátumot.

1. lépés: Vegyen elő annyi tasakot, amennyit gyermeke kezelőorvosa előírt

Gyermek testsúlya (kg)	Tasakok száma naponta egyszer	Élelmiszer mennyisége (körülbelül)
12 kg-tól 20 kg alattig	3 tasak	Körülbelül 1-2 teáskanál (5–10 ml) a 2. lépésben felsorolt javasolt élelmiszerből
20 kg-tól 30 kg alattig	4 tasak	
30 kg-tól 45 kg alattig	5 tasak	

45 kg-os vagy annál nagyobb testsúlyú gyermek esetén beszéljen a gyermek kezelőorvosával Maviret tablettá adásáról.

5 tasaknál többet nem szabad beadni.

2. lépés: Válasszon alkalmas élelmiszert, amit összekever a Maviret granulátummal

Az alkalmas élelmiszernek hozzá kell tapadnia a kanálhoz. Legyen lágy, alacsony víztartalmú és rágás nélkül le lehessen nyelni.

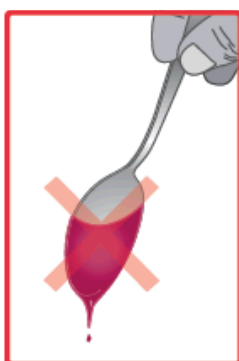


Példák a javasolt élelmiszerekre:

- ✓ Görög joghurt
- ✓ Krémsajt/lágy sajt
- ✓ Mogyoróvaj
- ✓ Csokoládés mogyorókrém
- ✓ Sűrű lekvár
- ✓ Egyéb olyan élelmiszer, ami hozzátapad a kanálhoz

Megjegyzés: a granulátummal való összekeveréshez használt élelmiszereken kívül a Maviretet étkezéssel vagy uzsonnával egyidőben vagy közvetlenül azt követően kell bevenni. A granulátummal való összekeveréshez használt élelmiszer nem helyettesíti az étkezést vagy az uzsonnát, amivel a beteg beveszi a Maviretet.

Ne használjon olyan élelmiszert, ami lecseppen a kanálról, mivel a gyógyszer gyorsan feloldódhat, keserű íze lehet és veszíthet a hatékonyságából. **Ne** használjon olyan élelmiszert, amire gyermeke allergiás.



Példák élelmiszerekre, amiket **nem** szabad használni:

- ✗ Folyadékok vagy vizes élelmiszerek
- ✗ Almapüré
- ✗ Forró vagy fagyasztott élelmiszer vagy folyadék
- ✗ Kenyér vagy rágást igénylő más élelmiszer
- ✗ Nem görög típusú joghurt
- ✗ Bébiétel
- ✗ A kanálról lecseppenő élelmiszer

A megfelelő élelmiszerekről szóló további információkért forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

3. lépés: Gyűjtse össze a szükséges eszközöket



Helyezze a következőket egy tiszta felületre:

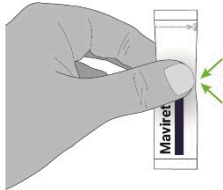
- A tasakokat tartalmazó kartondoboz
- Lágy élelmiszer
- A keveréshez használt edény
- Teáskanál
- Olló

4. lépés: Mérje ki az élelmiszert



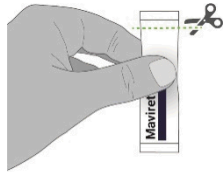
- Helyezzen kis mennyiségű lágy élelmiszert (1–2 teáskanálnyit vagy 5–10 ml-t) az edénybe.
- A tasakban lévő granulátumok nagyon kicsik, ezért előbb az élelmiszert kell az edénybe tenni, hogy a granulátum mind belekerüljön az élelmiszerbe.

5. lépés: Készítse elő a tasakot



- Keresse meg a tasak tetejét, amit szaggatott vonal jelöl.
- Tartsa a tasakot a tetejével felfelé, és ütögesse meg a tasak tetejét. Ütögesse addig, amíg minden granulátum le nem hullik a tasak aljába.
- Tapogassa meg alaposan a tasak tetejét, hogy a granulátum teljes mennyisége biztosan a tasak aljába kerüljön.

6. lépés: Vágja le a tasak tetejét



- Fogja meg a tasakot középen, a benne lévő granulátum fölött.
- Ollóval vágja le teljesen a tasak tetejét.

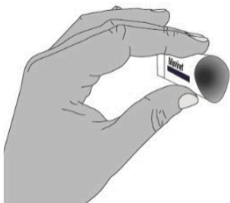
Legyen óvatos: A granulátumok nagyon kicsik és könnyen kieshetnek.

7. lépés: Öntse ki a tasak tartalmát



- Ellenőrizze, hogy a tasak teljesen nyitva van-e.
- Óvatosan öntse ki az összes granulátumot (rózsaszín és sárga színűek) a tasakból az élelmiszert tartalmazó edénybe.
- Ütögesse meg a tasakot, hogy minden granulátum kijöjjön.
- Ismétlje meg ezt az eljárást annyi tasakkal, ahány a gyermeke napi adagját képezi.

8. lépés: Ellenőrizze a tasakot



Nézzen bele minden kinyitott tasakba, és ellenőrizze, hogy nem maradt-e bennük granulátum.

Ne hagyja, hogy granulátum maradjon a tasakokban, mivel a gyógyszer nem hat olyan jól, ha a beteg nem veszi be a teljes adagot.

9. lépés: Keverje össze



- A teáskanállal óvatosan keverje bele a granulátumot az élelmiszerbe.
- **Ne zúzza össze a granulátumot.** Ha a granulátum összezúródik, keserű lesz az íze.
- **Ne tárolja a keveréket, adja be azonnal a gyermeknek.**

Ha a keveréket nem adja be 5 percen belül, keserűvé válhat az íze.

Ha a keveréket nem adja be 15 percen belül, a gyógyszer veszíthet a hatásából. Ez esetben dobja ki, és kezdje újra.

10. lépés: Adja be a gyógyszert



- Kanalazzon ki egy kis mennyiséget a teáskanállal.
- Gondoskodjon róla, hogy gyermeke rágás nélkül nyelje le a keveréket.
- Ismétlje ezt a lépést, amíg a gyermek be nem vette a keverék teljes mennyiségét.
- Ha bármennyi granulátum megmaradt, adjon még hozzá élelmiszert, és keverje össze. Utána fejezze be az adagolást.
- Ügyeljen rá, hogy gyermeke bevegye a gyógyszer teljes adagját.

⚠ Ha gyermeke kihagy egy adagot, olvassa el a 3. „Hogyan kell szedni a Maviret?” című pontot, további információért.

11. lépés: Ellenőrizze a másnapi adagot



Ellenőrizze, hogy van-e elegendő tasak a gyermek következő Maviret-adagjának a beadásához.

A tasakok pótlása vagy a gyógyszer újbóli felírása céljából forduljon a gyermek kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.