

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAVIRET 100 mg/40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 100 mg glekaprevir ve 40 mg pibrentasvir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablette;

Laktoz monohidrat 7,87 mg (7,48 mg laktoza eşdeğer)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "NXT" yazısı bulunan pembe, oval, bikonveks 18,8 mm x 10,0 mm boyutlarında film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MAVIRET yetişkinlerde, Kronik Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MAVIRET, HCV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MAVIRET için önerilen doz, günde bir kez yemeklerle birlikte ağızdan alınan üç tablettir (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 1 ve 2, kompanse karaciğer hastalığı olan (sirozu olan ya da olmayan), HCV genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 ile enfekte olmuş hasta popülasyonunu esas alarak, önerilen MAVIRET tedavi süresini vermektedir.

Tablo 1: Tedavi görmemiş hastalar için önerilen süre

Hasta Popülasyonu	Önerilen Tedavi Süresi	
	Sirozu olmayan	Sirozu olan
GT 1-6	8 hafta	12 hafta
Eş zamanlı insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunan hastaları kapsar.		

Tablo 2: Tedavi deneyimi olan hastalar için önerilen süre

Hasta Popülasyonu	Önerilen Tedavi Süresi	
	Siroz olmayan	Siroz
NS5A inhibitörü naif* GT 1, 2, 4-6	8 hafta	12 hafta
NS5A inhibitörü deneyimli GT 1, 2, 4-6	16 hafta	16 hafta
GT 3 (herhangi bir tedavi deneyimi olan)		
* PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR ya da BOC + PR deneyimi olan. Eş zamanlı insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunan hastaları kapsar.		

Unutulan doz

MAVIRET'in herhangi bir dozu kaçırıldığında, reçetelendirilen doz 18 saat içerisinde alınabilir. MAVIRET'in alındığı saatin üzerinden 18 saatten fazla zaman geçmişse, **kaçırılan doz alınmamalı** ve hasta bir sonraki dozu olağan doz planına uygun olarak almalıdır. Hastalara çift doz almamaları gerektiği söylenmelidir.

Doz uygulaması sonrası 3 saat içinde kusma meydana gelirse, ek bir MAVIRET dozu alınmalıdır. Doz alındıktan sonra 3 saatten daha uzun sürede kusma meydana gelirse, ek bir MAVIRET dozu gerekmez.

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler, oral kullanım içindir.

Etkin maddelerin biyoyararlanımını değiştirebileceğinden hastalara tabletleri çiğnememeleri, ezmemeleri, kırmamaları ve yiyeceklerle birlikte bütün olarak yutmaları söylenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Diyaliz gören hastalar dahil olmak üzere herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda MAVIRET dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda MAVIRET dozunun ayarlanması gerekli değildir. MAVIRET, orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh-B) olan hastalarda önerilmemekte olup, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer veya böbrek nakli hastaları:

12 haftalık tedavi süresi sirozu olan veya sirozu olmayan karaciğer veya böbrek nakilli hastalarda değerlendirilmiş ve önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.1). peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir ya da sofosbuvir + ribavirin tedavi deneyimi olan genotip-3 enfeksiyonu bulunan hastalarda 16 haftalık tedavi süresi değerlendirilmelidir.

HIV-1 ko-infeksiyonu olan hastalar

Tablo 1 ve 2'deki dozlama önerilerini takip edin. HIV antiviral ajanlarla dozlama önerileri için, Bölüm 4.5'e bakınız

Pediyatrik popülasyon:

MAVIRET'in çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda MAVIRET için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C) (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2),
- Atazanavir içeren ürünler, atorvastatin, simvastatin, dabigatran eteksilat, etinilöstradiol içeren ürünler, güçlü P-gp ve CYP3A indükleyicileri (ör, rifampisin, karbamazepine, St. John's wort (sarı kantaron otu- *Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin ve primidon) ile birlikte kullanım (bakınız Bölüm 4.5).

durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatit B virüsünün reaktivasyonu

Direkt etkili antiviraller ile tedavi sırasında, bazıları ölümcül olan hepatit B virüsünün (HBV) reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastaların tümünde HBV taraması gerçekleştirilmelidir. HBV/HCV ko-infekte hastalar, HBV'nin reaktivasyonu riski altındadır, bu nedenle güncel klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeleri ve yönetilmeleri gerekir.

Karaciğer yetmezliği

MAVIRET, orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh-B) olan hastalarda önerilmemekte olup, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Daha önce bir NS5A- ve/veya NS3/4A-inhibitörünü içeren rejimin başarısız olduğu hastalar

Genotip 1 ile enfekte olup (ve çok sınırlı sayıda genotip 4 ile enfekte) daha önceki tedavi rejimlerinin başarısız olduğu ve MAVIRET'e dirençli olabilecek hastalar MAGELLAN-1 çalışmasında değerlendirildi (Bölüm 5.1). Beklenildiği gibi, başarısızlık riski her iki sınıfa maruz kalanlarda en yüksekti. Başarısızlık riskini başlangıçtaki dirence göre öngören bir direnç algoritması belirlenmemiştir. Biriken çift sınıf direnci, MAGELLAN-1 çalışmasında MAVIRET ile yeniden tedavisi başarısız olan hastalar için genel bir bulguydu. Genotip 2, 3,

5, 6 ile enfekte hastalarda yeniden tedaviye dair veri mevcut değildir. Daha önce NS3 / 4A ve/veya NS5A inhibitörlerine maruz kalan hastaların, yeniden tedavisi için MAVIRET önerilmemektedir.

İlaç-ilaç etkileşimi

Bölüm 4.5'te belirtildiği gibi, bazı tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Diyabetik hastalarda kullanımı

HCV enfeksiyonunun doğrudan etkili antiviral ile tedavisine başlandıktan sonra, diyabetik hastalarda glukoz kontrolünde gelişme görülebilir. Bu durum potansiyel olarak semptomatik hipoglisemiyle sonuçlanabilir. Doğrudan etkili antiviral tedavi başlanılan diyabetik hastaların glukoz düzeyleri, özellikle ilk 3 ay içinde yakından takip edilmeli ve gerektiğinde diyabet ilaçları değiştirilmelidir. Hastanın diyabetini kontrol eden doktor doğrudan etkili antiviral tedaviye başlanırken bilgilendirilmelidir.

Her bir film kaplı tablet 7,48 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAVIRET'in başka ilaçlar üzerindeki potansiyel etkisi

Glekaprevir ve pibrentasvir, P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteininin (BCRP) ve organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1/3'ün inhibitörleridir. MAVIRET ile eş zamanlı uygulama, P-gp (örn. dabigatran, eteksilat, digoksin), BCRP (örn. rosuvastatin), OATP1B1/3 (örn. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin), substratları olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonunu arttırabilir. P-gp, BCRP ve OATP1B1/3'in duyarlı substratlarıyla etkileşim konusundaki spesifik öneriler için Tablo 3'e bakınız. Diğer P-gp, BCRP veya OATP1B1/3 substratları için doz ayarlaması gerekebilir.

Glekaprevir ve pibrentasvir sitokrom P450 (CYP)3A ve uridin glukuronosiltransferaz (UGT)1A1'in *in vivo* zayıf inhibitörleridir. MAVIRET ile beraber uygulandığında, maruz kalışta CYP3A (midazolam, felodipin) veya UGT1A1 (raltegravir)'in duyarlı substratları için klinik olarak anlamlı artışlar gözlenmedi.

Hem glekaprevir hem pibrentasvir safra tuzu eksport pompasını (BSEP) *in vitro* inhibe eder.

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2K'in anlamlı inhibisyonu beklenilmemektedir.

K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

MAVIRET tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR) değerlerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Başka ilaçların MAVIRET üzerindeki potansiyel etkisi

Güçlü P-gp / CYP3A indüktörleri ile birlikte kullanım

Güçlü P-gp ve CYP3A indüktörleri olan ilaçlar (örn. rifampisin, karbamazepin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), fenobarbital fenitoin ve primidon) glekaprevir veya pibrentasvir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir ve MAVIRET'in terapötik

etkisinin azalmasına veya virolojik cevap kaybına neden olabilir. Bu tıbbi ürünlerin MAVIRET ile birlikte verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

MAVIRET'in orta dereceli P-gp / CYP3A indükleyicileri (örn. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakافتor, krizotinib) olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, glekaprevir ve pibrentasvir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Orta derecede uyarıcıların birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Glekaprevir ve pibrentasvir, P-gp ve/veya BCRP'nin dışa akış taşıyıcı sübstratlarıdır. Glekaprevir, OATP1B1/3'ün karaciğer alım taşıyıcı sübstratıdır. P-gp ve BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle (ör. siklosporin, kobisistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) MAVIRET'in birlikte uygulanması glekaprevir and pibrentasvirin eliminasyonunu yavaşlatarak antivirallerin plazma maruziyetini artırabilir. OATP1 B1/3'i inhibe eden tıbbi ürünler (ör. elvitegravir, siklosporin, darunavir, lopinavir) glekaprevirin sistemik konsantrasyonlarını artırabilir.

Belirlenmiş ve diğer potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri

Tablo 3, MAVIRET ve eşzamanlı tıbbi ürünlerin konsantrasyonları üzerindeki en küçük kareler ortalama oranı (%90 Güven Aralığı) etkisini vermektedir. Okun yönü, glekaprevir, pibrentasvir ve eşzamanlı uygulanan tıbbi üründeki maruziyetlerindeki (C_{maks} ve Eğri Altındaki Alan (EAA) ve C_{min}) değişikliğin yönünü göstermektedir ((\uparrow = artış (% 25'ten fazla), \downarrow = düşüş (% 20'den fazla), \leftrightarrow = değişiklik yok (% 20'ye eşit ya da küçük düşüş ya da % 25'e eşit ya da küçük artış)). Etkileşimler bu tablo ile sınırlandırılmış değildir.

Tablo 3: MAVIRET ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Tedavi alanına/olası etkileşim mekanizması na göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün seviyeleri üzerindeki etkisi	C_{maks}	EAA	C_{min}	Klinik Yorumlar
ANJİOTENSİN-II RESEPTÖR BLOKERLERİ					
Losartan 50 mg tek doz	\uparrow losartan	2,51 (2,00, 3,5)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
	\uparrow losartan karboksilik asit	2,18 (1,88-2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg tek doz (OATP1B1/3 inhibisyonu)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17,1,58)	1,31 (1,16,1,49)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
ANTİARİTMİKLER					
Digoksin 0,5 mg tek doz (P-gp inhibisyonu)	\uparrow Digoksin	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Dikkatli olunması ve digoksinin terapötik konsantrasyonunun takibi önerilir.
ANTİKOAGÜLANLAR					
Dabigatran eteksilat 150 mg tek doz (P-gp inhibisyonu)	\uparrow dagibatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir.(bkz. Bölüm 4.3).
ANTİKONVÜLSANLAR					
Karbamazepin 200 mg günde	\downarrow glekaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Eşzamanlı uygulama Glecaprevir/Pibren-

iki kez (P-gp/CYP3A indüksiyonu)	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	tasvir'in terapötik etkisini azaltabilir ve kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).
Fenitoin, fenobarbital, primidon	Araştırılmamıştır Beklenen: ↓glekaprevir ve ↓ pibrentasvir				
ANTİMİKOBAKTERİYELLER					
Rifampisin 600 mg tek doz (OATP1B1/3 İnhibisyonu)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Eşzamanlı uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampisin 600 mg günde bir kez ^a (P-gp/BCRP/ CYP3A indüksiyonu)	↓ glekaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ETİNİLÖSTRADIOL-İÇEREN ÜRÜNLER					
Etinilöstradiol (EE)/ Norgestimat 35mcg/250mcg günde bir kez	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Glecaprevir/Pibrentasvir'in etinilöstradiol içeren ürünlerle birlikte uygulanması ALT yükselme riski nedeniyle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3). Kontraseptif progestajen olarak levonorgestrel, norethidron veya norgestimat için doz ayarlaması gerekmez.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50,1,76)	1,75 (1,62,1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 mcg/100 mcg günde bir kez	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
BİTKİSEL ÜRÜNLER					
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indüksiyonu)	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ glekaprevir ve ↓ pibrentasvir				Eş zamanlı uygulama Glecaprevir/Pibrentasvir'in tedavi edici etkisini azaltabilir ve kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).
HIV-ANTİVİRAL AJANLAR					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg günde bir kez ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Atazanavir'le eş zamanlı uygulama ALT yükselme riski nedeniyle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg günde bir kez	↑ glekaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Eş zamanlı uygulama önerilmez.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/ emtrisitabin/	↑tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Efavirenz ile eşzamanlı uygulama

tenofovir disoproksil fumarat 600/200/300 mg günde bir kez	Efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumaratın glekaprevir ve pibrentasvir üzerindeki etkisi bu çalışmada doğrudan ölçülmedi ancak glekaprevir ve pibrentasvir maruziyetleri geçmiş kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktü.				Glecaprevir/Pibrentasvir'in terapötik etkisini azaltabildiğinden önerilmemektedir. Tenofovir disoproksil fumarat ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.
Elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir alafenamid (P-gp, BCRP ve OATP'in kobisistat ile inhibisyonu, OATP'in elvitegravir'le inhibisyonu)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Doz ayarlaması gerekmez.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55,3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg günde iki kez	↑ glekaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Eş zamanlı uygulama önerilmez.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg günde iki kez (UGT1A1 inhibisyonu)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Doz ayarlaması gerekmez.
HCV-ANTİVİRAL AJANLAR					
Sofosbuvir 400 mg tek doz (P-gp/BCRP inhibisyonu)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
	↑GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-COA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ					
Atorvastatin 10 mg günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A İnhibisyonu)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Atorvastatin ve simvastatin ile birlikte uygulama kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).
Simvastatin 5 mg günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, İnhibisyonu)	↑ simvastatin	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑simvastatin asit	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg, günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, İnhibisyonu)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Eş zamanlı uygulama önerilmez. Kullanılırsa, lovastatin dozu 20 mg/günü geçmemeli
	↑ lovastatin asit	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	

					ve hastalar izlenmelidir.
Pravastatin 10 mg günde bir kez (OATP1B1/3 İnhibisyonu)	↑ pravastatin	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Dikkatli kullanılması önerilir. Pravastatin dozu günde 20 mg'ı geçmemelidir ve rosuvastatin dozu günde 5 mg'ı geçmemelidir.
Rosuvastatin 5 mg günde bir kez (OATP1B1/3, BCRP İnhibisyonu)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatin Pitavastatin	Araştırılmamıştır Beklenen: ↑fluvastatin ve ↑pitavastatin				Fluvastatin ve pitavastatin etkileşimi muhtemeldir ve kombinasyon tedavisi sırasında dikkatli olunması önerilir. DAA tedavisi başlangıcında düşük doz statin tedavisi önerilir.
İMMÜNOSÜPRESANLAR					
Siklosporin 100 mg tek doz	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Glecaprevir/Pibrentasvir, günde 100 mg'dan fazla sabit siklosporin dozlarına ihtiyaç duyan hastalarda önerilmez. Kombine kullanım zorunlu ise, yararın riskten fazla olduğu durumda yakın klinik takiple kullanım düşünülebilir
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Siklosporin 400 mg tek doz	↑ glekaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg tek doz (CYP3A ve P-gp inhibisyonu)	↑takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	MAVIRET'in takrolimus ile kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır. Takrolimus maruziyetinde artış beklenir. Bu nedenle, takrolimus'un terapötik ilaç takibi önerilir ve buna göre takrolimus dozu ayarlanır.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ					
Omeprazol 20 mg günde bir	↓ glekaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Doz ayarlaması gerekmez.

kez (artmış gastrik pH ₂ da)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg günde bir kez (kahvaltudan 1 saat önce)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg günde bir kez (akşam, yemek olmaksızın)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ					
Vitamin K antagonistleri	Çalışılmamıştır.				Tüm vitamin K antagonistleri ile INR'nin yakından izlenmesi önerilir. Bunun nedeni MAVIRET tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon değişikliklerinin oluşmasıdır.

DAA=doğrudan etkili antiviral

- Nihai rifampisin dozundan 24 saat sonra, rifampisinin glekaprevir ve pibrentasvir üzerindeki etkisi.
- Atazanavir ve ritonavir'in ilk glekaprevir ve pibrentasvir dozu üzerindeki etkisi bildirilmiştir.
- HCV ile enfekte transplant alıcısı olup günde 100 mg medyan siklosporin dozu alanların glekaprevir maruziyeti siklosporin verilmeyenlerinkinden 2.4 kat daha yüksekti.

İlave ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları şu tıbbi ürünlerle yapıldı ve MAVIRET ile klinik olarak anlamlı etkileşimler gösterilmedi: abakavir, amlodipin, buprenorfin, kafein, dekstrometorfan, dolutegravir, emtrisitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, nalokson, noretindron veya diğer sadece progestin içeren kontraseptifler, rilpivirin, tenofovir alafenamid ve tolbutamid.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve doğum kontrolüne yönelik veri bulunmamaktadır. MAVIRET'in etinilöstradiol ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Gebelik dönemi

MAVIRET'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri (300'den az gebelik sonucu) mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Glekaprevir veya pibrentasvir ile sıçanlar/farelerde yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir. Glekaprevir'in tavşanlar üzerindeki klinik maruziyetinin değerlendirilmesine engel olan embriyo-fetus kaybıyla ilişkili maternal toksisite tavşanda glekaprevir'le gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, MAVIRET'in gebelik sırasında kullanılmaması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Glekaprevir ve pibrentasvir'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki farmakokinetik veriler, glekaprevir ve pibrentasvir'in anne sütüne geçtiğini göstermiştir (ayrıntılar için bkz. Bölüm 5.3). Anne sütü alan bebekteki risk dışlanamaz. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmenin sürdürülmesi veya MAVIRET tedavisinin kesilmesi konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Glekaprevir ve/veya pibrentasvir'in insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hayvan çalışmaları, glekaprevir ve pibrentasvir'in, önerilen dozda insanlardaki maruziyetten daha yüksek maruziyetlerde fertilite üzerinde zararlı etkisine işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MAVIRET araç ve makine kullanımı üzerinde etkiye sahip değildir veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

MAVIRET'in kompanse karaciğer hastalığı olan (siroz ile birlikte veya sirozsuz) ve 8, 12 veya 16 hafta tedavi edilen kişilerdeki güvenlilik değerlendirilmesi yaklaşık 2300 kişiyi değerlendiren Faz 2 ve 3 çalışmalarına dayandırıldı. En sık bildirilen advers reaksiyonlar (insidans \geq %10) baş ağrısı ve yorgunluktu. MAVIRET ile tedavi edilen kişilerin %0,1'inden daha azında ciddi advers reaksiyon (geçici iskemik atak) meydana geldi. MAVIRET ile tedavi edilip advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan kişilerin oranı %0,1 idi. Sirozu olan kişilerdeki advers reaksiyonların tipi ve şiddeti genel olarak siroz olmayan kişilerininkine benzerdi.

Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10), yaygın değil (\geq 1/1000 ila $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1000) veya çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : İshal, mide bulantısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Yorgunluk

Yaygın : Asteni

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Diyaliz görenler dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki advers reaksiyonlar

MAVİRET'in güvenliliği, kronik böbrek hastalığı olan (diyaliz görenler dahil olmak üzere Evre 4 ya da Evre 5) ve kompanse karaciğer hastalığına sahip (sirozu olan ya da olmayan) genotip 1, 2, 3, 4, 5 ya da 6 kronik HCV enfeksiyonu bulunan 104 hastada değerlendirilmiştir (EXPEDITION-4). Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde görülen en yaygın advers reaksiyonlar kaşıntı (%17) ve yorgunluktur (%12).

Karaciğer veya Böbrek Nakli Hastalarında Advers Reaksiyonlar

MAVİRET'in güvenliliği, sirozu olmayan genotip 1, 2, 3, 4 veya 6 kronik HCV enfeksiyonu olan karaciğer ya da böbrek nakli sonrasındaki 100 hastada değerlendirilmiştir (MAGELLAN-2). Nakil olmuş hastalardaki genel güvenlilik profili ile faz 2 ve faz 3 çalışmalarından elde edilen sonuçlar karşılaştırılabilir. MAVİRET'i 12 hafta boyunca alan hastaların % 5'ine eşit veya daha fazla görülen advers reaksiyonlar baş ağrısı (% 17), halsizlik (% 16), bulantı (% 8) ve kaşıntı (% 7) idi.

HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalarda güvenlilik

HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalardaki genel güvenlilik profili (ENDURANCE-1 ve EXPEDITION-2), HCV mono-enfekte hastalarda gözlenen ile karşılaştırılabilir.

Serum bilirubin yükselmeleri

Total bilirubinde normalin üst sınırının (NÜS) en az 2 katı yükselmeler kişilerin %1,3'ünde bilirubin taşıyıcıları ve metabolizmasının glekaprevir aracılı inhibisyonu ile meydana geldi. Bilirubindeki yükselmeler asemptomatik ve geçiciydi ve tipik olarak tedavi sırasında erken meydana geldi. Bilirubin yükselmeleri belirgin olarak indirekti ve ALT yükselmesiyle ilişkili değildi. Direkt hiperbilirubinemi kişilerin %0,3'ünde bildirildi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı hastalara uygulandığı bildirilen en yüksek dozlar, glekaprevir için 7 gün boyunca günde bir kez 1200 mg ve pibrentasvir için 10 gün boyunca günde bir kez 600 mg şeklindedir. Asemptomatik serum ALT yükselmeleri (>5x NÜS) >7 gün günde bir kez çoklu dozlarda glekaprevir (700 mg veya 800 mg) uygulamasını takiben 70 sağlıklı kişinin 1'inde gözlemlendi. Doz aşımı durumunda, hasta her türlü toksisite semptom ve bulgusu açısından izlenmeli (bkz Bölüm 4.8). Uygun semptomatik tedavi derhal başlatılmalıdır. Glekaprevir ve Pibrentasvir anlamlı olarak hemodiyalizle uzaklaştırılmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt-etkili antiviraller, HCV enfeksiyonunun tedavisi için antiviraller

ATC kodu: J05AP57

Etki mekanizması

MAVIRET, HCV viral yaşam döngüsündeki çoklu adımları hedefleyen iki pan-genotipik, doğrudan etkili antiviral ajan olan glekaprevir (NS3/4A proteaz inhibitörü) ve pibrentasvir'in (NS5A inhibitörü) sabit dozlu kombinasyonudur.

Glekaprevir

Glekaprevir, HCV kodlu poliprotein (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B proteinlerinin olgun formlarında) proteolitik yıkılması için gerekli ve viral replikasyon için esas olan HCV NS3/4A proteazın pan-genotipik inhibitörüdür.

Pibrentasvir

Pibrentasvir, viral RNA replikasyonu ve viryon düzeneği için önemli olan HCV NS5A'nın pan-genotipik inhibitörüdür. Pibrentasvir'in etki mekanizması, hücre kültürü antiviral aktivitesi ve ilaç direnci haritalama çalışmaları esas alınarak karakterize edilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Antiviral aktivite

NS3 ya da NS5A'yı laboratuvar suşlarından ayıran tam boy veya kimerik replikonlar karşısında glekaprevir ve pibrentasvir'in EC₅₀ değerleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Glekaprevir ve Pibrentasvir'in HCV genotipleri 1-6 replikon hücre dizileri karşısındaki aktivitesi

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

NA = mevcut değildir

Glekaprevir'in in vitro etkisi genotiplerde benzer düşük IC₅₀ değerleriyle bir biyokimyasal analiz ile de incelendi.

NS3 ya da NS5A'yı klinik izolatlardan ayıran kimerik replikonlar karşısında glekaprevir ve pibrentasvir'in EC₅₀ değerleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Glekaprevir ve Pibrentasvir'in HCV genotipleri 1-6 klinik izolatlarından elde edilen NS3 ya da NS5A içeren geçici replikonlar karşısındaki aktivitesi

HCV Alt tipi	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Klinik izolat sayısı	OrtancaEC ₅₀ , nM (aralık)	Klinik izolat sayısı	Ortanca EC ₅₀ , nM (aralık)
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 (0,005 – 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	0,005 (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	0,005

NA = mevcut değildir

Direnc

Hücre içi kültür

Hücre kültürü içinde seçilen ya da inhibitör sınıfı için önemli olan NS3 ya da NS5A içindeki aminoasit substitüsyonları replikonlar içinde fenotipik olarak karakterize edilmiştir.

NS3 içindeki 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ya da 170 konumlarındaki HCV proteaz inhibitör sınıfı için önemli olan substitüsyonlarının glekaprevir aktivitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır. NS3 içindeki aminoasit konumu 168'teki substitüsyonların genotip 2 üzerinde herhangi bir etkisi yokken, konum 168'teki bazı substitüsyonlar glekaprevir duyarlılığını 55 kata kadar azaltmış (genotipler 1, 3, 4) ya da duyarlılığı > 100 kat (genotip 6) azaltmıştır. Konum 156'daki bazı substitüsyonlar, glekaprevire (genotipler 1 ila 4) karşı duyarlılığı > 100 kat azaltmıştır. Aminoasit konumu 80'deki substitüsyonlar, genotip 3a'daki Q80R hariç glekaprevire duyarlılığı azaltmış bu da glekaprevire karşı duyarlılığı 21 kat azaltmıştır.

Genotipler 1 ile 6 arasındaki NS5A içindeki 24, 28, 30, 31, 58, 92 veya 93 konumlarındaki NS5A inhibitör sınıfı için önemli olan tekli substitüsyonların pibrentasvir aktivitesi üzerinde etkisi bulunmuyordu. Özellikle genotip 3a içindeki A30K ya da Y93H'in pibrentasvir aktivitesi üzerinde etkisi bulunmuyordu. 1a ve 3a genotiplerindeki bazı substitüsyon kombinasyonları (genotip 3a'daki A30K+Y93H dahil), pibrentasvir'e karşı duyarlılıkta azalma sergilemiştir.

Klinik çalışmalarda

Tedavi naif ve peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir tedavisi görmüş sirozu olan ya da olmayan hastalardaki çalışmalar

Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda 8, 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi gören yaklaşık 2300 hastadan yirmi ikisinde virolojik başarısızlık (genotip 1'de 2, genotip 2'de 2, genotip 3 enfeksiyonda 18) görülmüştür.

Genotip 1 ile enfekte, virolojik başarısızlık görülen 2 hastadan bir tanesinde NS3'te tedaviye bağlı substitüsyonlar A156V ve NS5A'da Q30R/L31M/H58D ve 1 diğesinde de NS5A'da Q30R/H58D (başlangıçta ve tedavi sonrasında Y93N varken) görülmüştür.

Genotip 2 enfeksiyonu bulunan 2 hastada NS3 ya da NS5A'da tedaviye bağlı substitüsyonlar gözlemlenmemiştir (her iki hastada da başlangıçta ve tedavi sonrasında NS5A'da M31 polimorfizmi vardı).

Genotip 3 enfeksiyonu bulunan, 8, 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi edilen ve virolojik başarısızlık görülen 18 hasta arasında, 11 hastada tedaviye bağlı substitüsyonlar Y56H/N, Q80K/R, A156G ya da Q168L/R gözlemlenmiştir. Başlangıçta ve tedaviden sonra 5 hastada A166S ya da Q168R vardı. 16 hastada tedaviye bağlı NS5A substitüsyonları M28G, A30G/K, L31F, P58T ya da Y93H gözlemlenmiş olup, 13 hastada başlangıçta ve tedaviden sonra A30K (n=9) ya da Y93H (n=5) vardı.

NS3/4A proteazı ve/veya NS5A inhibitörleri ile tedavi görmüş kompanse sirozu bulunan ya da bulunmayan hastalardaki çalışmalar

MAGELLAN-1 çalışmasında 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi edilen 113 hastadan 10 tanesinde virolojik başarısızlık görülmüştür.

Virolojik başarısızlık görülen genotip 1 ile enfekte olmuş 10 hasta arasından 7 hastada NS3 substitüsyonları V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ya da D168A/T gözlemlenmiştir. 10 hastadan 5'inde başlangıçta ve tedavi sonrasında NS3'te V36M, Y56H, R155K/T, ya da D168A/E kombinasyonları vardı. Genotip-1 enfeksiyonuna sahip virolojik başarısız hastaların tümünde bir ya da daha fazla NS5A substitüsyonları L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 delesyonu, H58C/D, yada başlangıçta Y93H, başarısızlık anında hastaların 7'sinde ilave tedaviye bağlı NS5A substitüsyonları M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ya da Y93H gözlemlenmiştir.

Tedaviye yanıtta başlangıçtaki HCV amino asit polimorfizmlerin etkisi

Başlangıçtaki ve tedavi sonucu polimorfizmler arasındaki ilişkiyi araştırmak ve virolojik başarısızlık durumunda substitüsyonları tanımlamak üzere, tedavi görmemiş ve pegile interferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir tedavisi görmüş, Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarda MAVIRET alan hastaların bileşik analizi gerçekleştirilmiştir. NS3'teki 155, 156 ve 168 aminoasit konumları ile NS5A'daki 24, 28, 30, 31, 58, 92 ve 93'teki alt tipe özgü referans dizisine bağlı başlangıç polimorfizmleri yeni nesil dizi tespiti ile %15 tespit eşiğinde değerlendirilmiştir. NS3'teki başlangıç polimorfizmleri sırasıyla HCV genotipleri 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu bulunan hastaların %1,1'i (9/845), %0,8'i (3/398), %1,6'sı (10/613), %1,2'si (2/164), %41,9'u (13/31) ve %2,9'unda (1/34) tespit edilmiştir. NS5A'daki başlangıç polimorfizmleri sırasıyla HCV genotipleri 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu bulunan hastaların %26,8'i (225/841), %79,8'i (331/415), %22,1'i (136/615), %49,7'si (80/161), %12,9'u (4/31) ve %54,1'inde (20/37) tespit edilmiştir.

Genotip 1, 2, 4, 5 ve 6: Genotipler 1, 2, 4, 5 ve 6'daki başlangıç polimorfizmlerinin tedavi sonucu üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Genotip 3: Önerilen tedavi rejimini alan hastalarda (n = 309), NS5A'daki (Y93H dahil) veya NS3'deki bazal polimorfizmlerin tedavi sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Başlangıçta NS5A'da A93K ile % 75 (15/20) ve Y93H ile (15/15), olan tüm hastalar KVV12'ye ulaştı. Başlangıçtaki A30K ve Y93H genel prevalansı sırasıyla% 6,5 ve% 4,9 idi. A30K'nın (% 1,6, 2/128) veya Y93H'nin (% 3,9, 5/128) prevalansının düşük olması nedeniyle, tedavi naif siroz hastalarında ve tedavi deneyimi olan hastalar arasında NS5A'daki bazal polimorfizmlerin etkisini değerlendirme olanağı sınırlıydı.

Çapraz-direnç

İn vitro veriler, ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir ya da velpatasvir'e karşı direnç ortaya koyan NS5A aminoasit konumları 24, 28, 30, 31, 58, 92 veya 93'teki direnç ilişkili substitüsyonların büyük çoğunluğunun pibrentasvir'e karşı duyarlı kaldığına işaret etmektedir. Glekaprevir, NS5A'daki direnç ilişkili substitüsyonlara karşı tamamen aktifken, pibrentasvir ise NS3'teki direnç ilişkili substitüsyonlara karşı tamamen aktifti. Hem glekaprevir hem de pibrentasvir, NS5B nükleotid ve nükleotid olmayan inhibitörlere karşı dirençle ilişkili substitüsyonlara karşı tamamen aktifti.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tablo 6, HCV genotip 1, 2, 3, 4, 5 ya da 6 enfeksiyonu bulunan hastalarda MAVIRET ile gerçekleştirilen klinik çalışmaları özetlemektedir.

Tablo 6: HCV genotip 1, 2, 3, 4, 5 ya da 6 enfeksiyonu bulunan hastalarda MAVIRET ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar

Genotip (GT)	Klinik çalışma	Çalışma tasarımının özeti
Sirozu olmayan TN ve TE gönüllüler		
GT1	ENDURANCE – 1 ^a	8 hafta (n = 351) veya 12 hafta (n = 352) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 1	8 hafta (n = 34) hafta süresince MAVIRET
GT2	ENDURANCE – 2	12 hafta süresince MAVIRET (n = 202) veya Plasebo (n = 100)
	SURVEYOR – 2 ^b	8 hafta (n = 199) veya 12 hafta (n = 25) süresince MAVIRET
GT3	ENDURANCE – 3	8 hafta (n = 157) veya 12 hafta (n = 233) süresince MAVIRET 12 hafta süresince Sofosbuvir + daklatasvir (n = 115)
	SURVEYOR – 2	8 hafta (yalnızca TN) (n = 29) veya 12 hafta (n = 76) veya (yalnızca TD) hafta (n = 22) süresince MAVIRET
GT4, 5, 6	ENDURANCE – 4	12 hafta (n = 121) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 1	12 hafta (n = 32) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 2 ^c	8 hafta (n = 58) süresince MAVIRET
Sirozu olan TN ve TE hastalar		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION - 1	12 hafta (n = 146) süresince MAVIRET
GT3	SURVEYOR – 2 ^d	12 (yalnızca TN) hafta (n = 64) veya 16 hafta

		(yalnızca TE) (n = 51) süresince MAVİRET
Sirozu olan ya da olmayan KBY evre 4 veya 5 hastalar		
GT1-6	EXPEDITION – 4	12 hafta (n = 104) süresince MAVİRET
Sirozu olan ya da olmayan NS5A inhibitörü ve / veya PI deneyimi bulunan hastalar		
GT1, 4	MAGELLAN – 1 ^e	12 hafta (n = 66) veya 16 hafta (n = 47) süresince MAVİRET
Sirozu olan ya da olmayan HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalar		
GT1-6	EXPEDITION-2	8 hafta (n=137) veya 12 hafta (n=16) sürecince MAVİRET
Karaciğer ve böbrek nakli olan hastalar		
GT1-6	MAGELLAN-2	12 hafta (n = 100) süresince MAVİRET

TN=tedavi naif, TE=tedavi deneyimi bulunan (pegIFN (veya IFN) ve/veya RBV ve/veya sofosbuvir içeren önceki tedavi dahil), PI=Proteaz İnhibitörü, CKD=Kronik böbrek hastalığı

a HIV-1 ile ko-enfekte olan 33 kişi dahil edildi

b. 8 hafta (n=54) veya 12 hafta (n=25) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 1 ve 2'deki GT2 hastalar; 8 hafta (n=145) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 4'deki GT2 hastalar

c. 8 hafta (n=29) veya 12 hafta (n=54) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 1 ve 2'deki sirozu olmayan GT3 hastalar; 12 hafta (n=22) veya 16 hafta (n=22) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 3'deki sirozu olmayan GT3 hastalar

d. 12 hafta (n=24) veya 16 hafta (n=4) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 2'deki sirozu bulunan GT3 hastalar; 12 hafta (n=40) veya 16 hafta (n=47) MAVİRET alan SURVEYOR-2 Kısım 3'deki sirozu bulunan GT3 hastalar

e. 12 hafta (n=22) MAVİRET alan MAGELLAN-1 Kısım 1'deki GT1,4 hastalar; 12 hafta (n=44) veya 16 HAFTA (n=47) MAVİRET alan MAGELLAN-1 Kısım 2'deki GT1,4 hastalar

Serum HCV RNA değerleri, klinik çalışmalar sırasında en düşük nicelik sınırı (LLOQ) olan 15 IU/mL ile Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür (25 IU/mL LLOQ'ye sahip Roche COBAS TaqMan gerçek zamanlı ters transkriptaz-PCR (PT-PCR) testi v. 2.0 kullanılan SURVEYOR-1 and SURVEYOR-2 hariç). Tedavinin sonlandırılmasından sonra 12. haftada LLOQ'den az HCV RNA olarak tanımlanan sürekli virolojik yanıt (KVY 12), HCV kür oranını belirlemek üzere tüm çalışmalardaki primer sonlanma noktasıydı.

Tedavi naif ya da tedavi deneyimi bulunan sirozu olan ya da olmayan hastalardaki klinik çalışmalar

Kompanse karaciğer hastalığı (sirozu olan ya da olmayan) bulunan tedavi deneyimi olan 2409 hastadan, tedavi deneyimi olmayan ya da peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi deneyimi bulunan hastaların ortanca yaşı 53'tü (aralık: 19 ila 88); %73,3'ü tedavi görmemiş, %26,7'si sofosbuvir, ribavirin ve/veya peginterferon içeren kombinasyonla tedavi görmüştü; %40,3'ü HCV genotip 1; %19,8'i HCV genotip 2; %27,8'i HCV genotip 3; %8,1'i HCV genotip 4; %3,4'ü HCV genotip 5-6; %13,1'i 65 yaşında ya da üzerindedi; %56,6'sı erkek; %6,2'si Siyahtı; %12,3'ü sirozdu; %4,3'ünde ciddi böbrek yetmezliği ya da son evrede böbrek hastalığı vardı; %20'sinde vücut kütle endeksi 30 kg/m²'ydi; %7,7'sinde HIV-1 koenfeksiyonu vardı ve ortalama başlangıç HCV RNA seviyesi 6,2 log₁₀ IU/mL'ydı.

Tablo 7: Tedavi naif ve önerilen sürede peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir ile tedavi deneyimi^a olan genotip 1, 2, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu bulunan hastalardaki KVV12 (ENDURANCE-1^b, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 ve EXPEDITION-1,2^b ve -4'ten toplanmış veriler)

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
Siroz olmayan Hastalarda KVV12					
8 hafta	%99,2 (470/474)	%98,1 (202/206)	%95,2 (59/62)	%100 (2/2)	%92,3 (12/13)
KVV12 GörülmeYen Hastalarda Sonuç					
Tedavi sırasında VF	%0,2 (1/474)	%0 (0/206)	%0 (0/60)	%0 (0/2)	%0 (0/13)
Nüks ^c	%0 (0/471)	%1,0 (2/204)	%0 (0/61)	%0 (0/2)	%0 (0/13)
Diğer ^d	%0,6 (3/474)	%1,0 (2/206)	%4,8 (3/62)	%0 (0/2)	%7,7 (1/13)
Siroz olan Hastalarda KVV12					
12 weeks	%97,3 (108/111)	%97,2 (35/36)	%100 (21/21)	%100 (2/2)	%100 (7/7)
KVV12 GörülmeYen Hastalarda Sonuç					
Tedavi sırasında VF	%0 (0/111)	%0 (0/36)	%0 (0/21)	%0 (0/2)	%0 (0/7)
Nüks ^c	%0,9 (1/108)	%0 (0/35)	%0 (0/20)	%0 (0/2)	%0 (0/7)
Diğer ^d	%1,8 (2/111)	%2,8 (1/36)	%0 (0/21)	%0 (0/2)	%0 (0/7)

VF: Virolojik başarısızlık

a. Daha önceden PRS ile tedavi deneyimi olan kişilerin yüzdeleri 1., 2., 4., 5. ve 6. genotipler için, sırasıyla, %35, %14, %23, %0 ve %18 idi. GT5 kişilerinin hiçbirisi TE-PRS değildi ve 3 GT6 kişisi TE-PRS idi.

b. Tavsiye edilen tedaviyi alan ENDURANCE-1 ve EXPEDITION-2 çalışmalarındaki HIV-1 ile ko-enfekte 142 hastayı içerir

c. Nüks, tedaviyi tamamlayanlarda tedavi sonu yanıtından sonra HCV RNA \geq LLOQ tespiti şeklinde tanımlanmaktadır.

d. Bir advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bırakmış olan, izlem sırasında kaybedilen veya çalışmadan ayrılan hastaları içermektedir.

Son evre böbrek hastalığı bulunan genotip 1-, 2-, 4-, 5- ya da 6 enfeksiyonu bulunan hastalardan EXPEDITION-4'e katılanlardan %97,8'i (91/93) virolojik başarısızlık olmadan KVV12 sağlamıştır.

Genotip 3 enfeksiyonu bulunan hastalar

MAVIRET 'nin, tedavi naif ya da peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi deneyimi olan, genotip 1, 2, 4, 5 ya da 6 kronik hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalardaki etkililiği, ENDURANCE-3 (sirozu olmayan tedavi naif) ve SURVEYOR-2 Kısım 3 (sirozu olan ya da olmayan tedavi naif ve/veya tedavi deneyimi olan hastalar) klinik çalışmalarında kanıtlanmıştır.

ENDURANCE-3, tedavi deneyimi olmayan hastalardaki kısmen randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışmaydı. Hastalar, MAVIRET ile 12 hafta ya da sofosbuvir ve daklatasvir kombinasyonu ile 12 haftaya randomize (2:1) edilmiştir; ardından çalışmaya MAVIRET ile 8 haftalık üçüncü bir kol (randomize edilmemiş) dahil edilmiştir. SURVEYOR-2 Kısım 3, sirozu olmayan tedavi deneyimi bulunan hastaları 12 ya da 16 haftalık tedaviye randomize eden açık etiketli bir çalışmaydı; bunun yanı sıra çalışma MAVIRET'in, 12 hafta (yalnızca tedavi naif) ve 16 haftalık (yalnızca tedavi deneyimi olanlar) süre kullanılarak iki özel tedavi kolundaki kompanse sirozu ve genotip 3 enfeksiyonu bulunan hastalardaki güvenliliğini değerlendirmiştir. Tedavi deneyimi olan hastalardan %46'sı (42/91) sofosbuvir içeren önceki rejimde başarısız olmuştur.

Tablo 8: Tedavi naif, genotip 3 enfeksiyonu bulunan sirozu olmayan hastalarda KVV12 (ENDURANCE-3)

	8 hafta MAVIRET N = 157	12 hafta MAVIRET N = 233	12 hafta SOF + DCV N = 115
KVV	%94,9 (149/157)	%95,3 (222/233)	%96,5 (111/115)
		Tedavi farkı -%1,2 %95 güven aralığı (-%5,6 – %3,1)	
	Tedavi farkı -%0,4; 97,5% güven aralığı (-%5,4 to %4,6)		
KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç			
Tedavi sırasında VF	%0,6 (1/157)	%0,4 (1/233)	%0 (0/115)
Nüks ^a	%3,3 (5/150)	%1,4 (3/222)	%0,9 (1/114)
Diğer ^b	%1,3 (2/157)	%3,0 (7,233)	%2,6 (3/115)

a. Nüks, tedaviyi tamamlayanlarda tedavi sonu yanıtından sonra HCV RNA \geq LLOQ tespiti şeklinde tanımlanmaktadır.

b. Bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakmış olan, izlem sırasında kaybedilen veya çalışmadan ayrılan gönüllüleri içermektedir.

KVV12'nin başlangıç A30K varlığına göre değerlendirildiği (Faz 2 ve 3 verileri dahil) tedavi deneyimi olmayan sirozu bulunmayan hastaların toplanmış analizinde, A30K olanlardan 8 hafta tedavi edilenlerde 12 hafta tedavi edilenlere kıyasla sayısal olarak daha düşük KVV12 elde edildi [%78 (14/18) vs %93(13/14)].

Tablo 9: Önerilen sürede tedavi almış sirozu olan ya da olmayan genotip-3 enfeksiyonu bulunan hastalarda KVV12 (SURVEYOR-2 Part 3)

	Sirozu olan Tedavi naif Hastalar	Sirozu olan veya olmayan, Tedavi Deneyimi Olan Hastalar
	MAVIRET 12 hafta (N = 40)	MAVIRET 16 hafta (N = 69)
KVV	%97,5 (39/40)	%95,7 (66/69)
KVV12 Görülmeyen Hastalarda Sonuç		
Tedavi sırasında VF	%0 (0/40)	%1,4 (1/69)
Nüks ^a	%0 (0/39)	%2,9 (2/68)
Diğer ^b	%2,5 (1/40)	%0 (0/69)
Siroz Durumuna Göre KVV		
Siroz Yok	NA	%95,5 (21/22)
Siroz Mevcut	%97,5 (39/40)	%95,7 (45/47)

a. Nüks, tedaviyi tamamlayanlarda tedavi sonu yanıtından sonra HCV RNA \geq LLOQ tespiti şeklinde tanımlanmaktadır.

b. Bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakmış olan, izlem sırasında kaybedilen veya çalışmadan ayrılan gönüllüleri içermektedir.

EXPEDITION-4'e kayıtlı, son evre böbrek hastalığı bulunan, genotip 3 enfekte hastalardan %100'ü (11/11) KVV12 sağlamıştır.

Sirozu olan ya da olmayan tedavi deneyimi bulunan ya da bulunmayan hastaların yer aldığı klinik çalışmalardan elde edilen genel KVV12 oranı

Tedavi naif veya önerilen sürede interferon, peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi edilen hastalardan, %97,5'i (1252/1284) genel KVV sağlarken, KVV%0,3'ünde (4/1284) tedaviye bağlı virolojik başarısızlık ve %0,9'unda (11/1262) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

Önerilen sürede tedavi almış, tedavi naif veya tedavi deneyimi bulunan kompanse sirozu olan hastalardan %97,0'si (288/297) KVV12 sağlarken (tedavi naif hastaların %98,0'i (192/196) KVV12 elde etmiştir), %0,7'sinde (2/297) tedavi sırasında virolojik başarısızlık ve %1,0'inde (3/289) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

8 hafta önerilen sürede tedavi almış, tedavi naif sirozu bulunmayan hastalardan %97,5'i (749/768) KVV12 sağlarken, %0,1'inde (1/768) tedavi sırasında virolojik başarısızlık ve %0,7'sinde (5/755) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

Önerilen sürede tedavi almış, tedavi deneyimi bulunan sirozu bulunmayan hastalardan %98,2'si (215/219) KVV12 sağlarken, %0,5'inde (1/219) tedavi sırasında virolojik başarısızlık ve %1,4'ünde (3/218) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

HIV-1 enfeksiyonu varlığının etkililik üzerine etkisi bulunmamıştır. ENDURANCE-1 ve EXPEDITION-2 çalışmalarından elde edildiği üzere, 8 veya 12 hafta süre ile tedavi edilen HCV/HIV-1 ko-enfekte tedavi naif veya tedavi deneyimi bulunan hastalarda (sırasıyla, sirozu bulunmayan ve kompanse sirozu bulunan) KVV12 oranı %98,2 (165/168)'dir. 1 hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık görülmüş (%0,6, 1/168), hiçbir hastada nüks görülmemiştir (%0, 0/166).

Karaciğer veya Böbrek Nakli Hastalarında Klinik Çalışma

MAGELLAN-2, 12 hafta boyunca MAVIRET alan sirozsuz, 100 karaciğer veya böbrek nakli sonrasındaki HCV GT1 6 ile enfekte 100 hastada yapılan tek kollu, açık etiketli bir çalışmadır. Çalışmaya, HCV ile tedavi naif veya GT3 ile enfekte olmuş tedavi naif hastalar dışında (peg) interferon, ribavirin, ve/veya sofosbuvir ile kombine tedavi alan hastalar dahil edilmiştir.

Tedavi edilen 100 hastada medyan yaş 60 idi (dağılım: 39-78). Hastaların % 57'si HCV genotip 1,% 13'ünde HCV genotip 2,% 24'ünde HCV genotip 3,% 4'ünde HCV genotip 4,% 2'sinde HCV genotip 6 idi. Hastaların % 75'i erkek; % 8'i siyah idi. % 66'sı HCV tedavisi-naifdi; hiçbirisi siroz değildir ve % 80'inde F0 veya F1'in başlangıçtaki bir fibrozis durumu vardı. Hastaların % 80'i karaciğer nakli sonrasında ve % 20'si böbrek nakli sonrasındadır. Birlikte kullanımına izin verilen immünosüpresanlar, siklosporin ≤ 100 mg/gün, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mikofenolik asit, prednizon ve prednizolondur.

Nakil sonrası hastalarda toplam KVV12 oranı %98.0 (98/100)'dir. Bir hastada nüks görülmüştür, hiçbir hastada virolojik başarısızlık görülmemiştir.

Yaşlılar:

MAVIRET klinik çalışmalarına 65 yaş ve üzeri 328 hasta dahil edilmiştir (toplam hasta sayısının %13,8'i). 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlemlenen yanıt oranları, tedavi grupları içerisindeki 65 yaş altı hastalarla benzerlik gösteriyordu.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MAVIRET bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Sağlıklı hastalarda MAVIRET bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Emilim		
T _{maks} (h) ^a	5,0	5,0
Öğünlerin etkisi (açlık durumuna kıyasla) ^b	↑ %83 – 163	↑ %40 – 53
Dağılım		
İnsan plazma proteinlerine bağlanan %	97,5	> 99,9
Kan / plazma oranı	0,57	0,62
Biyotransformasyon		
Metabolizma	sekonder,	yok
Eliminasyon		
Ana eliminasyon yolu	safra atılımı	safra atılımı
t _{1/2} (sa) kararlı durumda	6 - 9	23 - 29
İdrarla atılan doz %'si ^c	0,7	0
Feçesle atılan doz %'si ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Taşıyıcının substratı	P-gp, BCRP ve OATP1B1/3	P-gp ve dışlanmayan BCRP

a. Sağlıklı hastalarda glekaprevir ve pibrentasvirin tekli dozlarını takiben gözlenen medyan T_{maks} değeri.

b. Orta ila yüksek düzeyde yağ içeren öğünlerle birlikte ortalama sistemik maruz kalım.

c. Kütle dengesi çalışmalarında [¹⁴C]glekaprevir veya [¹⁴C]pibrentasvir ile yapılan tek doz uygulamaları.

d. Oksidatif metabolitler veya onların yan ürünleri radyoaktif dozun %26'sından sorumludur. Plazmada hiçbir glekaprevir metaboliti gözlenmedi.

Sirozu olmayan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, 3 günlük monoterapinin ardından, tek başına gerek günde 300 mg glekaprevir (N=6) gerekse günde 120 mg pibrentasvir (N=8) ile geometrik ortalama EAA₂₄ değerleri glekaprevir için 13600 ng-h/mL ve pibrentasvir için 459 ng-h/mL idi. Farmakokinetik parametrelerin popülasyonun farmakokinetik modellerini kullanarak estimasyonu, glekaprevirle pibrentasvir arasındaki doz non-linearitesi ve çapraz etkileşim nedeniyle doğal olarak belirsizdir. MAVIRET'in kronik hepatit C hastalarındaki popülasyonun farmakokinetik modellerine dayanarak, glekaprevir ve pibrentasvirin kararlı durum EAA₂₄ değerleri, sırasıyla, sirozu olmayan kişilerde 4800 ve 1430 ng-h/mL (N=1804), ve sirozu olanlarda 10500 ve 1530 ng-h/mL (N=280) idi. Sağlıklı kişilere kıyasla (N=230), HCV ile enfekte sirozu olmayan hastalarda EAA_{24,ss} popülasyon tahminleri glekaprevir için benzerdi (%10 fark) ve pibrentasvir için %34 daha düşüktü.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Glekaprevir EAA, doz orantılı biçimden daha fazla arttı (günde dört kez 1200 mg'ın maruziyeti günde dört kez 200 mg'ından 516 kat daha fazlaydı) ve bu, alıcı ve dışarı atan taşıyıcıların saturasyonu ile ilgili olabilir.

Pibrentasvir EAA, 120 mg doza kadar doz orantılı biçimden daha fazla arttı (günde dört kez 120 mg ile maruziyet günde dört kez 30 mg'a göre 10 kattan daha fazlaydı) ama ≥ 120 mg dozlarında lineer farmakokinetik sergiledi. <120 mg ile lineer olmayan maruziyet artışı dışarı atan taşıyıcılarla ilgili olabilir.

Glekaprevirle birlikte uygulandığında, pibrentasvir'in biyoyararlanımı tek başına kullanımına göre 3 kat fazladır. Pibrentasvirle birlikte uygulanma durumunda glekaprevir biyoyararlanımı daha az etkilenir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Glekaprevir ve pibrentasvir EAA değeri, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında diyaliz görmeyen hafif, orta, şiddetli ya da son evre böbrek yetmezliği bulunan, HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarda \leq %56 artmıştır. Glekaprevir ve pibrentasvir EAA değeri, HCV enfeksiyonu bulunmayan diyalize bağlı hastalarda diyalizle ya da diyaliz olmadan benzerdi (\leq %18 fark). HCV enfeksiyonu bulunan hastalardaki popülasyon farmakokinetiği analizinde, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, diyaliz alan ya da almayan son evre böbrek yetmezliği bulunan hastalar için %86 daha yüksek glekaprevir ve %54 daha yüksek pibrentasvir EAA değeri gözlemlenmiştir. Bağlanmamış konsantrasyon düşünüldüğünde, daha büyük artışlar beklenebilir.

Genel olarak, diyaliz alan ya da almayan böbrek yetmezliği bulunan HCV enfeksiyonu olan hastalarda MAVIRET maruziyetindeki değişiklikler klinik açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Klinik dozda, normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, glekaprevir EAA değeri Child-Pugh A hastalarda %33, Child-Pugh B hastalarda %100 ve Child-Pugh C hastalarda 11 kat daha yüksekti. Pibrentasvir EAA değeri, Child-Pugh A hastalarda benzer, Child-Pugh B hastalarda %26 daha yüksek ve Child-Pugh C hastalarda %114 daha yüksekti. Bağlanmamış konsantrasyon düşünüldüğünde, daha büyük artışlar beklenebilir.

Popülasyon farmakokinetik analizi, kompanse sirozu bulunan HCV enfeksiyonu olan hastalarda, MAVIRET uygulamasının ardından glekaprevir maruziyetinin yaklaşık 2 kat olduğunu ve pibrentasvir maruziyetinin siroz olmayan HCV enfeksiyonu bulunan hastalarla benzer olduğunu kanıtlamıştır. Sirozu olan veya olmayan kronik Hepatit C hastalarında glekaprevir maruziyeti arasındaki farkların mekanizması bilinmemektedir.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda MAVIRET'in farmakokinetiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda MAVIRET doz ayarlaması gerekli değildir. HCV enfeksiyonu bulunan hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığı (18 ile 88 yaş) içerisinde, yaşın glekaprevir veya pibrentasvir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

İrk/etnisite:

İrk ya da etnisiteye bağlı olarak MAVIRET doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet/ağırlık:

Cinsiyet veya vücut ağırlığına bağlı olarak MAVIRET doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Glekaprevir ve pibrentasvir, *in vitro* ya da *in vivo* testlerde, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon ve *in vivo* kemirgen mikronükleus testlerinde genotoksik değildi. Glekaprevir ve pibrentasvir ile herhangi bir karsinojenisite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Kemirgenlerde, test edilen en yüksek doza kadar çiftleşme, dişi ya da erkek fertilitesi ya da erken embriyonik gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Glekaprevir ve pibrentasvir'e karşı sistemik maruziyetler (EAA), önerilen dozda insanlardaki maruziyetten sırasıyla yaklaşık 63 ve 102 kat daha yüksekti.

Hayvan üreme çalışmalarında, MAVIRET bileşenleri organogenez sırasında, MAVIRET'in önerilen dozundaki insan maruziyetlerinden 53 kat (sırasıyla sıçanlar ve tavşanlar; glekaprevir) ya da 51 ve 1,5 kata (sırasıyla fareler ve tavşanlar; pibrentasvir) kadar yüksek maruziyetlerde ayrı ayrı uygulandığında, advers gelişim etkileri gözlemlenmemiştir. Bazı embriyo fetal toksisite ile (implantasyon sonrası kayıpta artış ve resorpsiyon sayısı ve ortalama fetal vücut ağırlığında azalma) maternal toksisite (anoreksi, düşük vücut ağırlığı ve düşük vücut ağırlığı artışı), tavşanlarda klinik maruziyetlerdeki glekaprevir değerlendirmesini engellemiştir. Glekaprevir ve pibrentasvire karşı maternal sistemik maruziyetin (EAA) insanlarda önerilen dozdaki maruziyetten sırasıyla yaklaşık 47 ve 74 kat daha yüksek olduğu kemirgen perinatal/postnatal çalışmalarında bileşenlerden hiçbirisinin etkisi söz konusu değildi. Değişmemiş glekaprevir, emziren sıçanların sütünde gözlemlenen ve emen yavrulara etkisi olmayan ana komponentti. Pibrentasvir, emziren sıçanların sütünde gözlemlenen ve emen yavrulara etkisi olmayan tek komponentti.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kopovidon (Tip K 28)

Vitamin E (tokoferol) polietilen glikol süksinat

Susuz koloidal silika

Propilen glikol monokaprilat (Tip II)

Kroskarmeloz sodyum

Sodyum stearil fumarat

Film Kaplama:

Hipromelloz 2910 (E464)

Laktoz monohidrat (Sığır sütünden elde edilir.)

Titanyum dioksit

Makrogol 3350

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blister ambalajlar.

84 film kaplı tablet içeren çoklu ambalaj (Her biri 21 tablet içeren 4 kutu).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 16-17
34768 Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2018/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ